

# Hvad kan beskytte mod DEMENS VED ALZHEIMERS SYGDOM?

Anden artikel om 'kognitiv reserve'. Ved normal aldring var forskningsresultaterne ikke entydige. Ved demens er der mere sikre fund.

I den første artikel om kognitiv reserve (Psykolog Nyt 17/2014) præsenterede jeg begrebet og resultater fra prospektive studier af kognitive funktioner ved stigende alder. Den videnskabelige evidens for 'reserve' ved normal aldring var noget modstridende og tvetydig. Ved demens er der mere sikre resultater, om end der fortsat er meget at diskutere og udforske.

Som jeg vil dokumentere, er 'reserve' i form af stor hjernestørrelse, høj intelligens, god uddannelse og en aktiv og stimulerende tilværelse med mange fritidsinteresser forbundet med mindre og senere forekomst af Alzheimers sygdom.

Et første spørgsmål er, om reserve beskytter mod dannelsen af amyloide plaks og tangler, som er de klassiske neuropatologiske kendetegn ved Alzheimers sygdom, eller om de beskytter mod de kliniske følger. En tidlig opgørelse fra nonne-studiet tydede på det første, men det var baseret på et ret lille antal autopsier. Senere opgørelser fra nonne-studiet viste snarere, at søstre med høj reserve forblev friske på trods af ophobning af amyloid i hjernen, som tilfældet var hos søster Bernadette (jf. første artikel). Senere studier har med et par undtagelser støttet dette. Det bliver forståeligt i lyset af et delvist ændret syn på Alzheimers sygdom.

## Alzheimers sygdom: Risikofaktorer, amyloid-hypotesen og biomarkører

Den såkaldte amyloide kaskadehypotese blev dominerende fra sidst i 1980'erne. Ifølge denne hypotese er den centrale og afgørende begivenhed i Alzheimers sygdom en dysfunktion i beta-amyloid (A $\beta$ ). Amyloid er et normalt protein i hjernecellers membraner, og den normale metaboliske nedbrydning giver adskillige peptid-fragmenter. De vigtigste er den såkaldte A $\beta_{40}$ , som er den normale og hyppigste, og A $\beta_{42}$ , som er tilbøjelig til at samle sig i klumper mellem hjernecellerne sammen med inflammatoriske celler og misdannede celleelementer i de såkaldte neuritiske plaks. Den væsentligste støtte til kaskadehypotesen er genetisk. Alzheimers sygdom med autosomal dominant arvegang hos unge er sjælden og tegner sig kun for ca. 1 % af alle tilfælde. Man fandt for ca. 20 år siden tre mutationer, som giver denne variant af sygdommen, og alle tre forstyrrer produktionen eller nedbrydningen af amyloid og dermed A $\beta$ . Ved Alzheimers sygdom hos ældre er den vigtigste risikofaktor (ud over alder) det såkaldte ApoE gen, som koder for et protein med en funktion i kolesterol-stofskiftet. Genet findes i tre varianter, ApoE2, ApoE3, og ApoE4. ApoE3-varianten er den hyppigste. ApoE4 øger risikoen for Alzheimers sygdom, ved to kopier med en faktor 6-8, tilsyneladende ved at ændre metabolismen, sammenklumpningen og måske mest afgørende fjernelsen af A $\beta$ -peptider, så ophobningen i hjernen bliver større.

Der har også været interesse for det andet klassiske patologiske kendetegn på Alzheimers sygdom, de neurofibrillære tangler. I modsætning til plaks dannes de intracellulært, hvor tau-prote-

inet indgår i cellens indre struktur. Tau kan løsgøres fra denne faste struktur og danne sammenfiltringer: tangler. Dette optræder, har man ment, senere end dannelsen af plaks og antages derfor at være et led i den amyloide kaskade. Tangler optræder som regel først i den transentorhinale region i temporallappen, og derfra er der en ret lovmæssig udbredning til andre områder af hjernen ved Alzheimers sygdom.

Der har været en langvarig diskussion om den relative betydning af amyloid og tau (og dermed plaks og tangler) i årsagerne til Alzheimers sygdom. Kognitive forstyrrelser og andre kliniske træk hænger mere sammen med tangler end med plaks (både i tid og lokalisation). Til gengæld har den genetiske evidens som nævnt peget på amyloid-ophobning og plaks, og det har været den dominerende forståelse de sidste par årtier, at dette er den primære begivenhed, som dernæst er årsag til dannelsen af tangler, transmitterændringer, tab af synapser, og celledød med atrofi: den amyloide kaskadehypotese. Nye fund anfægter centrale antagelser i kaskadehypotesen (Jack et al., 2013), men det er ikke emnet her.

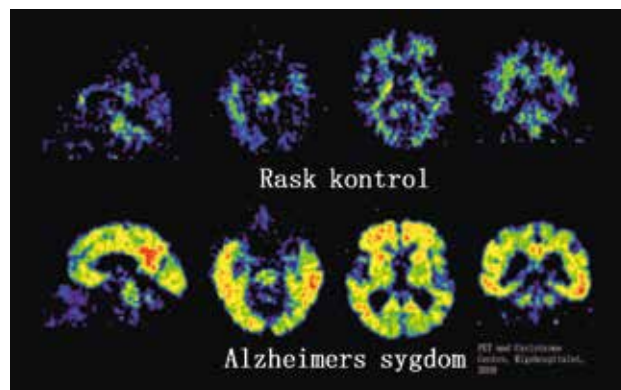
Katzman havde i 1988 vist, at en tredjedel af de gamle, som døde uden forudgående tegn på Alzheimers sygdom, ved post mortem-undersøgelse viste tegn på Alzheimers sygdom i form af plaks. Det og andre forhold har givet en tiltagende forståelse af, at amyloidophobning nok er en nødvendig, men ikke tilstrækkelig forudsætning for demens ved Alzheimers sygdom. Denne forståelse er styrket af, at der de sidste ca. 10 år er udviklet gode biomarkører for Alzheimers sygdom, så man ikke længere er afhængig af post mortem-undersøgelse. Det er dels mål for  $\beta$ -amyloid og tau i cerebrospinalvæske, dels og især udviklingen af en teknik til måling af amyloid med PET-skanning. Det anvendte sporstof er Pittsburg Compound B (PiB), som giver fine og præcise billeder af amyloidophobning i hjernen (Figur 1). Man kan så hos raske ældre i kohorteundersøgelser se, hvem der har, hvad man har kaldt 'præklinisk Alzheimers sygdom'. Det har muliggjort studier af den tidsmæssige udvikling af symptomer i relation til disse biomarkører. Det er søgt illustreret i modelform i Figur 2 og 3.

Der er nu enighed om, at der er et tidsmæssigt spænd mellem dannelsen af A $\beta$ -plaks og de neurodegenerative ændringer, som følges af kognitive og kliniske symptomer (Figur 2). Det har flyttet fokus til de faktorer, som fremskynder eller forsinker demensudviklingen. Den kan fremskyndes af samtidige vaskulære ændringer og ophobning af alfa-synuclein, som begge er hyppige blandt ældre. De vaskulære ændringer er bl.a. småinfarkter, hyperintensiteter i hvid substans (WMH) og angiopati, som ofte sammenfattes i begrebet småårssygdom. Alfa-synuclein danner Lewy-legemer, som kan give Parkinsons sygdom og Lewy-body demens, og som kan fremskynde og forværre Alzheimers sygdom. De faktorer, som kan forsinke demensudviklingen, sammenfattes i begrebet kognitiv reserve.

## TRE ARTIKLER

Psykolog Nyt bringer her den anden af tre sammenhængende oversigtsartikler om kognitiv 'reserve' og kognitiv træning. De to første artikler er forfattet af lektor, mag.art. Anders Gade, Københavns Universitet, den sidste af neuropsykologisk fagkonsulent Kasper Jørgensen, Nationalt Videnscenter for Demens, Rigshospitalet.

I 17/2014 præsenteredes reserve-begrebet og resultater fra studier af normal aldring. I det aktuelle nummer handler det om resultater om forekomst af demens. Endelig gives i 19/2014 en oversigt over studier af kognitiv træning.



**FIGUR 1.**

PiB-skanning. Billedet viser nederst amyloidophobning hos en patient med Alzheimers sygdom, og øverst fraværet heraf hos en normal forsøgsperson, som det ses hos næsten alle yngre. Hos ca. 20 % af ældre (dvs. ca. 70-årige) er der imidlertid også amyloid i hjernen som hos patienten på billedet. Billedet er stillet til rådighed af Ian Law, PET og Cyklotron-Centret, Rigshospitalet.

## > Forekomsten af Alzheimers sygdom: Reserve

Intelligens, uddannelse og andre mål for reserve korrelerer med de kognitive testpræstationer, som indgår i de diagnostiske kriterier for demens og Alzheimers sygdom. Hvis der i diagnostikken ikke tages tilstrækkeligt hensyn til disse sammenhænge, kan en sammenhæng mellem demens og reserve alene afspejle denne *bias*. Det er derfor vigtigt at vurdere reserve-hypotesen i længdesnitsundersøgelser af forekomst af nye tilfælde af demens, hvor en kohorte af i starten normalt fungerende ældre er fulgt over en længere årrække, og hvor man kan være sikker på, at diagnosen base-res på klinisk *ændring* snarere end blot *status*.

Der er nu mange sådanne undersøgelser. Valenzuela og Sachdev (2006) kunne inkludere 22 studier i en oversigt, hvor den mediane opfølgningstid til demens var syv år. De fleste studier havde ved kohortens dannelse en minimumsalder på 65 år, og den gennemsnitlige alder ved inklusion var i de fleste studier mellem 70 og 76 år. Incidensen af demens (nye tilfælde per hundrede per år) var typisk ca. 2, naturligvis bl.a. afhængigt af alderssammensætningen. Ved de forskellige mål for reserve blev odds ratio (OR) for demens beregnet.

**Uddannelse.** Valenzuela og Sachdev fandt 15 studier, hvor incidensen af demens var sammenlignet hos lavt og højt uddannede. Ti af de 15 studier fandt en signifikant sammenhæng mellem uddannelse og forekomst af demens. Den gennemsnitlige OR for demens var 0,53 for høj uddannelse sammenlignet med lav – altså en halvering af risikoen. Variabiliteten var større end ved andre reservemål.



*'Reserve' i form af stor hjernestørrelse, høj intelligens, god uddannelse og en aktiv og stimulerende tilværelse med mange fritidsinteresser er forbundet med mindre og senere forekomst af Alzheimers sygdom.*

Senere undersøgelser har bekræftet denne sammenhæng; i nogle tilfælde med interessante detaljer. Variabiliteten er som nævnt høj, og som diskuteret tidligere er antal skoleår uden oplysninger om udbyttet af skolegangen måske ikke det bedste mål for reserve. Mehta et al. (2009) fandt den sædvanlige sammenhæng mellem antal skoleår og demensudvikling. Men de havde også spurgt "Hvor godt klarede du dig i skolen?", hvor svarmulighederne var 'middel', 'over middel' og 'under middel'. 'Under middel' forudsagde demensudvikling bedre end antal skoleår. I Chicago-kohorten var der en beskedent beskyttelse mod udvikling af Alzheimers sygdom ved høj uddannelse, men denne sammenhæng forsvandt ved sam-

tidig analyse af betydningen af 'kognitiv aktivitet' (læsning, brætspil o.l.) ved baseline, som var stærkere som mål for reserve (Wilson et al., 2002).

Brayne et al. (2010) udførte en samlet analyse af data fra tre store longitudinelle kohorter. Der var post mortem-undersøgelser fra 872 deltagere, hvoraf godt halvdelen havde været demente ved død. Høj uddannelse var forbundet med større hjernevægt og ned-sat demensforekomst. Uddannelse viste ved kortikal atrofi, plaks og atherosklerose et dosis-respons forhold, således at mindst 12 års skolegang beskyttede mere end 8-11 års skolegang ved samme grad af patologi, og 8-11 år beskyttede mere end syv år eller der- under.

**Erhvervsstatus.** I 12 studier var nye tilfælde af demens opgjort efter erhvervsstatus, med lav versus høj (Valenzuela & Sachdev, 2006). Der var en beskyttelse mod demens ved erhvervsstatus om-trent som ved uddannelse. I enkelte studier så det ud til at have en selvstændig betydning, mens det i andre så ud til at være formid-let af uddannelsesniveau. En enkelt undersøgelse (Schmand et al., 1997) skelnede mellem erhvervsstatus og lederrolle og fandt, at sidstnævnte snarere end jobstatus *per se* beskyttede. Kungsholmen-studiet (Karp et al., 2009) antydede, at komplekst arbejde med data eller mennesker var forbundet med lav demensrisiko, og at det også gjaldt hos personer med lav uddannelse.

**Intelligens** er kun vurderet i få prospektive studier. Schmand et al. (1997) anvendte i Amsterdam-studiet med over 2000 ældre fulgt over fire år Dutch Adult Reading Test (DART), som er et es-timat af præmorbid begavelse baseret på en læseprøve med ord med irregulær udtale (som vi også bruger i Danmark med samme betegnelse, DART). Lav DART-IQ forudsagde demens bedre end lav uddannelse. Forfatterne lagde i deres diskussion vægt på, at in-telligens også teoretisk afspejler reserve bedre end uddannelse. Andre (Rentz et al., 2010; Vemuri et al., 2011) har senere bekræf-tet, at læseprøve-estimer af intelligens ser ud til at være bedre mål for reserve end uddannelse. Årsagen er formentlig, at de af-spejler både intelligens og uddannelse, herunder udbytte af ud-dannelse.

Intelligensens betydning for senere demensudvikling og kog-nitiv aldring er også undersøgt i retrospektive opfølgingsstudier. De mest bemærkelsesværdige er efter min vurdering undersøgel-ser af de skotske 1921- og 1936-kohorter, der som omtalt tidligere deltog i en gruppeintelligensprøve (Moray House-testen) som 11-årige. IQ i 11-årsalderen beskyttede ikke mod demens med tid-lig debut (før 65 år; måske fordi den arvelige komponent er høje-re ved tidlig debut), men ydede beskyttelse mod demens med de-but efter 65 år (Whalley et al., 2000).

**Fritidsaktiviteter.** Det måske mest perspektivrige fund ved-rører, hvad der i forskellige undersøgelser omtales som fritidsak-tiviteter, socialt engagement, mentale aktiviteter, kognitiv aktivi-

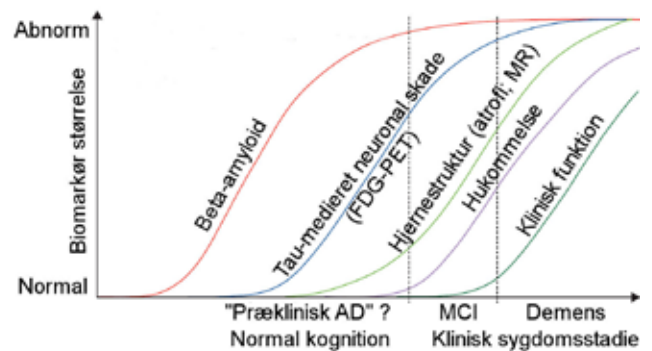
tet, kognitiv livsstil eller kognitiv stimulation. Samlet gav høj score på sådanne mål en halvering af demens (OR 0,50) i meta-analysen (Valenzuela & Sachdev, 2006), vel at mærke *efter* kontrol af betydningen af uddannelse. Den skeptiske kunne indvende, at ned-sat aktivitet kan være et tidligt symptom på begyndende demens-udvikling, men flere forhold taler imod denne forklaring. Det ene er, at mål for aktivitet i disse prospektive studier blev opnået 2-6 år før demens; i et senere studie endda 12 år før (Sattler et al., 2012). Det andet er, at resultaterne ikke ændres ved kontrol for kognitivt funktionsniveau ved baseline eller ved helt at fjerne forsøgspersoner med lave hukommelsesscores ved baseline fra analyserne, som det er gjort i nogle af studierne. Endelig har Wilson, Boyle et al. (2013) med data, som præsenteres sidst i kapitlet (Figur 8), vist, at høj kognitiv aktivitet tidligt i livet giver næsten lige så stor beskyttelse som aktivitet sent i livet.

Er det højt niveau i enhver form for fritidsaktivitet, som beskytter, eller er der noget, som beskytter mere end andet? I Kungsholmen-studiet beregnede Wang et al. (2002) separate mål for social, mental og 'produktiv' aktivitet. De gav tilsyneladende samme beskyttelse, men de korrelerede også ret højt indbyrdes. Andre har ligeledes fundet, at højt aktivitetsniveau på et område som regel ledsages af høj aktivitet på andre områder. Det gælder også fysisk aktivitet.

I Bronx-studiet fra New York var der ret høj alder (75-85 år) ved start, og den gennemsnitlige opfølgningstid var på over fem år. Her forsøgte forskergruppen (Verghese et al., 2003) også at bestemme ratio af nye tilfælde af demens ved hver enkelt af seks kognitive og otte fysiske fritidsaktiviteter ('hyppigt' versus 'sjældent'; med kontrol af uddannelse og de andre aktiviteter). Hyppig læsning, aktiv musikudøvelse, brætspil og kryds-og-tværs beskyttede! I samme kohorte beregnede Verghese et al. (2006) også aktivitetsniveauets betydning for udvikling af MCI ('forløberen' for Alzheimers sygdom). På grundlag af et samlet mål for hyppigheden af de seks kognitive aktiviteter blev forsøgspersonerne inddelt i tertiler, og både den højeste og den mellemste tredjedel i aktivitetscore fik ca. halveret risikoen for MCI i forhold til den laveste tredjedel. Igen var det kognitive snarere end fysiske aktivitetsformer, som beskyttede.

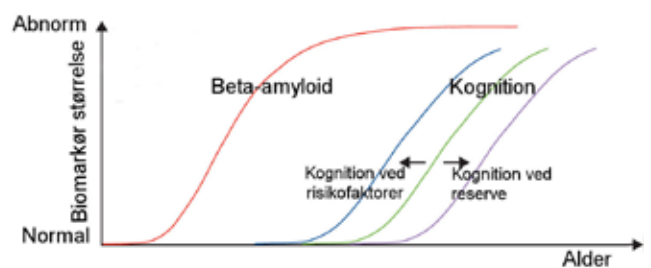
**Fysisk aktivitet** hører strengt taget ikke med i begrebet kognitiv reserve, og hypoteser om en eventuel beskyttende virkning vedrører til dels andre fysiologiske mekanismer. Hamer og Chida (2009) inkluderede 16 prospektive studier i en metaanalyse. Disse studier omfattede over 160.000 ikke-demente ældre ved starten med 3.219 tilfælde af demens i opfølgningsperioden. Ved sammenligning af personer i den højeste aktivitetskategori med den laveste var der en OR på 0,72 for alle slags demens og 0,55 for Alzheimers sygdom – altså næsten en halvering af risikoen.

Fysisk aktivitet hænger som anført sammen med andre former for aktivitet, og i nogle undersøgelser forsvinder eller formindskes betydningen af fysisk aktivitet ved samtidig kontrol af uddannelse



**FIGUR 2.**

Hypotetisk model af biomarkører ved Alzheimers sygdom og kliniske stadier. Den horisontale akse angiver rækkefølge over tid for de kliniske stadier ved Alzheimers sygdom. Man taler nu om "præklinisk Alzheimers sygdom" hos kognitivt normalt fungerende ældre, som har A $\beta$ -ophobning. Der er sat ? ved "præklinisk AD, for der er ikke fuld enighed om betegnelsen. Den vertikale akse angiver svarhedsgrad for de forskellige biomarkører. Den blå kurve over ændringer i metabolisme (formentlig synapsetab) målt med FDG-PET er ændringer i de specielle "Alzheimer-områder" temporoparietalt inklusive den mediale parietallap. Disse funktionelle ændringer ser ud til at komme noget før kognitive forstyrrelser, som er tættere knyttet til atrofi specielt i den mediale temporallap. Efter Jack et al. (2010).



**FIGUR 3.**

Hypotetisk model af demensudviklingen, som ikke har et fast forhold til A $\beta$ -mængden. Hos nogle (blå linje) kan den være accelereret pga. risikofaktorer (fx samtidige vaskulære ændringer). Hos andre kan den være forsinket pga. reservefaktorer (fx intelligens, uddannelse eller aktivitet). Jack et al. (2013) har opdateret '2010-modellen' i lyset af nye resultater, men modellen som tegnet her er styrket af de nye fund. Efter Jack et al. (2010).



**FIGUR 4.**

James Mortimer. Han foreslog som vist nok den første i et bogkapitel i 1988, at uddannelse måske kan beskytte mod demens og Alzheimers sygdom. Her er han fotografieret i København i 2014 i forbindelse med et internationalt Alzheimermøde.

> eller kognitiv aktivitet, mens det modsatte tilsyneladende er sjældnere. I andre studier har fysisk aktivitet en selvstændig betydning. I Kungsholmen-undersøgelserne (Rovio et al., 2005) var der fx en halvering af risiko for demens og specifikt Alzheimers sygdom ved fysisk aktivitet mindst to gange om ugen registreret 20 år tidligere, og det var også tilfældet efter kontrol af uddannelsens betydning.

**Tosprogethed.** Forskere fra Canada har i retrospektive studier vist, at tosprogede i gennemsnit får en Alzheimer-diagnose godt fire år senere end ensprogede, som de i øvrigt ikke adskiller sig fra i uddannelse. Denne forsinkelse er bekræftet af andre. Der er i forvejen en rig litteratur om, hvordan tosprogethed giver fordele for nogle mentale kontrolfunktioner, og der begynder også at komme studier af, hvad det er for ændringer i hjernen, som kan ligge bag disse fordele og for den kognitive reserve (Bialystok et al., 2012). Den forsinkede udvikling af demens hos tosprogede er senest vist i en stor undersøgelse fra Indien (Alladi et al., 2013), hvor den også viste sig hos analfabeter.

### Alzheimers sygdom ved høj reserve: Senere, men så sværere og hurtigere

Ved Alzheimers sygdom ser det ud til, at høj uddannelse og andre mål på reserve beskytter, så personer med høj reserve udvikler demens i mindre omfang og senere. Til gengæld er sygdomsprocesserne så mere fremskredet, når diagnosen stilles. Alzheimer-patienter med høj uddannelse dør ikke hurtigere, men de viser et hurtigere fald i kognitive funktioner efter diagnose (Figur 5).

Stern et al. (1992) var de første til at vise, at Alzheimers sygdom med samme kliniske sværhedsgrad hos højt og lavt uddannede viste forskellig defekt i den cerebrale blodgennemstrømning. Specielt bagtil i hjernen, i temporal- og parietallap, var der hos de højt uddannede større grad af nedsat flow som tegn på mere fremskreden sygdom (Figur 6). Dette er bekræftet i mange senere undersøgelser, også hvor man har anvendt den mere sikre og følsomme FDG-PET, hvor man måler direkte på stofskifteprocesserne, og det er ud over høj uddannelse vist ved høj præmorbid IQ og ved højt kognitivt aktivitetsniveau. Det er også vist ved amnestisk MCI hos personer, som senere fik en Alzheimer-diagnose (Morbelli et al., 2013), og her var der hos de højt uddannede – sammenlignet med de lavt uddannede – med Alzheimers sygdom i denne prodromfase ud over hypometabolisme især i temporallappen samtidig en relativ (kompensatorisk?) hypermetabolisme præfrontalt.

Som nævnt kan man nu også måle amyloid-aflejringer i hjernen direkte med PiB-skanning, og flere undersøgelser har vist, at sygdomsprocessen målt på denne måde er mere fremskreden hos højt uddannede med Alzheimers sygdom end hos lavt uddannede med samme kliniske sværhedsgrad. I en finsk undersøgelse (Kempainen et al., 2008) var der på én gang mere amyloid frontalt og lavere glukosemetabolisme temporoparietalt hos de højt uddan-

nede, så de på begge mål viste mere fremskredne sygdomsprocesser end de lavt uddannede på det tidspunkt, hvor de havde samme kliniske sværhedsgrad. Udtrykt mere positivt: De højt uddannede var ikke mere syge på trods af mere fremskreden sygdom.

Hvis reserve beskytter mod demens ved Alzheimer-ændringer, kan man så også hos ældre ikke-demente se mere fremskreden Alzheimer-patologi hos højt uddannede?

Ewers et al. (2013) delte i en prospektiv undersøgelse raske ældre i to grupper på grundlag af mængden af  $\beta$ -amyloid i cerebrospinalvæsken. Hos personer med 'præklinisk Alzheimers sygdom' ( $A\beta_{42} < 192$  pg/ml) var der en sammenhæng mellem uddannelse og FDG-PET i områder i parietallappen, så metabolismen var mest nedsat hos de højest uddannede. De var klinisk raske på trods af sygdomsprocesser.

### Mekanismer i kognitiv reserve

Der har været mange spekulationer om, hvordan intelligens, uddannelse og et højt niveau af udfordrende fritidsaktiviteter kan beskytte. Mange centrerer sig om aspekter af hjernens plasticitet, og på et generelt plan er det også let nok at sige "Use it or lose it"! Men mere specifikt?

En forskningsstrategi har været at bruge funktionelle billed-dannelsesstudier, PET eller fMRI, med opgaver i især hukommelse og eksekutive funktioner, og lede efter systematiske sammenhænge med mål for kognitiv reserve (Buckner, 2004; Stern, 2009). Typisk har der også været anvendt forsøgsgrupper af både unge og gamle og opgaver med varierende sværhedsgrad.

Der er dog store vanskeligheder med at tolke resultater fra disse undersøgelser. Fx er der typisk aktivering af et større antal områder hos ældre end unge ved samme opgave, eventuelt også bilateralt hos ældre, hvor opgaven hos unge alene aktiverer den ene side. Er det udtryk for reserve, eller er det bare et udtryk for mindre effektiv brug af hjernen hos de ældre? Stern (2009) nåede forsigtigt frem til, at områder i frontallappen ser ud til at være involveret i kognitiv reserve på tværs af adskillige aktiveringsopgaver. Han spekulerede også på, at disse områders normale rolle i kontrolprocesser i arbejdshukommelse og i skift mellem forskellige opgaver kunne være afgørende for, at de så ud til at blive aktiveret som en funktion af reserve. Buckner (2004) diskuterede de samme områder og deres forbindelser til områder bagtil i hjernen, især hippocampus og parahippocampale områder, for aldersændringer i hukommelse. Allerede for ti år siden var der en vis evidens for,



*Forskere fra Canada har i retrospektive studier vist, at tosprogede i gennemsnit får en Alzheimer-diagnose godt fire år senere end ensprogede, som de i øvrigt ikke adskiller sig fra i uddannelse.*

at øget frontal aktivering kunne tjene kompensatorisk. Der er siden kommet tiltagende evidens for, at ændringer i hvid substans, der som regel er mest udtalte i frontallapperne, er en vigtig faktor for, om plaks og tangler manifesterer sig som demens (Figur 7). Ændringer i hvid substans er per definition i ændringer hjernens forbindelser, og frontallappernes funktion er bl.a. at modulere områder bagtil via disse forbindelser (Gade & Øksnebjerg, 2009).

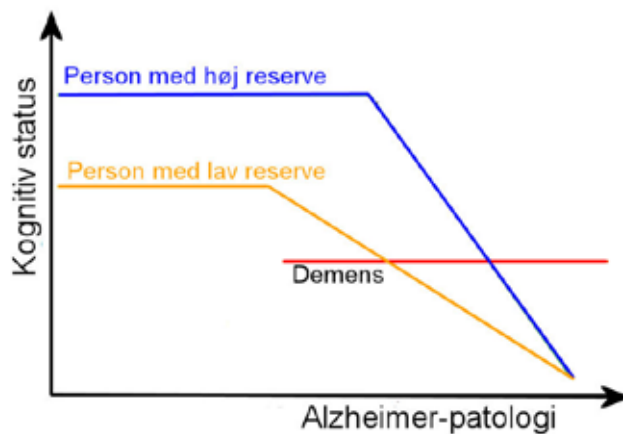
Hvis kognitiv reserve som antydnet indebærer stærkere forbindelser mellem hjerneområder, især mellem områder frontalt og bagtil i hjernen, så burde det også afspejles med de nye metoder med magnetskanning, som er kommet de sidste ca. ti år til at vise funktionelle og strukturelle forbindelser. Hos tosprogede, hvor der som omtalt ovenfor er forsinket udvikling af Alzheimers sygdom, er det i en lang forskningstradition vist, at de også på ikke-sproglige områder har bedre udviklede mentale kontrolfunktioner end ensprogede. Luk et al. (2011) undersøgte hos raske ældre, hvoraf halvdelen var ensprogede, halvdelen tosprogede, de lange forbindelser med diffusions-tensor billeddannelse (DTI). Forbindelserne så ud til at være bedst udviklede og bevarede hos de tosprogede, og den funktionelle 'konnektivitet' mellem for og bag i hjernen var også stærkere hos de tosprogede. Flere undersøgelser har fundet en tilsvarende sammenhæng med uddannelse, således at 'integriteten' af de lange forbindelser eller deres funktionelle 'konnektivitet' var bedst hos normale ældre forsøgspersoner med høj uddannelse.

En noget lignende sammenhæng med et mål for kognitiv reserve blev fundet i det studie af Alzheimers sygdom i prodromfase, som blev nævnt ovenfor (Morbelli et al., 2013). Her var der, ud over sværere hypometabolisme i hviletilstand i temporallappen hos de højt uddannede end hos de lavt uddannede, også relativ hypermetabolisme – øget aktivitet – i den højre dorsolaterale præfrontale region hos de højt uddannede. De udførte også 'konnektivitets-analyser', dvs. undersøgelse af de funktionelle forbindelser, og fandt øget konnektivitet (korrelationer) fra det højresidige frontale 'kompensationsområde' til adskillige kortikale områder i begge hemisfærer, herunder frontotemporal cortex, parahippocampal gyrus og præcuneus, hos de højt uddannede alene.

### Mekanismer i kognitiv reserve: Ian Robertsons hypotese om noradrenalins rolle

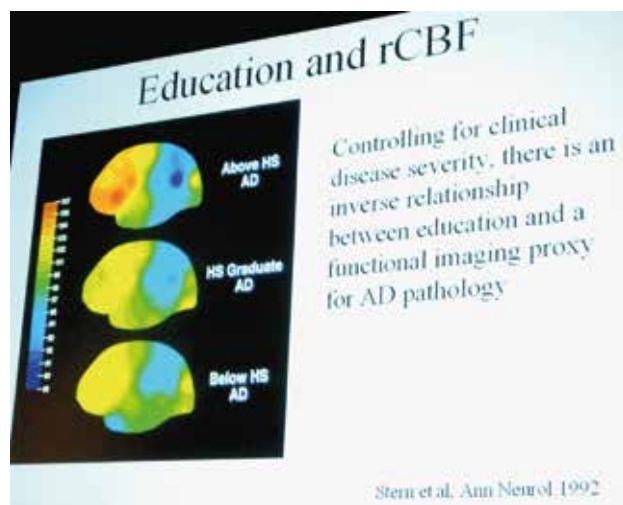
Billedannelsesstudierne antyder, at kognitiv reserve grundlæggende handler om individuelle forskelle i den effektivitet, kapacitet eller fleksibilitet, som findes i bestemte netværk i hjernen, så denne 'reserve' kan opretholde funktion ved Alzheimer-patologi eller anden form for hjerneskade eller kompensere for skaden. Noget af denne reserve kan være hjernens størrelse eller den medfødte intelligens, men andet er erhvervet eller forstærket. Hvordan?

Der er formentlig flere mekanismer. Den skotske neuropsykolog Ian Robertson (nu i Dublin) har fremsat den hypotese, at hypig aktivering af noradrenalinsystemet livet igennem er en mekanisme, som bidrager til reserve (Robertson, 2013). Noradrenalin



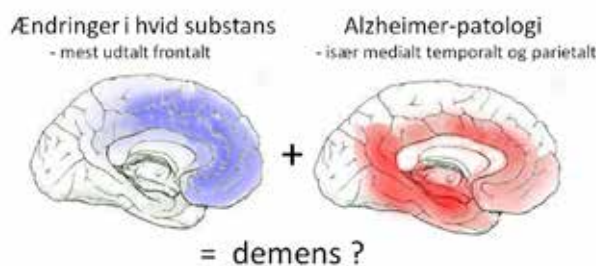
FIGUR 5.

Model, som beskriver de fleste fund vedrørende relation mellem kognitiv reserve, Alzheimer-patologi og demensudvikling. X-aksen viser tiltagende grad af plaks og tangler, og Y-aksen viser kognitiv funktion. Faldet i kognitive funktioner ved et bestemt niveau af plaks og tangler sætter ind senere ved høj reserve, men er så til gengæld hurtigere. Efter Stern (2009).



FIGUR 6.

Yaakov Stern viste i 1992, at der ved Alzheimer-patienter med høj uddannelse var mere fremskreden 'sygdom' (vist som defekt i blodgennemstrømning), end tilfældet var hos patienter med samme sværhedsgrad med lav uddannelse (øverst: mere end High School; nederst: mindre end High School). Fra foredrag af Stern i København 2014.



FIGUR 7.

Skematisk model af demensudvikling. Hjernens forbindelser fra frontallapperne kan kompensere for en betydelig mængde af Alzheimer-patologi i form af plaks og tangler, med mindre disse forbindelser svækkes af vaskulær sygdom eller – som led i lav reserve – i forvejen er svagt udviklede.

> er en af de fire store transmittorer (de andre er dopamin, serotonin og acetylcholin), som ud over klassisk neurotransmission fungerer som neuromodulatorer, idet de svækker og især forstærker virkningen af andre neurotransmitteres funktion i synapser. Herved styrkes og skærpes 'signalet' i forhold til 'støjen'. Noradrenalin dannes i kernen locus coeruleus øverst i hjernestammen, hvorfra der går lange axoner med mange forgreninger til hele korteks og mange andre dele af hjernen.

Noradrenalin udløses især ved præsentation af nye, betydningsfulde og interessante stimuli, hvis cerebrale repræsentation styrkes herved, og den har generelt en rolle i opmærksomhed. Sara (2009) har i en god oversigtsartikel om disse forhold også givet evidensen for den hypotese, at noradrenalin spiller en rolle i vores evne til fleksibelt at skifte mellem de store netværk og holde aktiveringen af netværkene adskilt. Robertson går et skridt videre med forslaget om, at alle de centrale elementer i kognitiv reserve – intelligens, uddannelse og social og mental engagement – indebærer hyppig aktivering af noradrenalin og samtidig opregulering af noradrenalinsystemet livet igennem, og at denne aktivering og opregulering er forbundet med en 'optimeret' og bedre forbundet hjerne, som kan reorganisere sig til at opretholde funktion på trods af tiltagende Alzheimer-patologi.

Det er for så vidt ikke nyt, at noradrenalin kan spille en rolle i Alzheimers sygdom, men udforskningen af noradrenalins funktioner er besværliggjort af, at der for noradrenalin i modsætning til de andre neuromodulatorer ikke findes sporstoffer, som kan bruges med PET til studier *in vivo* hos mennesker. Evidensen for Robertsons hypotese er derfor i udstrakt grad baseret på dyrestudier. Hos mennesker er pupiludvidelse dog en overraskende sikker indikator på noradrenalin-aktivering og kan bruges. Studier baseret på pupiludvidelse støtter, at mentale udfordringer og andre faktorer i kognitiv reserve ret pålideligt er ledsaget af noradrenalin-frigivelse. Det svageste led i argumentationskæden er nok hypotesen om, at hyppige aktiveringer styrker de kognitive netværk. Der findes en del eksempler på øget størrelse af bestemte kortikale områder efter intensiv og langvarig træning, men indtil videre har kun et enkelt arbejde undersøgt hvid substans i forhold til livslang erfaring. Mustafa et al. (2012) sammenlignede i den tidligere omtalte skotske undersøgelse intelligens ved 11 og 68 år. Hos de personer, der som 68-årige viste højere 'flydende' intelligens end forudsagt af præstationerne ved 11 år, fandtes også en højere grad af 'strukturel kompleksitet' i hvid substans.

Hypotesen om noradrenalins betydning for kognitiv reserve finder støtte i de sidste opgørelser af data fra den longitudinelle undersøgelse af ældre i Chicago, som følges med årlige kognitive undersøgelser og autopsi med neuropatologiske undersøgelser af hjernen.

Figur 9 på næste side viser det beregnede fald i kognitive funktioner de sidste seks år før død som en funktion af mængden af kognitive aktiviteter (læsning, biblioteksbrug, brevskrivning etc.), dels i børne- og ungdomsår, dels i årene inden rekruttering til stu-

diet. Kurverne er justeret for de forskelle, som hænger sammen med fx uddannelse og de senere konstaterede patologiske ændringer, hvorfor udgangspunktet for alle tre kurver er tæt på z-score 0. Kurverne er baseret på i alt 294 personer, som i gennemsnit var 89 år gamle ved død. Der var ingen demente ved rekruttering, men en tredjedel havde MCI, og ca. halvdelen udviklede demens eller MCI i løbet af opfølgingsperioden frem til død. Det er derfor naturligt, at der er betydeligt fald i kognitive funktioner, og ca. en tredjedel af variabiliteten i dette fald hang sammen med demografiske og neuropatologiske faktorer. Men godt 10 % af variabiliteten kunne forklares af det kognitive aktivitetsniveau, og det er det, som er vist med de farvede kurver i figuren.

En undergruppe på 165 personer blev anvendt til at undersøge en hypotese om, at tætheden af neuroner i tre hjernestammer kunne udgøre strukturelt grundlag for 'reserve' (Wilson, Nag et al., 2013). Fra disse personers hjerner blev taget blokke af væv, som omfattede *i*) substantia nigra (med dopaminerge celler), *ii*) nucleus raphe (med serotonerge celler), og *iii*) locus coeruleus (med noradrenerge celler). Skiver fra disse blokke blev behandlet med immunhistokemiske farveprocesser, som muliggjorde celtælling. Antallet af celler i disse kerner (nigra og coeruleus) havde en klar sammenhæng med det kognitive fald, og det var især antallet af de noradrenerge celler i locus coeruleus, som var ansvarlig for sammenhængen med accelereret fald i kognitive funktioner.



*Hvis kognitiv reserve indebærer stærkere forbindelser mellem hjerneområder, især mellem områder frontalt og bagtil i hjernen, så burde det også afspejles med de nye metoder med magnetskanning, som er kommet de sidste ca. ti år til at vise funktionelle og strukturelle forbindelser.*

Man kan ikke ud fra denne undersøgelse vide, om sammenhængen mellem neuron-tæthed i locus coeruleus og det kognitive fald skyldes, at en eller anden neuropatologisk proces påvirker begge. Men hverken tangler eller Lewy-legemer, som er de umiddelbart mest oplagte muligheder, så ud til at formidle sammenhængen. Et alternativ, svarende til Robertsons hypotese, er, at locus coeruleus repræsenterer den strukturelle komponent i reserve.

### **Kognitiv reserve ved andre hjernesygdomme**

Hvis intelligens, uddannelse og udfordrende kognitive aktiviteter kan yde beskyttelse mod det kognitive forfald ved demenssygdom-

me, så kan de vel også ved andre neurologiske sygdomme? Ja, formentlig. Det er undersøgt ved fx grupper af patienter med HIV-infektion, hovedtraume, subaraknoidalblødning og multipel sklerose. Det er imidlertid i de fleste tilfælde ret små tværsnitsundersøgelser, som ikke er så metodologisk stærke.

Det er også blevet foreslået, at kognitiv reserve er et relevant begreb for forståelsen af psykiatriske sygdomme og deres symptomer (Barnett et al., 2006). Det er bedst undersøgt ved skizofreni, hvor lav IQ længe har været kendt som risikofaktor. Det er dog uklart, om der både er øget risiko ved lav IQ og øget beskyttelse ved høj IQ. Urfer-Parnas et al. (2010) fandt præmorbid IQ fra sessionsundersøgelse hos over 7000 danske mænd, som senere blev indlagt med psykiatrisk sygdom. Hos skizofrene var IQ ca. seks points lavere end i kontrolgruppen, og ligesom i en tilsvarende svensk undersøgelse var der en effekt over hele IQ-spektret, således at den relative risiko for skizofreni (såvel som for andre psykosesygdomme og for personlighedsforstyrrelser) steg ved tiltagende lav IQ, mens risikoen tilsvarende faldt ved tiltagende høj IQ.

### Konklusion og perspektiv

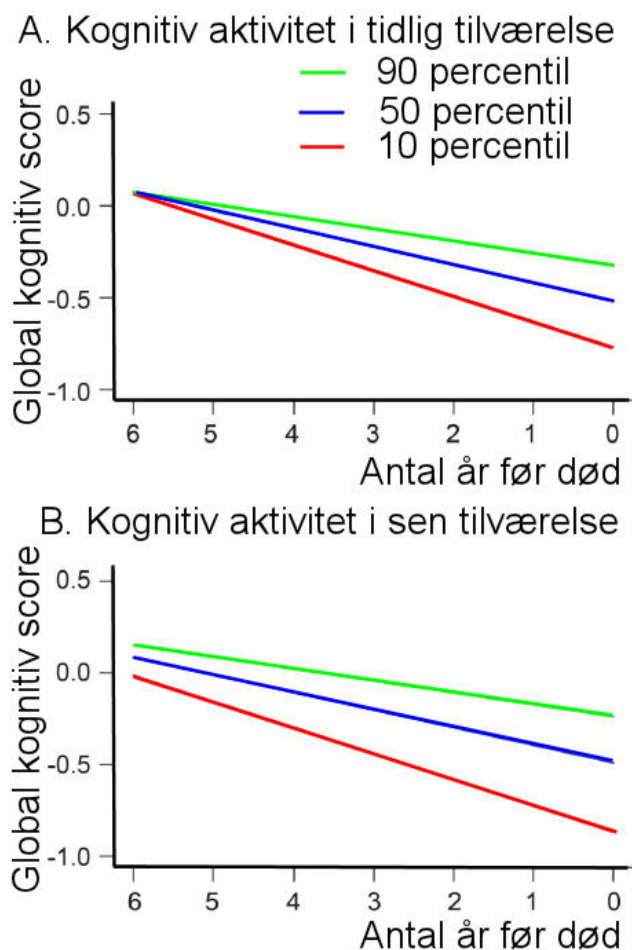
Der er nu overvældende evidens for, at livslang intellektuel aktivitet, som også afspejler sig i intelligens og uddannelse, yder en ikke ubetydelig beskyttelse mod det intellektuelle forfald og den udvikling af demens, som hænger sammen med aldring og mere specifikt Alzheimer-sygdommens ændringer i hjernen. Mekanismerne i opbygningen af denne kognitive reserve er endnu hypotetiske, men meget tyder på, at det har at gøre med styrkelse af hjernens forbindelser.

Det har også ført til antagelser om, at kognitiv træning kan forebygge forfald og demens. Det er emnet for et tredje arbejde (Psykolog Nyt 19/2014), som Kasper Jørgensen har skrevet til denne serie. ■

*Anders Gade, lektor, mag.art. i psykologi  
Institut for Psykologi, Københavns Universitet*



**FIGUR 8.**  
*Ian Robertson september 2013 på Hindsgavl Slot. Han har flere gange været i Danmark for at undervise og holde foredrag om forskellige aspekter af opmærksomhed.*



**FIGUR 9.**  
*Det kognitive fald gennem de sidste seks år før død som funktion af kognitiv aktivitetsniveau i barne- og ungdomsår (øverst) og i sen voksenalder (nederst). De beregnede kurver er korrigeret for betydningen af alder ved død, køn, uddannelse, plaks, tangles, infarkter og Lewy-legemer (jf. Figur 7 i den første artikel i serien, som overlapper delvist i datagrundlag). Efter Wilson, Boyle et al. (2013).*



## REFERENCER

- Alladi, S., Bak, T.H., Duggirala, V., Surampudi, B., Shailaja, M., Shukla, A.K., Chaudhuri, J.R., & Kaul, S. (2013). Bilingualism delays age at onset of dementia, independent of education and immigration status. *Neurology*, *81*, 1938-1944.
- Barnett, J.H., Salmond, C.H., Jones, P.B., & Sahakian, B.J. (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological Medicine*, *36*, 1053-1064.
- Bialystok, E., Craik, F.I., & Luk, G. (2012). Bilingualism: consequences for mind and brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*, 240-250.
- Brayne, C., Ince, P.G., Keage, H.A., McKeith, I.G., Matthews, F.E., Polvikoski, T. et al. (2010). Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain*, *133*, 2210-2216.
- Buckner, R.L. (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, *44*, 195-208.
- Ewers, M., Insel, P.S., Stern, Y., & Weiner, M.W. (2013). Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, *80*, 1194-1201.
- Gade, A. & Øksnebjerg, L. (2009). Præfrontal korteks: Forstyrrelser i eksekutive funktioner og social kognition. In A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt, & P.M. Pedersen (Eds.), *Klinisk neuropsykologi* (pp. 175-211). København: Frydenlund.
- Hamer, M. & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*, *39*, 3-11.
- Jack, C.R., Jr., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Shaw, L.M., Aisen, P.S., Weiner, M.W. et al. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology*, *9*, 119-128.
- Jack, C.R., Jr., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Weiner, M.W., Aisen, P.S. et al. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.*, *12*, 207-216.
- Karp, A., Andel, R., Parker, M.G., Wang, H.X., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2009). Mentally stimulating activities at work during midlife and dementia risk after age 75: follow-up study from the Kungsholmen Project. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*, 227-236.
- Kemppainen, N.M., Aalto, S., Karrasch, M., Nagren, K., Savisto, N., Oikonen, V. et al. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *63*, 112-118.
- Luk, G., Bialystok, E., Craik, F.I., & Grady, C.L. (2011). Lifelong bilingualism maintains white matter integrity in older adults. *Journal of Neuroscience*, *31*, 16808-16813.
- Mehta, K.M., Stewart, A.L., Langa, K.M., Yaffe, K., Moody-Ayers, S., Williams, B.A. et al. (2009). "Below average" self-assessed school performance and Alzheimer's disease in the Aging, Demographics, and Memory Study. *Alzheimers and Dementia*, *5*, 380-387.
- Morbelli, S., Perneczky, R., Drzezga, A., Frisoni, G. B., Caroli, A., van Berckel, B.N. et al. (2013). Metabolic networks underlying cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease: a European Alzheimer disease consortium project. *Journal of Nuclear Medicine*, *54*, 894-902.
- Mustafa, N., Ahearn, T.S., Waiter, G.D., Murray, A.D., Whalley, L.J., & Staff, R.T. (2012). Brain structural complexity and life course cognitive change. *NeuroImage*, *61*, 694-701.
- Rentz, D.M., Locascio, J.J., Becker, J.A., Moran, E.K., Eng, E., Buckner, R.L. et al. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Annals of Neurology*, *67*, 353-364.
- Robertson, I.H. (2013). A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *34*, 298-308.
- Rovio, S., Kareholt, I., Helkala, E.L., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J. et al. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, *4*, 705-711.
- Sara, S.J. (2009). The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 211-223.
- Sattler, C., Toro, P., Schonknecht, P., & Schroder, J. (2012). Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, *196*, 90-95.
- Schmand, B., Smit, J.H., Geerlings, M.I., & Lindeboom, J. (1997). The effects of intelligence and education on the development of dementia. A test of the brain reserve hypothesis. *Psychological Medicine*, *27*, 1337-1344.
- Stern, Y., Alexander, G. E., Prohovnik, I., & Mayeux, R. (1992). Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *32*, 371-375.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*, 2015-2028.
- Urfer-Parnas, A., Mortensen, E.L., Saebye, D., & Parnas, J. (2010). Pre-morbid IQ in mental disorders: a Danish draft-board study of 7486 psychiatric patients. *Psychological Medicine*, *40*, 547-556.
- Valenzuela, M.J. & Sachdev, P. (2006b). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, *36*, 441-454.
- Vemuri, P., Lesnick, T.G., Przybelski, S.A., Knopman, D.S., Roberts, R.O., Lowe, V.J. et al. (2012). Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *Annals of Neurology*, *72*, 730-738.
- Verghese, J., Lipton, R.B., Katz, M., Hall, C.B., Derby, C.A., Kuslansky, G. et al. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New England Journal of Medicine*, *348*, 2508-2516.
- Verghese, J., LeValley, A., Derby, C., Kuslansky, G., Katz, M., Hall, C. et al. (2006). Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*, *66*, 821-827.
- Wang, H.X., Karp, A., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2002). Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *American Journal of Epidemiology*, *155*, 1081-1087.
- Whalley, L.J., Starr, J.M., Athawes, R., Hunter, D., Pattie, A., & Deary, I.J. (2000). Childhood mental ability and dementia. *Neurology*, *55*, 1455-1459.
- Wilson, R.S., Bennett, D.A., Bienias, J.L., Aggarwal, N.T., Mendes-de-Leon, C.F., Morris, M.C. et al. (2002). Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology*, *59*, 1910-1914.
- Wilson, R.S., Nag, S., Boyle, P.A., Hizek, L.P., Yu, L., Buchman, A.S. et al. (2013). Neural reserve, neuronal density in the locus ceruleus, and cognitive decline. *Neurology*, *80*, 1202-1208.
- Wilson, R.S., Boyle, P.A., Yu, L., Barnes, L.L., Schneider, J.A., & Bennett, D.A. (2013). Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive ageing. *Neurology*, *81*, 314-321.