

Henning Røgeberg

# Sammenhengen mellom cerebrospinale biomarkører, feilsvar og korrekte svar på nevropsykologiske tester hos personer med subjektiv og mild kognitiv svikt

Hovedoppgave i profesjonsstudiet i psykologi

Veileder: Ramune Grambaite

Desember 2018



Henning Røgeberg

# Sammenhengen mellom cerebrospinale biomarkører, feilsvar og korrekte svar på nevropsykologiske tester hos personer med subjektiv og mild kognitiv svikt

Hovedoppgave i profesjonsstudiet i psykologi  
Veileder: Ramune Grambaite  
Desember 2018

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for samfunns- og utdanningsvitenskap  
Institutt for psykologi



## **Forord**

Denne hovedoppgaven er en del av fullbyrdelsen av min utdanning som psykolog ved Institutt for psykologi, NTNU. Jeg vil benytte anledningen til å takke min hovedveileder Ramune Grambaite for meget god hjelp, raske og presise tilbakemeldinger, og motiverende ord gjennom hele prosessen. Jeg vil også takke min biveileder Odin Hjemdal for god hjelp med statistiske analyser. Hele prosessen fra å diskutere mild kognitiv svikt med Ramune, til å fordype seg i temaet og skape hypoteser, gjennomføre litteratursøk og utføre statistiske analyser har vært svært lærerik og interessant. Arbeidet med oppgaven har vært utfordrende og krevende, men aller mest givende og inspirerende for videre arbeid innen nevropsykologi. Til slutt vil jeg takke alle som har jobbet i forskningsprosjektet ved Akershus universitetssykehus og deltakerne som har stilt opp og gjort forskningsprosjektet mulig.



## Sammendrag

Subjektiv kognitiv svikt (SKS) er en tilstand med følt svikt i kognitive ferdigheter, uten at dette fanges opp med nevropsykologiske tester. Mild kognitiv svikt (MKS) skiller seg fra normal aldring og SKS ved at svikten blir større og kan oppstå fortere, og i mange tilfeller er MKS et forstadium til Alzheimers sykdom (AS) eller andre former for demens. Nevropsykologiske tester og undersøkelser av cerebrospinalvæske (CSV) for å kartlegge  $A\beta_{42}$ , T-tau og P-tau blir ofte brukt i utredning ved mistanke om MKS, AS eller andre demensdiagnoser. Tidlig oppdagelse av MKS er sentralt for å sette i gang tiltak for å lindre sykdomsutvikling, og for å forstå de patologiske prosessene som fører til demenssykdommer. I denne studien er 73 personer med MKS og 30 personer med SKS rekruttert gjennom en hukommelsesklinikk ved Akershus universitetssykehus. Nevropsykologiske undersøkelser og spinalvæskeundersøkelser ble utført. Korrekte svar og intrusjonsfeil på hukommelsesoppgaver, samt tidsbruk og feilsvar på oppgaver som måler eksekutiv funksjon ble analysert med partial korrelasjonsanalyse og lineær regresjonsanalyse sammen med nivåer av  $A\beta_{42}$ , T-tau og P-tau i spinalvæske. Resultatene fra regresjonsanalysene indikerer at både korrekte svar og intrusjonsfeil på oppgaver for utsatt gjenkalling og gjenkjenning ved bruk av Rey Auditory Verbal Learning Test har en signifikant sammenheng med tauproteiner i CSV, men ikke for  $A\beta_{42}$ . Det ble ikke funnet signifikant sammenheng mellom CSV-biomarkører og eksekutive funksjoner målt med tidsbruk og antall feil på Color Word Inference Test. Funnene indikerer at intrusjoner er viktige å kartlegge i tillegg til korrekte svar på utsatt gjenkalling og gjenkjenning, og støtter tidligere forskning. Fremtidige studier burde inkludere intrusjoner i den nevropsykologiske kartleggingen, slik at de på sikt kan brukes i forskning og klinisk arbeid.

*Nøkkelord:* Subjektiv kognitiv svikt, mild kognitiv svikt, Alzheimers sykdom, intrusjonsfeil, biomarkører, tidsbruk, nevropsykologiske tester.





## Innhold

Forord.....	i
Sammendrag .....	iii
Introduksjon .....	1
Alzheimers sykdom.....	2
Preklinisk og mild kognitiv svikt .....	3
Sykdomsutvikling ved preklinisk og mild kognitiv svikt .....	4
Heterogenitet og etiologi.....	6
Differensialdiagnostikk ved MKS og AS.....	7
Nevrodegenerative prosesser.....	8
Nevropsykologiske undersøkelser og klinisk vurdering ved MKS og AS .....	9
Kognitive ferdigheter .....	9
Kognitiv screening .....	10
Nevropsykologisk undersøkelse.....	10
Feilsvar og tidsbruk på nevropsykologiske tester .....	11
Oppsummering og mål med studien.....	12
Metode .....	14
Deltakere og prosedyre.....	14
Nevropsykologiske undersøkelser.....	14
Statistiske analyser .....	15
Resultater .....	16
Utvalgskarakteristikk .....	16
Diskusjon .....	18
Hukommelse.....	18
Eksekutive funksjoner .....	20
Styrker og begrensninger .....	21
Kliniske implikasjoner .....	22
Konklusjon .....	22
Referanser .....	24
Tabeller .....	37



## Introduksjon

Demens er en av de største globale utfordringene for helsevesenet i det 21. århundre (Dartigues, 2009). Mellom år 2000 og 2015 sank antallet dødsfall i USA grunnet hjerneslag og hjerte- og karsykdom, mens antallet dødsfall grunnet Alzheimers sykdom (AS) økte med 123% (Alzheimer's Association report, 2018). Globalt var det rundt 47 millioner som levde med demens i 2015 (Livingston et al., 2017), og fra 2010 til 2015 økte kostnadsestimatet på demenssykdommer med 35%, der det i dag estimeres en årlig global kostnad på 818 milliarder dollar (Wimo et al., 2017). Av alle mennesker med demens anslås det at 60-80% av tilfellene er forårsaket av AS (Fratigliolini et al., 2000; Barker et al., 2002). Det er funnet forebyggende og behandlende tiltak for mange potensielt dødelige sykdommer, men enda er det ikke funnet noen måte å stanse de nevrodegenerative prosessene som forårsaker AS (Alzheimer's Association report, 2018; Livingston et al., 2017). De siste tiårene har oppdagelsen av biomarkører gjennom prøver av cerebrospinalvæske (CSV) gjort det mulig å oppdage sykdomsutviklingen ved AS 10-15 år før atferdsmessige symptomer viser seg (Alzheimer's Association report, 2018; McKhann et al., 2011). Dette bidrar til å finne ut hva som kan føre til sykdomsutvikling og hvilke tiltak som kan gjøres for å bremse eller stoppe utviklingen av AS (Jack et al., 2011; Livingston et al., 2017).

Subjektiv kognitiv svikt (SKS) kan ofte være første tegn til en begynnende demensutvikling, der personen selv merker en nedgang i kognitive ferdigheter, uten at det vises tydelig på nevropsykologiske tester (Jessen et al., 2014). Ved mild kognitiv svikt (MKS) vises det svekkelser i kognitive evner på nevropsykologiske tester, og denne tilstanden representerer ofte et forstadium til AS (Albert et al., 2011; Petersen et al., 2018), og en metaanalyse av Mitchell & Shiri-Feshki (2009) viser at rundt 34% av de med MKS utvikler AS-relatert demens i løpet av fem år. Hos voksne over 65 år fremkommer det en omtrent tre ganger så høy sannsynlighet for å utvikle ulike demenssykdommer hos de med MKS, sammenlignet med kontrollpersoner i samme alder (Petersen et al., 2018). Biomarkører øker sikkerheten i diagnostisering, men bruk av CSV-undersøkelser blir enda ikke rutinemessig brukt i klinisk praksis (Weissberger et al., 2017). Metodene brukes hovedsakelig i forskningsarbeid, og metodene er fortsatt kostbare, invasive og tidkrevende (Livingston et al., 2017; Han, Nguyen, Stricker & Nation, 2017). Av den grunn er det viktig å kvalitetssikre og videreutvikle de eksisterende utredningsverktøyene, slik at man kan få mer presisjon i diagnostiseringen.

Nevropsykologiske undersøkelser brukes i diagnostikk av AS og MKS, og er nødvendige for å kartlegge om en person har fått kognitive svekkelser, og hvordan svekkelsene utvikler seg (Alzheimer's Association report, 2018; McKhann et al., 2011). De kognitive domeneene det oftest vises svekkelser i ved AS er hukommelse og eksekutive funksjoner (Alzheimer's Association report, 2018; Kaiser, Kuhlmann & Bosnjak, 2018; Livingston et al., 2017), og ved hjelp av nevropsykologiske tester kan man oppdage disse vanskene i tidlige stadier av sykdommen, før man utvikler demens (Petersen et al., 2014; Sperling et al., 2011). I metastudier er det funnet tydelig sammenheng mellom resultatene på nevropsykologiske tester og biomarkører (Han et al., 2017). Det er vist at biomarkører og nevropsykologiske tester hver for seg og sammen bidrar til sikker diagnostisering av personer som utvikler MKS (Albert et al., 2011). Registrering av riktige svar på hukommelsesoppgaver bidrar til diagnostisk treffsikkerhet for å skille personer med MKS og AS fra friske eldre (Weissberger et al., 2017). Ikke bare registrering av riktige svar på nevropsykologiske tester er viktige i utredning, da intrusjonsfeil også kan gi mye informasjon om personens svekkelser (Kaplan, 1988; Price et al., 2009; Thomas et al., 2018). Intrusjonsfeil på hukommelsesoppgaver (Bondi, Salmon, Galasko, Thomas & Thal, 1999; Thomas et al., 2018) og feilsvar i oppgaver som måler eksekutiv funksjon (Balota et al., 2010) har vist seg å predikere utvikling av MKS hos friske eldre. Disse studiene finner feilsvarene som signifikante prediktorer, og fremholder at slike mål kan være relevante for fremtidig forskning og utredning. Etter det jeg har kjennskap til, er det ingen som har sett på sammenhengen mellom CSV-biomarkører og feilsvar på nevropsykologiske tester. Gjennom denne studien er målet å finne ut om det i tillegg til riktige svar er noen sammenheng mellom nivåer av CSV-biomarkører og antall feilsvar på tester som måler hukommelse og eksekutive funksjoner hos personer diagnostisert med SKS og MKS.

### **Alzheimers sykdom**

De diagnostiske kriteriene og retningslinjene for AS er satt av The National Institute for Neurological Communicative Disorder and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDA-ADRDA-kriteriene) (McKhann et al., 1984), og anerkjent og anvendt internasjonalt (Jack et al., 2011). Som et resultat av økende kunnskap og forståelse for utviklingen av AS har retningslinjene blitt revidert og utvidet til å inneholde nye målemetoder som biomarkører, og kliniske tilstander som kan være forløpere eller eksistere samtidig som AS (McKhann et al., 2011). Rundt halvparten av personene som utvikler AS viser også tegn til andre

demensformer ved obduksjon, der vaskulær demens er den vanligste, etterfulgt av demens med lewylegemer (Schneider, Arvanitakis, Bang & Bennet, 2007; Alzheimer's Association report, 2018). Av den grunn er de generelle kriterier for demens som et samlebegrep innlemmet, og kjennetegn for AS spesifisert i tillegg (McKhann et al., 2011). I retningslinjene kjennetegnes demens av svekket evne til å opprettholde aktiviteter i dagliglivet, et fall i funksjonsnivå og fungering fra tidligere nivå, som ikke er grunnet delirium, rusmiddelbruk eller psykiske lidelser. Videre skal det være kognitive svekkelser som bekreftes gjennom en informant, samt objektive mål og tester utformet for å kartlegge kognitive funksjoner. Svekkelsene skal være innenfor minst to av de følgende domenene: hukommelse og læring, resonnering og eksekutive funksjoner, visuospatiale evner, svekkede språkevner eller personlighetsendringer (McKhann et al., 2011). I tillegg til demens, kjennetegnes AS av gradvis utvikling over måneder eller år som oftest preger hukommelsen gjennom svekket evne til læring og gjenkalling av nylig lært informasjon, men også ved gradvis svekkelse av andre kognitive funksjoner (McKhann et al., 2011). Sykdommen tenkes å finnes i et kontinuum der en gradvis utvikling kan pågå i flere tiår før kriteriene for demens oppfylles (Bateman et al., 2012; Villemagne et al., 2013; Jack et al., 2009). I retningslinjene til McKhann et al. (2011) er AS delt opp i tre ulike stadier etter hvor utviklet sykdommen er. Dementstilstanden som er tredje stadium har blitt forklart her, og de tidligere stadiene; mild kognitiv svikt grunnet AS og preklinisk AS utdypes i det følgende avsnittet. Den sistnevnte er tiltenkt forskningsarbeid og ikke brukt i klinisk arbeid (Sperling et al., 2011).

### **Subjektiv og mild kognitiv svikt**

De patofysiologiske prosessene i AS begynner mange år før de tydelige symptomene viser seg, der subjektive plager og utslag på biomarkører definerer en preklinisk fase (Sperling et al., 2011). Subjektiv kognitiv svekkelse (Subjective cognitive impairment) (SKS) er en tilstand der personer får subjektiv kognitiv svekkelse, uten at det gir objektive utslag på nevropsykologiske tester (Reisberg et al., 2008). SKS blir antatt å ofte være et forstadium til MKS i et mulig SKS-MKS-AS kontinuum (Reisberg et al., 2008). Tilstanden med subjektive symptomer på kognitiv svekkelse har blitt konseptualisert og beskrevet på flere måter, grunnet et fravær av en felles definisjon og enighet om tilstanden, noe som har gitt svært varierende kriterier og fremgangsmåter for kartlegging av subjektive kognitive vansker i ulike studier (Jessen et al., 2014). Derfor ble flere forskningsmiljø (the Subjective Cognitive Decline

Initiative) enige om å definere en preklinisk tilstand som kjennetegnes av en følt svekket kognitiv fungering (Jessen et al., 2014). Subjektiv kognitiv svekkelse (Subjective cognitive decline, SCD) kjennetegnes ved at personene føler en nedgang i kognitiv fungering fra en tidligere normal fungering uten at det vises med objektive må, og at svekkelsene ikke kan skyldes psykiske lidelser, medikamenter, rusmiddelbruk, demens eller MKS (Jessen et al., 2014). For å oppdage personer som er i risiko for å utvikle AS, har National Institute on Aging og the Alzheimers Association (NIA-AA) (Sperling et al., 2011) foreslått forskningskriterier til en preklinisk tilstand med fokus på biomarkører, hos personer som ikke har noen objektive kognitive vansker. I denne gruppen er det personer som ikke viser noen sikre kliniske tegn til kognitiv svekkelse ved testing, men som viser abnormaliteter på biomarkører som indikerer starten på de patofysiologiske prosessene ved AS. Særlig gjelder dette opphopning av proteinet  $\beta$ -amyloid ( $A\beta_{42}$ ) rundt nervecellene (Sperling et al., 2011; Jack et al., 2016). Siden tilstanden ikke gir åpenbare kliniske symptomer, kalles den for preklinisk AS, men det er viktig å understreke at ikke alle med tegn til patologisk Alzheimersutvikling progredierer til AS (Sperling et al., 2011; Jessen et al., 2014).

Mild kognitiv svikt (MKS) er en beskrivelse av et heterogent syndrom og skiller seg fra demens ved at svikten ikke er så stor at den påvirker dagligdags fungering (Albert et al., 2011). De siste tiårene har det blitt foreslått ulike tilnærminger og definisjoner for å kartlegge gruppen mennesker som har større kognitive svekkelser enn det som er vanlig i deres alder, men ikke så store at det går utover daglig fungering og dermed oppfyller kriteriene for demens (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2007; Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004). NIA-AA (Albert et al., 2011) har i sine foreslåtte kriterier for MKS grunnet AS innlemmet følgende punkter: Bekymringer vedrørende endringer i kognisjon, svekkelser i et eller flere kognitive domener, funksjonell evne til å mestre dagliglivet på egenhånd med kun små utslag i noe mer kompliserte oppgaver, og et fravær av demens. Om de nevnte svekkelsene skjer gradvis over tid, vil det styrke sikkerheten om at personen har MKS grunnet AS (Albert et al., 2011). I denne sammenheng er det viktig å skille ut andre tilstander som kan gi en mild kognitiv svekkelse, slik som hodetraumer, vaskulære skader, rusmisbruk og metabolske forstyrrelser (Albert et al., 2011).

### **Sykdomsutvikling ved subjektiv og mild kognitiv svikt**

Majoriteten av kognitivt normale eldre som viser opphopning av  $A\beta_{42}$  i hjernen gjennom billeddiagnostikk (positron-emisjonstomografi), viser ingen klinisk svekkelse i løpet av 3 år

(Villemagne et al., 2013). Blant personer med SCD er det i en metastudie funnet en dobbelt så stor risiko for å utvikle demens sammenlignet med friske eldre i samme aldersgruppe over en femårsperiode (Mitchell, Beaumont, Ferguson, Yadegafar & Stubbs, 2014). Særlig ser det ut til at de med stadige bekymringer og hjelpesøkende atferds rundt sine subjektive vansker har en høyere konversjonsrate til MKS og demens (Argonde et al., 2018; Mendonca, Alves & Bugalho, 2016). Det samme gjelder de som viser tegn som indikerer tidlig Alzheimersutvikling, gjennom utslag på biomarkører (Fernández-Blázquez, Ávila-Villanueva, Fernando & Medina, 2016; Jessen et al., 2014; Sperling et al., 2011). Over en rekke studier forbindes MKS med en tre ganger så høy sannsynlighet for å utvikle demens over en to- til femårsperiode, sammenlignet med friske kontrollpersoner i samme alder (Petersen et al., 2017). Den årlige insidensraten til demens i den voksne populasjonen er på 1-3% (Larrieu et al., 2002; Petersen et al., 1999; Boyle, Wilson, Aggarwal, Tang & Bennett 2006), mens den årlige insidensraten til MKS er 5-16%, med lavere progresjon til AS i populasjonsstudier enn i kliniske studier (Ganguli, Dodge, Shen & DeKosky, 2004; Larrieu et al., 2002; Petersen et al., 1999; Manly et al., 2008). Oppfølgingstiden ser ut til å påvirke konversjonsraten til demens, da det ser ut til at de fleste tilfellene av MKS progredierer innen et to til treårs perspektiv, mens det vil danne seg en lavere konversjonsrate de påfølgende årene (Mitchell & Shiri-Feshki, 2008). Den samme tendensen til konversjon er funnet hos de med subjektive plager, der konversjonen til MKS og AS synker i takt med oppfølgingstiden (Mendonca et al., 2016). I den samme studien understrekes det at majoriteten av personer med SCD over en rekke populasjonsstudier ikke viser noen objektive tegn til svikt i løpet av oppfølgingstiden. Det er også vist MKS er et heterogent syndrom, og over en rekke studier ser det ut til at andelen personer med MKS som reverserer til normal fungering varierer fra 14-55%, der andelen er noe høyere i populasjonsstudier (Petersen et al., 2017). En metastudie viser at rundt 38% av personene med MKS i kliniske studier utvikler demens, mens det i populasjonsstudier ligger på rundt 22% (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Noe av forskjellen mellom kliniske og populasjonsstudier kan ligge i at mennesker i kliniske studier selekterer seg selv på grunnlag av subjektive vansker og familiehistorie, noe som viser seg gjennom en generelt høyere forekomst av APOE  $\epsilon$ 4 bærere i kliniske studier (Sperling et al., 2011). På tross av at diagnosen MKS viser ustabil klinisk prediksjon over kort tid, viser det seg at majoriteten på sikt vil utvikle demens, og at utviklingen ikke alltid er lineær gjennom et SKS-MKS-AS forløp (Roberts et al., 2013; Lopez et al., 2012).

## Heterogenitet og etiologi

NIA-AA-kriteriene krever svikt på minst ett av områdene i nevropsykologiske tester og grupperer alle med MKS likt, men det er foreslått subtyper av MKS ut fra hvilke kognitive svekkelser personen har (Petersen et al., 2014; Petersen, 2004). En slik inndeling kan skille mellom de som står i størst fare for å utvikle AS, og de som står i fare for å utvikle andre typer demens. Ofte blir det skilt mellom personer som har hukommelsesproblemer, som vil si amnestisk MKS (aMKS), og de med non-amnestisk MKS, (naMKS), som har svekkelse på andre områder som for eksempel språk, eksekutive- eller spatiale funksjoner (Petersen et al., 2014). Blant de som klassifiseres som naMKS viser det seg å være en økt risiko for å utvikle frontotemporal demens, vaskulær demens, demens med lewy-legemer og AS (Caroli et al., 2015). I en studie ble det rapportert at 38% av de med aMKS progredierte til AS, mens de klassifisert som naMKS lå på 20%, og at progresjonen var lik for begge grupper når det gjaldt andre demenstilstander (Vos et al., 2013). Populasjonsstudier viser at aMKS forbindes med høyere risiko for demens enn naMKS og svekkelser på multiple kognitive domener øker sannsynligheten for demens, kontra svekkelser innen enkeltdomener (Knopman et al., 2015). Derfor er det viktig å utrede MKS med nevropsykologiske undersøkelser opp mot flere ulike kognitive domener (Belleville, Fouquet, Collins & Hudon, 2014).

Det er funnet en rekke beskyttende faktorer, og risikofaktorer for å utvikle AS og MKS. Det er forsket mye på genetiske faktorer som øker faren for AS-utvikling, og  $\epsilon 4$  allelet til Apolipoproteinet E (APOE) er den sterkeste genetiske risikofaktoren for utvikling av AS-patologi (Stocker, Möllers, Perna & Brenner, 2018). De to andre allelevariantene  $\epsilon 2$  og  $\epsilon 3$  er ikke forbundet med risiko for demenssykdommer (O'Donoghue, Murphy, Zamboni, Nobre & Mackay, 2018), og noen funn indikerer at  $\epsilon 2$  kan være beskyttende mot AS (Suri, Heise, Trachtenberg & Mackin, 2013). Risikofaktorer som høyt blodtrykk, diabetes, røyking, overvekt, fysisk inaktivitet, sosial isolasjon og depresjon sent i livet er assosiert med økt sjansene for å utvikle demenstilstander (Livingston et al., 2017). Hos friske eldre ser det ut til at alder, utdanningsnivå, angst, depresjon, hurtigheten på gangen og medisinske komorbide tilstander øker sjansene for utvikling av MKS (Pankratz et al., 2015). Mye tyder på at MKS er langt vanligere hos menn (Petersen et al., 2010). Alder ser ut til å være den største prediktoren for utvikling av MKS til AS (Ganguli et al., 2004; Amieva et al., 2004), og det er sjeldent MKS utgjør noen predement tilstand for personer under 50 år (Visser, Kester, Jolles & Verhey, 2006).



Ifølge metastudien til Cooper, Sommerlad, Lyketsos & Livingston, (2015) kan middelhavsdiett med fisk og oljer i kostholdet sammen med reduksjon av angst- og depresjonsplager virke beskyttende mot demensutvikling. Metaanalyser viser at fysisk trening ikke ser ut til å bedre kognisjon hos de med MKS (Gates, Fiatarone, Sachdev & Valenzuela, 2013), mens aerob trening ser ut til å bedre kognisjon hos friske voksne mennesker (Smith et al., 2010). Det er enda ingen replikerte funn i populasjonsstudier som tilsier at medisinerer kan bidra med å forsinke demensutvikling hos de med MKS (Cooper, Li, Lyketsos & Livingston, 2013). Subjektiv kognitiv svekkelse representerer ofte et forstadium til MKS, og ser ut til ha de samme beskyttende faktorer og risikofaktorer (Jessen et al., 2014), og kan derfor bli sentral i utforskningen av behandlingstilnæringer (Cheng, Chen & Chiu, 2017).

### **Differensialdiagnostikk ved SKS, MKS og AS**

Det er en rekke andre kliniske tilstander som kan gi lignende kognitiv svekkelse som vises ved SKS, MKS og AS, slik som hodetraumer, depresjon, metabolske tilstander (Alzheimer's Association Report, 2018). Det er viktig å utelukke at andre tilstander er årsaken til symptomene, og særlig brått innsettende symptomer tilsier at svikten ikke skyldes MKS grunnet AS (Albert et al., 2011). Personer med MKS har på lik linje med demensrammede flere emosjonelle og atferdsmessige symptomer enn de som ikke har kognitiv svekkelse i samme aldersgruppe (Feldman et al., 2004; Grambaite et al., 2013; Okura et al., 2010). Det er viktig å undersøke om stemningslidelser kan alene være grunnen til endringer i kognisjon, om det kan være kognitive svekkelser som er opphavet, eller om de koeksisterer. I en metaanalyse av Ismail et al. (2017) vises det at prevalensen av depresjon hos personer med MKS er 25% i populasjonsstudier og 40% i kliniske studier. Angst og depresjon er forbundet med økt risiko for å utvikle MKS for friske eldre (Caracciolo, Bäckman, Monastero, Winblad & Fratiglioni, 2011), og for personer med MKS er både klinisk og subklinisk depresjon assosiert med høyere progresjon til AS enn hos de som ikke viser tegn til depresjon (Mackin et al., 2013; Ismail et al., 2016). Det er også funnet at personer med subjektive plager, uten utslag på nevropsykologiske tester er har en forhøyet risiko for å utvikle AS, særlig hvis bekymringene for kognitiv svekkelse er vedvarende (Wolfsgruber et al., 2017). Ved subjektive kognitive svekkelser blir det viktig å utrede for psykiske lidelser, nevrologiske sykdommer, medisinpåvirkning, rusmiddelbruk og somatiske sykdommer som mulig årsak til den følte svekkelsen (Jessen et al., 2014).

## Nevrodegenerative prosesser

De patologiske prosessene som kjennetegner AS er senile plakk, neurofibrillære nøster, samt synaptiske og nevronale tap (Braak & Braak, 1996; Hyman, Van Hoesen, Damasio & Barnes, 1984). Som tidligere nevnt, cellulære endringer i hjernen begynner ofte flere tiår før kliniske symptomer som hukommelsesproblemer eller andre kognitive vansker viser seg (Jack et al., 2013; Counts, Ikonovic, Marcado, Vega & Mufson, 2017). Det er særlig hypotesen om amyloid-kaskaden som har vært sentral i fagfeltet, der avleiringen av  $\beta$ -amyloid utenfor nervecellene danner senile plakk, som videre skaper neurofibrillære nøster og til slutt celledød og demens (Hardy & Higgins, 1992; Hardy & Selkoe, 2002). Hos pasienter med AS er det lavere nivå av  $A\beta_{42}$  i CSV (Babic et al., 2014; Pannee et al., 2016), og studier har vist at lavere nivå av  $A\beta_{42}$  i CSV henger sammen med økt forekomst av plakk i hjernen ved obduksjon (Strozyk et al., 2003) og billeddiagnostikk (Grimmer et al., 2009). Tauproteinet er et intracellulært protein som opprettholder stabiliteten i mikrotubuli i nevronenes cytoskjelett (Kandel, Schwartz, Jessell, Siegelbaum & Hudspeth, 2013). Ved nerveskader som involverer aksonet vil tau lekke ut i interstitiet og spinalvæsken, og kan sees ved skader som iskemi, hjerneslag og AS (Kandel et al., 2013). I flere studier med pasienter og kontrollgrupper er det tre ganger så høy forekomst av total tau (T-tau) hos AS-pasienter sammenlignet med friske eldre (Blennow et al., 2015). I kontrollgrupper er det vist at mengden T-tau øker i takt med økende alder (Burger nee Buch et al., 1999), noe som kan indikere økt nevronal skade ved økt alder, da T-tau er en indikator på generell nevronal skade (Henriques et al., 2018). Når tauproteinet mister sin evne til å stabilisere mikrotubuli, dannes hyperfosfoliserte tauproteiner (P-tau) som er neurofibrillære floker (Kandel et al., 2013), og mengden P-tau i CSV gjenspeiler graden av hyperfosforylering i hjernen (Henriques et al., 2018). P-tau er en markør for neurofibrillære nøster, som er spesifikt for Alzheimers-utvikling (Anoop, Singh, Jacob & Maji, 2010; Olsson et al., 2016; Tang et al., 2014).

Abnormal avleiring av  $A\beta_{42}$  skjer mens individene enda er friske og kognitivt velfungerende og nedgang i kognitiv fungering blir vanligvis mulig å oppdage når synaptisk dysfunksjon og/eller neurodegenerasjon inntreffer i tillegg til opphopning av  $A\beta_{42}$  (Sperling et al., 2011). I en metaanalyse viser nivåene av  $A\beta_{42}$  i CSV en sensitivitet på 80% og en spesifisitet på 76% på å skille mellom AS og friske kontroller, samt MKS og friske kontroller (Mo et al., 2015). Kognitivt intakte eldre som er amyloid-positive har en høy risiko for å utvikle AS i løpet av få år (Villemagne et al., 2013; Andreasen et al., 2001). Samtidig viser metastudien til Jansen

et al. (2015) at det ikke er uvanlig med forhøyede nivåer av  $A\beta_{42}$  hos friske eldre uten at de utviklet kognitive vansker i løpet av livet. Metastudien til Han et al. (2017), viser at høyt utdannede som klassifiseres som amyloid positive, gjør det bedre på nevropsykologiske tester enn lavere utdannede personer som klassifiseres som amyloid negative. Dette viser at kognitiv kapasitet kan være en beskyttende faktor mot kognitiv svekkelse, og at  $A\beta_{42}$  i CSV eller billeddiagnostikk ikke alene kan si noe om senere utvikling av kognitive vansker eller patologi. Av den grunn er det nødvendig å se på T-tau og P-tau i tillegg, som indikerer nevronal skade i hjernen (Henriques et al., 2018). Personer med MKS som har en økt forekomst av tauproteiner viser en konversjon til AS med en sensitivitet på 83% og spesifisitet på 90% (Blennow & Hampel, 2003). Flere funn (Edmonds, Delano-Wood, Galasko, Salmon & Bondi, 2015; Jack et al., 2016; Braak, Zetterberg, Del Tredici & Blennow, 2013) tyder på at endringer i tauproteinene skjer før avleiringer av amyloid, noe som tydeliggjør at det er uenighet om hvilke prosesser som begynner først. Dette indikerer at både  $A\beta_{42}$ , t-tau og p-tau er viktige markører for å kartlegge tidlig sykdomsutvikling.

## **Nevropsykologiske undersøkelser og klinisk vurdering**

### **Kognitive ferdigheter**

Nevropsykologiske undersøkelser gir informasjon om personer har svekkede kognitive funksjoner, alvorlighetsgraden til disse og hvordan de utarter seg (Lezak, Howieson & Loring, 2004). I de diagnostiske retningslinjene for AS og MKS er det beskrevet en rekke kognitive funksjoner som kan være påvirket av tilstandene, og den vanligste svekkelsen er hukommelsesproblemer (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011). Særlig er episodisk minne utsatt, og det refererer til personlige minner knyttet til steds- og tidsrom (Belleville et al., 2014). Hukommelsesfunksjoner kan måles med tester på verbal hukommelse (Weissberger et al., 2017) og visuell hukommelse (Didic et al., 2013). Undersøkelser av andre kognitive funksjoner som språk, prosesseringshastighet, og eksekutive funksjoner har også vist seg å være viktige for å oppdage sykdomsutvikling (Han et al., 2017). Eksekutive funksjoner er en samlebetegnelse på kognitive prosesser som gjør personer i stand til å planlegge, vise kognitiv fleksibilitet, undertrykke uønskede responser, konsentrere seg, utføre flere kognitive prosesser simultant og tilpasse seg nye eller uvante sanseinntrykk (Jurado & Rosselli, 2007). Disse evnene er en forutsetning for å generere strategier, utføre planlagte handlinger og løse komplekse oppgaver på en hensiktsmessig måte (Jurado & Rosselli, 2007).

## **Kognitiv screening**

Global Detorition Scale (GDS) har blitt mye brukt for å dele pasientene inn i ulike kategorier etter kognitiv funksjon (Reisberg, Ferris, de Leon & Crook, 1988; Reisberg & Gaunthier, 2008). GDS-skårene varierer fra 1 som indikerer normal fungering, og hele veien til 7, der økende skåre viser til større problemer og funksjonsnedsettelse. I screeningen vil personer som skårer 2 indikere er normal fungering med subjektive vansker og 3 som indikere MKS, være av interesse for videre utredning av mild kognitiv svikt (Petersen et al., 2001). Andre utredningsverktøy, som Clinical Dementia Rating scale (Morris, 1993) og Mini-Mental State Examination (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) kan også benyttes for å kartlegge eventuell svikt. Det er anbefalt å få supplerende informasjon fra en informant som kjenner pasienten godt (familie eller nær venn), som kommer i tillegg til klinisk intervju med pasienten (Albert et al., 2011). En slik utredning vil ikke kunne skille mellom tidlige tegn på patologiske prosesser ved AS og normal aldring, men på bakgrunn av denne informasjon kan det gjøres et valg om pasienten trenger videre utredning eller ikke (Petersen et al., 1999).

## **Nevropsykologisk undersøkelse**

Gjennomføring av nevropsykologiske tester for å avdekke svekkelser i kognitive funksjoner som ikke går overens med alder og utdanningsnivå er sentralt for å avdekke MKS (Albert et al., 2011). Ved hjelp av ulike tester er det mulig å avdekke hvilke styrker og svakheter pasienten har, slik at oppfølgingen og tilpasningen i dagliglivet blir best mulig (Clark & Trojanowski, 2000). Tradisjonelt skal det være svekkelse på 1-1.5 SD under normalen på en deltest, men dette viser seg å gi en rekke falske positive (Bondi & Smith, 2014; Edmonds, Delano-Wood, Galasko, Salmon & Bondi, 2014). Grunnen til dette kan være at det er statistisk sannsynlig å få minst ett dårlig resultat når det gjennomføres flere tester (Binder, Iverson & Brooks, 2009), eller at psykologiske tilstander som angst og depresjon spiller inn (Comijs, Deeg, Dik, Twisk & Jonker, 2002). Om MKS settes på bakgrunn av svake resultater (<1 SD under normalen) på to nevropsykologiske tester innen samme domene, vil dette tydelig redusere falske positive (Bondi & Smith, 2014; Edmonds et al., 2014). Om nevropsykologiske tester og klinisk evaluering indikerer at en person har MKS, burde personen retestes et år senere, for å kartlegge utviklingen (Petersen et al., 2001). Det er en styrke at nevropsykologiske tester gjøres over tid, da individuelle endringer i kognitiv fungering er mer sensitivt enn sammenligning mot gruppenormer (Storandt, Grant, Miller & Morris, 2006).

I en metaanalyse av Han et al. (2017) vises det at amyloid-positive personer gjør det dårligere på nevropsykologiske tester enn de som regnes som amyloid-negative. De som var amyloid-positive og i tillegg viste tegn til patologisk tauopphopning i CSV presterte dårligere enn de som kun var amyloid-positive. Dette indikerer at nevropsykologiske tester er sensitive mål på kognitive funksjoner tidlig i sykdomsforløpet og kan bidra til mer sikkerhet i utredning av mulig sykdomsutvikling. En annen nylig metaanalyse (Weissberger et al., 2017) viser at hukommelsesmål er gode for å skille personer med AS fra friske kontroller med en spesifisitet og sensitivitet på 89% for utsatt gjenkalling, og personer med MKS fra friske kontroller med en sensitivitet på 75% og spesifisitet på 81%. Innlæring er også et bra et mål med spesifisitet på 87% og sensitivitet på 88% for AS, og 72% og 81% for MKS, sammenlignet med friske kontrollpersoner (Weissberger et al., 2017). Twamley, Ropacki & Bondi (2006) fant at mål på eksekutive funksjoner langt sjeldnere blir inkludert i longitudinelle studier. Kun 10% av de longitudinelle studiene i metaanalysen inkluderte mål på eksekutive funksjoner, men de viste seg å være like gode som hukommelsesmål på å skille mellom friske eldre og personer med MKS (Twamley et al., 2006). For prediksjon av sykdomsutvikling (MKS, AS) er det kombinasjonen av flere kognitive domener som ser ut til å gi den beste prediktive kvaliteten på videre sykdomsutvikling, og da særlig mål for hukommelse, eksekutive funksjoner og språk (Belleville et al., 2014).

### **Feilsvar og tidsbruk på nevropsykologiske tester**

Kaplan (1988) understreker viktigheten av å analysere hele prosessen i hjerne-atferd samspillet som leder til totalskåren på nevropsykologiske tester, der feilsvar og hvordan personen kommer frem til de riktige svarene er sentralt for å forstå vanskene til personen. Selv om hukommelsesvansker har vist seg å være en av de mest sensitive indikatorene på preklinisk AS-utvikling (Livingston et al., 2017; Albert et al., 2011), er det få studier på hukommelse som har brukt feilsvar fra ordlister i arbeidet med å finne gode mål for å kartlegge utvikling av mulig AS. Bondi et al. (1999) fant i sin studie at intrusjonsfeil på utsatte gjenkallings- og gjenkjenningsoppgaver predikerte progresjon til AS hos normale eldre. Intrusjonsfeil er vanligere hos normale eldre som senere utvikler MKS, og intrusjonsfeilene ble tydelige hos normale eldre 2 år før personene ble diagnostisert med MKS (Mistridis, Krumm, Monsch, Berres & Taylor, 2015). En annen studie fant at de klassifisert med amnestisk MKS gjorde flere feil på oppgaver for utsatt gjenkalling og gjenkjenning, sammenlignet med friske eldre og personer med

ikke-amnestisk MKS (Libon et al., 2011). Nylig viste Thomas et al. (2018) at intrusjonsfeil på umiddelbar og utsatt gjenkalling predikerte senere utvikling av MKS hos friske eldre i løpet av 5 år. I studien ble en modell som inneholdt demografiske data, CSV-biomarkører, APOE  $\epsilon$ 4 og nevropsykologiske tester forbedret når intrusjonsfeilene ble inkludert, noe som indikerer at intrusjonsfeil har et unikt bidrag (Thomas et al., 2018). I den samme studien ble læringskurve, samt proaktiv og retroaktiv inferens inkludert hver for seg på samme måte som intrusjonsfeil, men disse prosesskårene kunne ikke predikere utvikling av MKS hos friske eldre (Thomas et al., 2018). Dette indikerer at intrusjonsfeil på ordliste-oppgaver kan gi viktig informasjon om en persons kognitive svikt, eller potensielle risiko for å utvikle MKS.

Balota et al. (2010) undersøkte om feilsvar på oppgaver som måler eksekutiv funksjon er gode for å skille personer med AS eller MKS fra friske kontroller, eller om feilsvar kan predikere utvikling til disse tilstandene hos normalt fungerende eldre. Feilene viste seg som den beste prediktoren for utvikling av AS hos friske eldre, sammenlignet med generell kunnskap, deklarativ hukommelse, psykomotorisk tempo og visuospatial prosessering (Balota et al., 2010). En metastudie av Kaiser et al. (2018) viser at feilsvar ved nevropsykologiske tester for eksekutive funksjoner er et bra mål for å skille friske kontroller fra personer med AS, men at tidsbruk jevnt over er et bedre mål på oppgaver som krever inhibisjon, slik som Stroop (Stroop, 1935) og Tail Making Test (Tombaugh, 2004).

### **Oppsummering og mål med studien**

Stadig flere får påvist AS, og utviklingen antas å øke kraftig de kommende årene (Alzheimer's Association report, 2018). En stadig tidligere oppdagelse av sykdommen og dens utvikling er essensielt for å kunne finne lindrende tiltak tidlig og sent i sykdomsforløpet (Alzheimer's Association report, 2018). Biomarkører er sentrale for å oppdage preklinisk Alzheimersutvikling, og bidrar til diagnostisk sikkerhet i diagnostiseringen av MKS (Jack et al., 2016; Sperling et al., 2011; Villemagne et al., 2013). Samtidig er biomarkører tiltenkt forskningsarbeid (Sperling et al., 2011), og metodene er både invasive og relativt kostbare (Han et al., 2017). Både svekket hukommelse (Weissberger et al., 2017) og eksekutive funksjoner (Hedden, Oh, Younger & Patel, 2013; Cloutier, Chertkow, Kergoat, Gauthier & Belleville, 2015) viser seg å være gode mål for å oppdage utvikling av AS tidlig i sykdomsforløpet. Det er et stort behov for å finne og kartlegge de nevropsykologiske testene som har best prediktiv kvalitet (Langbaum et al., 2015), og flere nyere funn indikerer at feilsvar gir verdifull informasjon som

kan bidra til å oppdage personer i fare for å utvikle MKS og AS ved et tidligere stadium (Balota et al., 2010; Libon et al., 2011; Thomas et al., 2018). Etter hva jeg har kunnskap om, er det ingen som har sett på sammenhengen mellom CSV-biomarkører og feilsvar på nevropsykologiske tester. Denne studien ønsker å bidra med å utforske om det er noen sammenheng mellom antallet feilsvar på nevropsykologiske tester (hukommelsesoppgaver og mål for eksekutive funksjoner) og nivåer av  $A\beta_{42}$ , t-tau og p-tau i CSV. Basert på den overnevnte teorien og forskningen vil følgende hypoteser testes: (1) Antallet feil på innlæring, utsatt gjenkalling og gjenkjenning ved en hukommelsestest (RAVLT) vil øke med lavere nivå av  $A\beta_{42}$  og høyere nivå av T- Og P-tau i CSV hos de med SKS og MKS. (2) Antallet feil på deltest 3 og 4 i CWIT som stiller krav til eksekutiv funksjon vil øke med CSV-biomarkørene på samme måte som i H1.

Riktige svar på nevropsykologiske tester er gode mål på MKS og AS, og vil bli inkludert på samme måte som feilsvarene. Her er hypotesen at riktige svar og kort tidsbruk vil ha en *omvendt sammenheng* med biomarkørene, sammenlignet med feilsvar. (3) Antallet korrekte svar på hukommelsesoppgavene innlæring, utsatt gjenkalling og gjenkjenning i RAVLT vil øke med høyere nivå av  $A\beta_{42}$  og lavere nivå av t- Og p-tau i CSV hos de med SKS og MKS. (4) Antallet sekunder brukt på deltest 3 og 4 i CWIT, som stiller krav til eksekutiv funksjon vil øke med lavere nivå av  $A\beta_{42}$  og høyere nivå av T-tau og P-tau i CSV.

## Metode

### Deltakere og prosedyre

Prosjektet er godkjent av regional etisk komite sørøst. Deltakerne med subjektive kognitive plager som har vart i minst 6 måneder ble rekruttert gjennom en hukommelsespoliklinikk ved Akershus universitetssykehus HF i perioden september 2005 til januar 2010. Deltakere ble inkludert i prosjektet på bakgrunn av resultater fra intervju, nevrologisk vurdering og kognitive screeningtester. Psykiske lidelser, rusmisbruk, traumatiske hjerneskader, hjerneslag og anoxiske hjerneskader ledet til eksklusjon fra prosjektet. Se tidligere studier fra datamaterialet for grundigere beskrivelse av inklusjons- og eksklusjonskriterier for deltakere i forskningsprosjektet (Grambaite et al., 2010; Grambaite et al., 2011a; Grambaite et al., 2011b).

I denne studien ble 103 deltakere med GDS-skåre på 2 som tilsvarer SKS, eller 3 som tilsvarer MKS inkludert. Karakteristikker ved utvalget er vist i Tabell 1. På grunn av manglende registrering av intrusjoner på hukommelsestester ble 26 personer ekskludert fra hukommelsesanalysene, men kunne inkluderes i analysene med CWIT. Av den grunn er det inkludert ( $n=77$ ) i hukommelsesanalysene og ( $n=103$ ) i analysene av eksekutiv funksjon. Alle personene inkludert i studien har gjennomgått spinalpunksjon, slik at det foreligger informasjon om CSV-biomarkørene  $A\beta_{42}$ , T-tau og P-tau.

### Nevropsykologiske undersøkelser

Nevropsykologiske undersøkelser ble gjennomført innen tre måneder etter spinalvæskeprøvene ble tatt. For å undersøke episodisk hukommelse ble Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Schmidt, 1996) gjennomført. Testen administreres ved at femten forskjellige ord leses opp under fem læringsforsøk, der deltakeren skal prøve å gjenta ordene hver gang. Samlet skåre fra innlæringsforsøk 1-5 ble benyttet, med en variabel for totalt antall riktige ord og en variabel for totalt antall intrusjoner. Deltestene utsatt gjenkalling og utsatt ordgjenkjenning ble benyttet, med tilsvarende variabler (antall riktige svar og intrusjoner). Eksekutive funksjoner ble målt med Color word interference test (CWIT) (Delis, Kaplan & Kramer, 2001), hvor deltest tre; inhibering (navngi blekkfargen og ikke fargen som står skrevet) og fire; inhibering/veksling (stadig bytte betingelser mellom å navngi fargen på blekket, og navnet på fargen som står skrevet) ble inkludert i denne studien. Variabler for totalt brukt tid, og variabler for totalt antall korrigerede og ukorrigerede feil for hver av deltestene ble inkludert.



## Spinalpunksjon

Cerebrospinalvæskeprøver ble gjort med spinalpunksjon mellom korsryggsvirvlene L3/L4 eller L4/L5. Konsentrasjonen av CSV-biomarkørene  $A\beta_{42}$ , T-tau og P-tau ble rutinemessig undersøkt med enzymbundet immunosorbentanalyse-sett (Innogenetics, Belgia). Råskårene til CSV-variablene ble brukt i alle de statistiske analysene.

## Statistiske analyser

Programvarepakken IBM SPSS 25 ble benyttet for å gjennomføre de statistiske analysene. Partial korrelasjonsanalyse ble gjennomført for å se på de ulike kognitive variablenes assosiasjon med CSV-biomarkørene  $A\beta_{42}$ , T-tau og P-tau. I Tabell 2 og 3 fremkommer det signifikante korrelasjoner med utsatt gjenkalling, gjenkjenning og de to deltestene for eksekutive funksjoner i CWIT. Som vist i Tabell 2 ble det ikke funnet noen signifikant korrelasjon mellom CSV-biomarkører og innlæringsforsøk 1-5 i RAVLT. De nevropsykologiske testene som korrelerte signifikant med en eller flere biomarkører ble inkludert i videre analyse. Jeg gjennomførte hierarkiske lineære multiple regresjonsanalyser for å se om korrekte svar/tidsbruk og feilsvar har en sammenheng med endringer i CSV-biomarkører. Det ble kontrollert for alder ved at den variabelen ble satt inn først i blokk 1, deretter ble de aktuelle nevropsykologiske testene satt inn i blokk 2. Hver deltest for hukommelse med både korrekte svar og intrusjonsfeil ble analysert hver for seg, som prediktorvariabler for de tre ulike CSV-biomarkørene. Det samme ble gjort for eksekutive funksjoner, der tidsbruk og feilsvar ble satt inn som prediktorvariabler, med CSV-biomarkørene som avhengige variabler. På den måten ble det gjennomført analyser for utsatt gjenkalling og gjenkjenning i RALVT, samt deltest 3 og 4 for eksekutive funksjoner i CWIT, for å se om disse i tillegg til kontrollvariabelen alder kan forklare variasjon i CSV-biomarkører. Alle forutsetninger for å gjøre lineær regresjonsanalyse ble tilfredsstillt, og nivåene av multikolaritet og homoskedastisitet var akseptable.

## Resultater

### Utvalgskarakteristikk

Tabell 1 presenterer utvalgskarakteristikken i studien. Gjennomsnitt og standardavvik for de ulike nevropsykologiske testene finnes i Tabell 2 for hukommelse og Tabell 3 for eksekutive funksjoner.

### Korrelasjoner mellom nevropsykologiske tester og CSV-biomarkører

Tabell 2 viser korrelasjonene mellom resultater fra hukommelsestester og biomarkører. Det var et signifikant positivt forhold mellom intrusjoner på ordgjenkjenning og forhøyede nivåer av tauproteiner i spinalvæsken, som indikerer at flere feil samsvarer med høyere nivå av tauproteiner. Motsatte resultater viser seg for utsatt gjenkalling ved at det er et signifikant negativt forhold til tauproteiner, noe som viser at flere korrekte svar er assosiert med lavere nivå av tauproteiner i spinalvæsken. Dette viser seg delvis for gjenkjenning ved et signifikant negativt forhold mellom antall ord husket og lavere nivå av T-tau, men ikke for P-tau. Tabell 3 viser korrelasjoner mellom mål på eksekutiv funksjon gjennom CWIT og CSV-biomarkører. Både antall feil personen har ved deltest 3 og hvor lang tid personen bruker ved deltest 4 på CWIT viser en signifikant korrelasjon med  $A\beta_{42}$ . Dette indikerer at dårligere resultater i form av økt tidsbruk og flere feil har en samvariasjon med lavere nivå av  $A\beta_{42}$  i spinalvæsken. Samtidig fremkommer det i Tabell 3 at forholdet mellom de to signifikante variablene antall feil på deltest 3 og tidsbruk på deltest 4, ikke viser noen signifikant samvariasjon seg imellom.

### Lineære multiple regresjonsanalyser

For å se om antall korrekte svar, antall feilsvar og tidsbruk på utvalgte nevropsykologiske tester viser noen sammenheng med nivåene av CSV-biomarkører, ble multippel lineær regresjonsanalyse utført som det fremkommer i Tabell 4 og 5. Hver deltest utgjør en prediktorvariabel som kontrolleres for alder og testes opp mot de avhengige variablene  $A\beta_{42}$ , T-tau og P-tau. Både korrekte svar og intrusjonsfeil ble inkludert sammen, slik at man kan vurdere forklart varians i CSV-biomarkører for hver deltest. Samme prosedyre ble gjennomført for tidsbruk og feilsvar i CWIT.

For utsatt gjenkalling forklarte den totale modellen med korrekte svar og intrusjonsfeil en signifikant del av variansen  $\Delta R^2 = 9,8\%$ ,  $F(4,71)$ ,  $p = .012$  for T-tau,  $\Delta R^2 = 8,1\%$ ,  $F(3,59)$ ,  $p = .033$  for P-tau, men ikke signifikant  $\Delta R^2 = 4,3\%$ ,  $F(2,17)$ ,  $p = .121$  for  $A\beta_{42}$ . Hver for seg i analysene viser utsatt gjenkalling seg som en signifikant prediktor for T-tau og P-tau, men ikke

for  $A\beta_{42}$ . Intrusjoner på utsatte gjenkallingsoppgaver viser seg ikke som en signifikant prediktor for noen av CSV-biomarkørene T-tau, P-tau eller  $A\beta_{42}$ .

Den totale modellen for utsatt gjenkjenning forklarte med antall korrekte svar og intrusjoner en signifikant del av variansen  $\Delta R^2 = 12,5\%$ ,  $F(6,28)$ ,  $p = .003$  for T-tau,  $\Delta R^2 = 8,4\%$ ,  $F(3,78)$ ,  $p = .028$  for P-tau, men ikke signifikant  $\Delta R^2 = 4,2\%$ ,  $F(2,14)$ ,  $p = .124$  for  $A\beta_{42}$ . Hver for seg i analysene viser intrusjoner på utsatt gjenkjenning seg som en signifikant prediktor for T-tau, men ikke som signifikant for P-tau og  $A\beta_{42}$ . Antall korrekte svar ved utsatt gjenkjenning er ikke en signifikant prediktor for noen av CSV-biomarkørene.

For eksekutive funksjoner målt med deltest 3 i CWIT forklarte ikke modellen med tidsbruk og feilsvar en signifikant del av variansen  $\Delta R^2 = 0,2\%$ ,  $F(0,1)$ ,  $p = .090$  for T-tau,  $\Delta R^2 = 0,5\%$ ,  $F(0,3)$ ,  $p = .768$  for P-tau, eller  $\Delta R^2 = 4,3\%$ ,  $F(2,50)$ ,  $p = .087$  for  $A\beta_{42}$ . Hver for seg i analysene viser både total tid benyttet og antall feil på deltest 3 seg som ikke-signifikante prediktorer for CSV-biomarkører.

Liknende funn viser seg for deltest 4 i CWIT, der modellen med tidsbruk og feilsvar ikke forklarer noen signifikant del av variansen  $\Delta R^2 = 2,6\%$ ,  $F(1,54)$ ,  $p = .219$  for T-tau,  $\Delta R^2 = 2,4\%$ ,  $F(1,33)$ ,  $p = .270$  for P-tau eller  $\Delta R^2 = 4,3\%$ ,  $F(2,45)$ ,  $p = .091$  for  $A\beta_{42}$ . Hver for seg i analysene viser både total tid benyttet og antall feil på deltest 4 seg som en ikke-signifikant prediktor for CSV-biomarkører.

### **Supressoreffekt**

I analysene oppdaget jeg en mulig supressoreffekt mellom intrusjonsfeil og korrekte svar på utsatt gjenkjenning, da modellen som helhet er signifikant, men hver for seg som vist i Tabell 4 er ikke variablene signifikante for P-tau. Derfor ble det gjennomført analyser med korrekte svar og intrusjonsfeil hver for seg på utsatt gjenkjenning, slik at variablenes unike bidrag ble synlig. Modellen med korrekte svar på utsatt gjenkjenning, kontrollert for alder, forklarer en signifikant del av variansen  $\Delta R^2 = 5,5\%$ ,  $F(5,13)$ ,  $p = .026$  for T-tau, men ikke-signifikant for  $\Delta R^2 = 3,4\%$ ,  $F(3,43)$ ,  $p = .068$  for P-tau, og  $\Delta R^2 = 1,1\%$ ,  $F(1,10)$ ,  $p = .299$  for  $A\beta_{42}$ . Modellen for intrusjonsfeil på utsatt gjenkjenning forklarer en signifikant del av variansen  $\Delta R^2 = 9,7\%$ ,  $F(9,43)$ ,  $p = .003$  for t-tau,  $\Delta R^2 = 6,3\%$ ,  $F(5,48)$ ,  $p = .022$  for P-tau, men ikke-signifikant for  $\Delta R^2 = 3,8\%$ ,  $F(3,92)$ ,  $p = .051$  for  $A\beta_{42}$ . Som det fremkommer i Tabell 6 er korrekt utsatt gjenkjenning en signifikant prediktor for T-tau, mens intrusjonsfeil er en signifikant prediktor for T-tau og P-tau.

## Diskusjon

Målet med denne studien var å utforske sammenhengen mellom feilsvar på nevropsykologiske undersøkelser og CSV-biomarkører. Det var også ønskelig å se om det var noen sammenheng mellom korrekte svar/tidsbruk på nevropsykologiske tester og CSV-biomarkører. Resultatene fra studien indikerer at feilsvar og korrekte svar på hukommelsesoppgavene utsatt gjenkalling og utsatt gjenkjenning viser sterk sammenheng med tegn til nevrodegenerasjon. Hypotese 1 og 3 som gjelder sammenheng mellom resultater på hukommelsesoppgaver og CSV-biomarkører ble bekreftet for T-tau og P-tau, men ikke for  $A\beta_{42}$ . På utsatt gjenkjenning ser intrusjonsfeil ut til å vise en tydeligere sammenheng med CSV-biomarkører enn korrekte svar, mens det er omvendt for utsatt gjenkalling. Innlæring viste ingen korrelasjon med CSV-biomarkørene og stemte ikke med hypotesene i denne studien. For eksekutive funksjoner målt med CWIT ble både hypotese 2 og 4 avvist i regresjonsanalysene, noe som indikerer at testene ikke er sensitive på CSV-biomarkører hos personer med MKS. Samtidig er det funnet signifikant samvariasjon mellom  $A\beta_{42}$  og eksekutive funksjoner i korrelasjonsanalysene, noe som indikerer at det kan være sammenhenger mellom tidlige tegn til nevrodegenerasjon og eksekutive funksjoner som denne studien ikke har klart å fange opp.

## Hukommelse

I stedet for å se på hukommelsestesten som gir mål på verbal innlæring og verbal hukommelse som helhet, så har jeg i denne studien valgt å se på deltestene enkeltvis, og det skiller denne studien fra andre studier som har samlet intrusjonsfeilene fra flere deltester (Bondi et al., 1999; Libon et al., 2011; Tomas et al., 2018; Mistridis et al., 2015). De nevnte studiene har sett på intrusjonsvarenes evne til å predikere progresjonen fra normal aldring til MKS og demens, mens i denne studien har fokuset vært på sammenhengen mellom CSV-biomarkører og resultatene fra enkelte deltester hos personer med MKS. Mitt funn vedrørende korrekte svar er i tråd med tidligere forskning, mens funnene ved intrusjonsfeil har ikke blitt utforsket før, og er et nytt bidrag. Resultatene viser at flere intrusjoner og færre korrekte svar har en tydelig sammenheng med tauproteiner. Den forklarte variansen er høy for modellene som inkluderer feilsvar og korrekte svar på hver deltest, med henholdsvis 12,5% og 9,8% for T-tau. For P-tau er forklart varians 8,4% og 8,1% ved bruk av hukommelsesmålene. Økt nivå av tauproteiner i spinalvæske er assosiert med nevronal skade (Henriques et al., 2018), og senere økt fare for utvikling av AS (Blennow & Hampel, 2003). Begge modellene viser en tydelig sammenheng

med P-tau, og dette kan være en styrke i diagnostisering, da P-tau er mer spesifikt for AS enn de andre biomarkørene (Anoop et al., 2010; Olsson et al., 2016; Tang et al., 2014). Det ble ikke funnet noen signifikant sammenheng med  $A\beta_{42}$ . Det kan skyldes at alder alene har en stor innvirkning på  $A\beta_{42}$  (Jansen et al., 2015). I arbeidet med analysene ble det observert at alder alene forklarte en større varians i  $A\beta_{42}$  enn det gjorde for tauproteiner, og dette kan ha ført til at det ikke ble noen signifikante funn, selv om flere deltester var nære ( $p$  .051-.079). En annen grunn kan være at tauproteiner er forbundet med større kognitive svekkelser og nevronale tap (Blennow et al., 2015; Henriques et al., 2018), og at deltestene enkeltvis ikke blir sensitive nok for å vise signifikante sammenhenger med  $A\beta_{42}$  i denne studien. Derfor kan det være mulig at totalt antall feilsvar og korrekte svar ved RAVLT og total tidsbruk og antall feilsvar ved CWIT som helhet kan vise en signifikant sammenheng med  $A\beta_{42}$ .

Som vist i Tabell 4, ser det ut til at korrekte svar på utsatt gjenkalling har tydeligst sammenheng med høye nivåer av tauproteiner i CSV, i motsetning til utsatt gjenkjenning, der intrusjoner har tydeligst sammenheng med tauproteiner. Funnene er i samsvar med forskning som viser at utsatt gjenkalling er et bedre mål på prediksjon for senere progresjon til demens enn andre nevropsykologiske tester (Gainotti, Quaranta, Vita & Marra, 2014; Kandel, Avants, Gee, Arnold & Wolk, 2015), og gir best diagnostisk sensitivitet og spesifisitet blant de med MKS og AS (Weissberger et al., 2017). At intrusjonsfeil på utsatt gjenkjenning viser en så tydelig sammenheng med CSV-biomarkører er ikke funnet tidligere, etter hva jeg har kjennskap til. Studier som har undersøkt om intrusjonsfeil kan predikere utvikling av MKS og AS brukte ordliste-testene umiddelbar og utsatt gjenkalling, men inkluderte ikke utsatt gjenkjenning (Bondi et al., 1999; Libon et al., 2011; Thomas et al., 2018). Selv om det ikke er funnet noen studier som støtter funnene på intrusjonsfeil på utsatt gjenkjenning, så viser korrekte svar på denne deltesten seg som et godt mål for å skille MKS fra normal aldring og AS (Rabin et al., 2009; Weissberger et al., 2017) og til å predikere MKS blant friske eldre (Bennett, Golob, Parker & Starr, 2006).

Ut fra analysen som vises i Tabell 4 ser det ut til å være en mulig supressoreffekt mellom intrusjonsfeil og riktige svar på utsatt gjenkjenning. Modellen er signifikant som en helhet, men hver for seg er ikke variablene signifikante for P-tau. Det kan også skyldes at det ofte kreves flere deltester for å skape en tydelig assosiasjon med faren for utvikling av AS (Bondi & Smith, 2014). Jeg valgte derfor å gjennomføre regresjonsanalyser der korrekte svar og intrusjonsfeil på utsatt gjenkjenning ble inkludert hver for seg, slik at de unike bidragene ville bli mer synlige.

Som vist i Tabell 6 indikerer resultatene at intrusjonsfeil forklarer mer varians i CSV-biomarkører enn korrekte svar. Samtidig må det understrekes at antallet korrekte svar som vist i Tabell 2 er langt høyere enn intrusjoner på både utsatt gjenkjenning og utsatt gjenkalling. Dette viser at intrusjonsfeil er relativt sjeldent, selv for personer med MKS. Av den grunn kan det være vanskelig å øke diagnostisk sikkerhet på individnivå, da utslagene er små. På gruppenivå viser målene seg som gode indikatorer i denne studien, men det kreves enda mer forskning på intrusjonsfeil for å avdekke hvilken informasjon som ligger i disse feilsvarene. Analysene av variablene hver for seg ble gjort for å utforske og vise en eventuell supressoreffekt og ble ikke gjennomført på alle deltester, da det alltid vil være en viss supressoreffekt mellom variabler som inkluderes sammen i en regresjonsanalyse (Fields, 2013).

### **Eksekutive funksjoner**

Resultatene som fremkommer av Tabell 3 viser noen få signifikante korrelasjoner mellom CSV-biomarkører og mål på eksekutive funksjoner med CWIT. I regresjonsanalysene som vist i Tabell 5 fremkommer det ingen signifikant sammenheng mellom antall feil eller tidsbruk og CSV-biomarkører. Jeg har ikke kjennskap til at noen andre har sett på denne sammenhengen, men Balota et al. (2010) fant at feil og tidsbruk på CWIT hadde bedre prediktiv verdi på demensutvikling enn andre kognitive tester. Selv om den studien ikke inkluderte episodisk hukommelse som ser ut til å være det mest sensitive målet på AS-patologi (Han et al., 2017), så viser det at tidsbruk og feil kan bidra til diagnostisk sikkerhet. Noen studier har funnet at evnen til å planlegge er svekket hos de med MKS og ikke evnen til å inhibere, slik som CWIT i hovedsak måler (Brandt et al., 2009; Zhang, Han, Verhaegen & Nilsson, 2008). Mens andre finner svikt i evnen til inhibering hos friske eldre og økende svikt hos de som utvikler AS (Spieler et al., 1999). En nylig metaanalyse viser at tidsbruk og antall feil på CWIT er gode for å skille de med demens fra friske eldre (Kaiser et al., 2018). Etter det jeg har kjennskap til er det ikke tilsvarende funn for de med MKS, men det er metaanalytiske funn som viser at resultater fra mål på eksekutive funksjoner er sensitive på endringer i CSV-biomarkører ved preklinisk AS (Han et al., 2017).

En mulig grunn til at det ikke ble funnet noen signifikante sammenhenger mellom eksekutive funksjoner og CSV-biomarkører i denne studien kan skyldes at alder alene påvirker resultatene på CWIT ved at eldre personer virker å bli mer forstyrret av farge og skrevne ord (Bélanger, Belleville & Gauthier, 2010). Den samme studien viser at de med MKS ikke har stort

flere feil på oppgavene i CWIT, og at det kan skyldes at de bruker noe lengre tid enn de friske eldre. Dermed kan det være at eventuelle utslag i denne studien ikke har blitt tydelige på grunn av alderskontroll og at personene som har høye nivåer av tauproteiner/lave  $A\beta_{42}$ -nivåer ikke gjør flere feil. Det er forøvrig vist at både tidsbruk og feilsvar på Trail Making Test er et godt mål for å skille friske eldre, personer med MKS og AS fra hverandre (Ashendorf et al., 2008). I den testen er evnen til inhibering og tilpasning til hyppig regelendring er viktig (Reitan, 1958) på samme måte som i CWIT, og det kan være ukjente sider ved de enkelte testene som skaper en sensitivitet for risikoen for AS-utvikling. Selv om funnene i de nevnte studiene med CWIT gjaldt MKS generelt, så kan en inndeling mellom naMKS og aMKS ville gi andre funn. Inklusjonskriteriet i denne studien var at personene skulle tilfredsstillte kriteriene for SKS eller MKS (GDS-skåre 2 eller 3), og at det ikke ble delt inn i amnestisk og ikke-amnestisk MKS. Av den grunn kan det for kommende studier være interessant å gjøre egne analyser på personer som klassifiseres som naMKS og aMKS, da denne pasientgruppen er en heterogen gruppe med svikt på flere ulike kognitive områder (Petersen et al., 2014; Albert et al., 2011).

### **Styrker og begrensninger**

En styrke med studien er at den forklarte variansen mellom tauproteiner og hukommelsesmålene er relativt høy. Det indikerer at begge hukommelsesmål er sentrale for å oppdage personer i fare for å utvikle AS, da forhøyede nivåer tauproteiner i CSV er assosiert med større risiko for å utvikle AS hos de med MKS (Brier et al., 2016; Hampel et al., 2004; Tang et al.; 2014). Flere nevropsykologiske mål sammen øker diagnostisk presisjon (Belleville et al., 2014) og disse funnene støtter dette ved at intrusjonsfeil sammen med korrekte svar styrker sammenhengen med tauproteiner og forklarer mer varians.

Det er viktig å ta høyde for eventuelle svakheter ved denne studien. Resultatene bygger på personer med subjektiv og mild kognitiv svikt på et tidspunkt, og det vil styrke resultatene om en sammenheng mellom CSV-biomarkører og korrekte svar/feilsvar viser seg i en longitudinell studie der det dokumenteres friske eldre og eventuelle senere svekkelser. Som nevnt tidligere, så vil enkelttester alene øke sjansen for falske positive funn av MKS og forklare mindre varians i CSV-biomarkører, og det kan være en styrke å se på flere intrusjonsmål sammen opp mot CSV-biomarkører. Analysene ble gjort på gruppen med kognitive svekkelser som en helhet, og en inndeling undergruppene aMKS og naMKS kan endre resultatene for både hukommelse og eksekutive funksjoner. Samtidig er det en styrke i denne studien at undersøkelsene ble gjort på

gruppen som en helhet, da dette minsker sannsynligheten for å gjøre type 2 feil som følge av små utvalg (Fields, 2013).

### **Kliniske implikasjoner**

Funnene fra denne studien kan ha implikasjoner for fremtidig forskning og klinisk praksis, da intrusjonsfeil på utsatt gjenkjenning og utsatt gjenkalling ser ut til å forklare en stor andel varians i T- og P-tau i CSV. Pasientene i denne studien ble rekruttert gjennom en hukommelsesklinikk, og funnene burde replikeres i populasjonsstudier for å sikre generaliserbarhet. Det er vist at feilsvar på hukommelsestester kan bidra med verdifull unik informasjon i tillegg til informasjonen man får fra korrekte svar og biomarkører (Thomas et al., 2018). Det indikerer at intrusjoner bør inkluderes i forskningsarbeid og kan på sikt bli sentralt i diagnostikk og klinisk praksis. Ved hjelp av flere relevante hukommelsesmål kan spesifisiteten og sensitiviteten bli bedre til å skille personer i fare for å utvikle MKS og AS fra friske eldre. På sikt kan dette bidra til å bedre tidlig diagnostikk, og dermed gjøre det mulig å starte intervensjoner på et tidligere stadium. Samtidig som intrusjoner ser ut til å være langt vanligere blant de med MKS, eller fare for å utvikle MKS (Bennett et al., 2006; Bondi et al., 1999; Libon et al., 2011; Thomas et al., 2018; Mistridis et al., 2015), så er det en utfordring at intrusjonsfeil er sjeldne sammenlignet med korrekte svar, og det er endra gjort få studier på området. Av den grunn er det behov for mer forskning på området før det kan inkluderes i klinisk praksis.

### **Konklusjon**

Denne studien finner en forbindelse mellom korrekte svar på nevropsykologiske tester for hukommelse og tauproteiner i CSV på lik linje med andre studier, men skiller seg fra tidligere studier ved at det ikke er noen signifikante sammenhenger for  $A\beta_{42}$ . Det vises en tydelig sammenheng mellom tauproteinene i CSV og intrusjonsfeil på utsatt gjenkalling og gjenkjenning, og det har ikke blitt funnet tidligere etter hva jeg har kjennskap til. Det ble ikke funnet signifikante sammenhenger i regresjonsanalysene mellom eksekutive funksjoner målt med CWIT og CSV-biomarkører, men flere studier burde undersøke eventuelle sammenhenger på dette området. Enda er det for tidlig å konkludere med intrusjonsfeilenes betydning for fremtidig forskning og klinisk praksis. Men i likhet med andre studier viser intrusjoner på hukommelsestester seg som et viktig bidrag til kartleggingen og forståelsen av personer som befinner seg i et kontinuum mellom SKS, MKS og demens.





## Referanser

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Petersen, R. C. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 270-279.
- Amieva, H., Letenneur, L., Dartigues, J.-F., Rouch-Leroyer, I., Sourgen, C., D'Alché-Birée, F., . . . Fabrigoule, C. (2004). Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18(1), 87-93.
- Andreasen, N., Minthon, L., Davidsson, P., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Winblad, B., & Blennow, K. (2001). Evaluation of CSF-tau and CSF-A $\beta$ 42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Archives of neurology*, 58(3), 373-379.
- Anoop, A., Singh, P. K., Jacob, R. S., & Maji, S. K. (2010). CSF biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. *International journal of Alzheimer's disease*, 2010.
- Association, A. s. (2018). 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia*, 14(3), 367-429.
- Babić, M., Švob Štrac, D., Mück-Šeler, D., Pivac, N., Stanić, G., Hof, P. R., & Šimić, G. (2014). Update on the core and developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *Croatian medical journal*, 55(4), 347-365.
- Balota, D. A., Tse, C.-S., Hutchison, K. A., Spieler, D. H., Duchek, J. M., & Morris, J. C. (2010). Predicting conversion to dementia of the Alzheimer's type in a healthy control sample: The power of errors in stroop color naming. *Psychology and aging*, 25(1), 208.
- Barker, W. W., Luis, C. A., Kashuba, A., Luis, M., Harwood, D. G., Loewenstein, D., . . . Sevush, S. (2002). Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 16(4), 203-212.
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., . . . Blazey, T. M. (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 367(9), 795-804.

- Bélanger, S., Belleville, S., & Gauthier, S. (2010). Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: Effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia*, *48*(2), 581-590.
- Belleville, S., Fouquet, C., Duchesne, S., Collins, D. L., & Hudon, C. (2014). Detecting early preclinical Alzheimer's disease via cognition, neuropsychiatry, and neuroimaging: qualitative review and recommendations for testing. *Journal of Alzheimer's Disease*, *42*(s4), S375-S382.
- Bennett, I. J., Golob, E. J., Parker, E. S., & Starr, A. (2006). Memory evaluation in mild cognitive impairment using recall and recognition tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(8), 1408-1422.
- Blennow, K., Dubois, B., Fagan, A. M., Lewczuk, P., de Leon, M. J., & Hampel, H. (2015). Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *11*(1), 58-69.
- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *2*(10), 605-613.
- Bondi, M. W., Salmon, D. P., Galasko, D., Thomas, R. G., & Thal, L. J. (1999). Neuropsychological function and apolipoprotein E genotype in the preclinical detection of Alzheimer's disease. *Psychology and aging*, *14*(2), 295.
- Bondi, M. W., & Smith, G. E. (2014). Mild cognitive impairment: A concept and diagnostic entity in need of input from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *20*(2), 129-134.
- Boyle, P., Wilson, R., Aggarwal, N., Tang, Y., & Bennett, D. (2006). Mild cognitive impairment Risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*, *67*(3), 441-445.
- Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S., & Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *23*(5), 607.
- Brier, M. R., Gordon, B., Friedrichsen, K., McCarthy, J., Stern, A., Christensen, J., . . . Hassenstab, J. (2016). Tau and A $\beta$  imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Science translational medicine*, *8*(338), 338ra366-338ra366.
- Braak, H., & Braak, E. (1996). Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *94*(S165), 3-12.

- Braak, H., Zetterberg, H., Del Tredici, K., & Blennow, K. (2013). Intraneuronal tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid- $\beta$  changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. *Acta neuropathologica*, *126*(5), 631-641.
- Caracciolo, B., Bäckman, L., Monastero, R., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2011). The symptom of low mood in the prodromal stage of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study of a community dwelling elderly population. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp. 2010.225003.
- Caroli, A., Prestia, A., Galluzzi, S., Ferrari, C., Van Der Flier, W. M., Ossenkoppele, R., . . . Wall, A. E. (2015). Mild cognitive impairment with suspected nonamyloid pathology (SNAP) Prediction of progression. *Neurology*, *84*(5), 508-515.
- Cheng, Y. W., Chen, T. F., Chiu, M. J. (2017). From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *13*, 491.
- Clark, C., & Trojanowski, J. Q. (2000). *Neurodegenerative dementias: clinical features and pathological mechanisms*. New York: McGraw-Hill Companies.
- Cloutier, S., Chertkow, H., Kergoat, M.-J., Gauthier, S., & Belleville, S. (2015). Patterns of cognitive decline prior to dementia in persons with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *47*(4), 901-913.
- Cooper, C., Li, R., Lyketsos, C., & Livingston, G. (2013). Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, *203*(4), 255-264.
- Cooper, C., Sommerlad, A., Lyketsos, C. G., & Livingston, G. (2015). Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *172*(4), 323-334.
- Counts, S. E., Ikonomic, M. D., Mercado, N., Vega, I. E., & Mufson, E. J. (2017). Biomarkers for the early detection and progression of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, *14*(1), 35-53.
- Dartigues, J. F. (2009). Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century. *The Lancet Neurology*, *8*(12), 1082-1083.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive function system: examiners manual*. Psychological Corporation.

- Didic, M., Felician, O., Barbeau, E. J., Mancini, J., Latger-Florence, C., Tramonì, E., & Ceccaldi, M. (2013). Impaired visual recognition memory predicts Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 35(5-6), 291-299.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., . . . Jicha, G. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734-746.
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Galasko, D. R., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2014). Subjective cognitive complaints contribute to misdiagnosis of mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(8), 836-847.
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Galasko, D. R., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2015). Subtle cognitive decline and biomarker staging in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(1), 231-242.
- Feldman, H., Scheltens, P., Scarpini, E., Hermann, N., Mesenbrink, P., Mancione, L., . . . Ferris, S. (2004). Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*, 62(7), 1199-1201.
- Fernández-Blázquez, M. A., Ávila-Villanueva, M., Maestú, F., & Medina, M. (2016). Specific features of subjective cognitive decline predict faster conversion to mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 52(1), 271-281.
- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (4. Utg.). London: SAGE Publications
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Fratiglioni, L., Launer, L. J., Andersen, K., Breteler, M. M., Copeland, J. R., Dartigues, J. F., . . . Hofman, A. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S10-15.
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, M. G., & Marra, C. (2014). Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 38(3), 481-495.

- Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., & DeKosky, S. T. (2004). Mild cognitive impairment, amnesic type An epidemiologic study. *Neurology*, *63*(1), 115-121.
- Gates, N., Singh, M. A. F., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M. (2013). The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *21*(11), 1086-1097.
- Grambaite, R., Hessen, E., Auning, E., Aarsland, D., Selnes, P., & Fladby, T. (2013). Correlates of subjective and mild cognitive impairment: depressive symptoms and CSF biomarkers. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, *3*(1), 291-300.
- Grambaite, R., Reinvang, I., Selnes, P., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Stenset, V., & Fladby, T. (2011a). Pre-dementia memory impairment is associated with white matter tract affection. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*(1), 143-153.
- Grambaite, R., Selnes, P., Reinvang, I., Aarsland, D., Hessen, E., Gjerstad, L., & Fladby, T. (2011b). Executive dysfunction in mild cognitive impairment is associated with changes in frontal and cingulate white matter tracts. *Journal of Alzheimer's Disease*, *27*(2), 453-462.
- Grambaite, R., Stenset, V., Reinvang, I., Walhovd, K. B., Fjell, A. M., & Fladby, T. (2010). White matter diffusivity predicts memory in patients with subjective and mild cognitive impairment and normal CSF total tau levels. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(1), 58-69.
- Han, S. D., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., & Nation, D. A. (2017). Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, *27*(4), 305-325. doi:10.1007/s11065-017-9345-5
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, *297*(5580), 353-356.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, *256*(5054), 184.
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, *80*(14), 1341-1348.
- Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., Damasio, A. R., & Barnes, C. L. (1984). Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, *225*(4667), 1168-1170.

- Ismail, Z., Elbayoumi, H., Fischer, C. E., Hogan, D. B., Millikin, C. P., Schweizer, T., . . . Fiest, K. M. (2017). Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Jama psychiatry*, *74*(1), 58-67.
- Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., . . . Lyketsos, C. G. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & dementia*, *12*(2), 195-202.
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., . . . Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 257-262.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., . . . Knopman, D. S. (2016). A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, *87*(5), 539-547.
- Jack Jr, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., . . . Weigand, S. D. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, *12*(2), 207-216.
- Jack Jr, C. R., Lowe, V. J., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Senjem, M. L., Knopman, D. S., . . . Kemp, B. J. (2009). Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*, *132*(5), 1355-1365.
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., . . . Alcolea, D. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Jama*, *313*(19), 1924-1938.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., . . . Van Der Flier, W. M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *10*(6), 844-852.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, *17*(3), 213-233.

- Kaiser, A., Kuhlmann, B. G., & Bosnjak, M. (2018). A meta-analysis of inhibitory-control deficits in patients diagnosed with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology*, *32*(5), 615.
- Kandel, B. M., Avants, B. B., Gee, J. C., Arnold, S. E., & Wolk, D. A. (2015). Neuropsychological testing predicts cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *46*(4), 901-912.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., & Hudspeth, A. (2013). *Principles of neural science* (Vol. 5): McGraw-hill New York.
- Kaplan, E. (1988). The process approach to neuropsychological assessment. *Aphasiology*, *2*(3-4), 309-311.
- Knopman, D. S., Beiser, A., Machulda, M. M., Fields, J., Roberts, R. O., Pankratz, V. S., . . . Mielke, M. M. (2015). Spectrum of cognition short of dementia: Framingham heart study and Mayo Clinic study of aging. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000002100.
- Langbaum, J., Hendrix, S., Ayutyanont, N., Bennett, D., Shah, R., Barnes, L., . . . Tariot, P. (2015). Establishing composite cognitive endpoints for use in preclinical Alzheimer's disease trials. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, *2*(1), 2.
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., . . . Dartigues, J. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, *59*(10), 1594-1599.
- Libon, D. J., Bondi, M. W., Price, C. C., Lamar, M., Eppig, J., Wambach, D. M., . . . Lippa, C. (2011). Verbal serial list learning in mild cognitive impairment: A profile analysis of interference, forgetting, and errors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*(5), 905-914.
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., . . . Cohen-Mansfield, J. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The lancet*, *390*(10113), 2673-2734.
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Chang, Y.-F., Sweet, R. A., DeKosky, S. T., Gach, M. H., . . . Kuller, L. H. (2012). Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study–Cognition Study. *Neurology*, *79*(15), 1599-1606.
- Mackin, R. S., Insel, P., Tosun, D., Mueller, S. G., Schuff, N., Truran-Sacrey, D., . . . Aisen, P. S. (2013). The effect of subsyndromal symptoms of depression and white matter lesions on



- disability for individuals with mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(9), 906-914.
- Manly, J. J., Tang, M. X., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J. P. G., & Mayeux, R. (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 63(4), 494-506.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-939.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*, 7(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Mendonça, M. D., Alves, L., & Bugalho, P. (2016). From subjective cognitive complaints to dementia: who is at risk?: a systematic review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*® 31(2), 105-114.
- Mistridis, P., Krumm, S., Monsch, A. U., Berres, M., & Taylor, K. I. (2015). The 12 years preceding mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: the temporal emergence of cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(4), 1095-1107.
- Mitchell, A., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta- analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 130(6), 439-451.
- Mitchell, A., & Shiri-Feshki, M. (2008). Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(12), 1386-1391.
- Mitchell, A. J., & Shiri- Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta- analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252-265.

- O'Donoghue, M. C., Murphy, S. E., Zamboni, G., Nobre, A. C., & Mackay, C. E. (2018). APOE genotype and cognition in healthy individuals at-risk of Alzheimer's disease: A review. *Cortex*, *104*(7) 103-123.
- Okura, T., Plassman, B. L., Steffens, D. C., Llewellyn, D. J., Potter, G. G., & Langa, K. M. (2010). Prevalence of neuropsychiatric symptoms and their association with functional limitations in older adults in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(2), 330-337.
- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., . . . Strobel, G. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, *15*(7), 673-684.
- Pankratz, V. S., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Jack, C. R., Geda, Y. E., . . . Petersen, R. C. (2015). Predicting the risk of mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000001437.
- Pannee, J., Portelius, E., Minthon, L., Gobom, J., Andreasson, U., Zetterberg, H., . . . Blennow, K. (2016). Reference measurement procedure for Csf amyloid beta (a $\beta$ ) 1–42 and the Csf A $\beta$ 1–42/a $\beta$ 1–40 ratio—a cross-validation study against amyloid Pet. *Journal of neurochemistry*, *139*(4), 651-658.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, *256*(3), 183-194.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, *275*(3), 214-228.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., . . . Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, *58*(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S., Ganguli, M., Gloss, D., . . . Day, G. S. (2017). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000004826.
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S., Ganguli, M., Gloss, D., . . . Day, G. S. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the

- Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126-135.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V., . . . Rocca, W. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 75(10), 889-897.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3), 303-308.
- Price, C. C., Garrett, K. D., Jefferson, A. L., Cosentino, S., Tanner, J. J., Penney, D. L., . . . Libon, D. J. (2009). Leukoaraiosis severity and list-learning in dementia. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(6), 944-961.
- Rabin, L. A., Paré, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., & Santulli, R. B. (2009). Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 16(3), 357-376.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry*.
- Reisberg, B., & Gauthier, S. (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*, 20(1), 1-16.
- Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., . . . Ashraf, N. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 4(1), 98-108.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*, 8(3), 271-276.
- Roberts, R. O., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Christianson, T. J., . . . Tangalos, E. G. (2013). Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*, 10.1212/WNL.
- Roe, C. M., Fagan, A. M., Grant, E. A., Hassenstab, J., Moulder, K. L., Dreyfus, D. M., . . . Holtzman, D. M. (2013). Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later. *Neurology*, 80(19), 1784-1791.

- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook*: Western Psychological Services Los Angeles, CA.
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Bang, W., & Bennett, D. A. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*, *69*(24), 2197-2204.
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., . . . Sherwood, A. (2010). Aerobic Exercise and Neurocognitive Performance: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *Psychosomatic Medicine*, *72*(3), 239-252. doi:10.1097/PSY.0b013e3181d14633
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Montine, T. J. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *7*(3), 280-292.
- Stocker, H., Möllers, T., Perna, L., & Brenner, H. (2018). The genetic risk of Alzheimer's disease beyond APOE ε4: systematic review of Alzheimer's genetic risk scores. *Translational psychiatry*, *8*(1), 166.
- Storandt, M., Grant, E. A., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2006). Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology*, *67*(3), 467-473.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, *18*(6), 643.
- Suri, S., Heise, V., Trachtenberg, A. J., & Mackay, C. E. (2013). The forgotten APOE allele: a review of the evidence and suggested mechanisms for the protective effect of APOE ε2. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(10), 2878-2886.
- Tang, W., Huang, Q., Yao, Y.-Y., Wang, Y., Wu, Y.-L., & Wang, Z.-Y. (2014). Does CSF p-tau 181 help to discriminate Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment? A meta-analysis of the literature. *Journal of Neural Transmission*, *121*(12), 1541-1553.

- Thomas, K. R., Eppig, J., Edmonds, E. C., Jacobs, D. M., Libon, D. J., Au, R., . . . Bondi, M. W. (2018). Word-list intrusion errors predict progression to mild cognitive impairment. *Neuropsychology, 32*(2), 235.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of clinical neuropsychology, 19*(2), 203-214.
- Twamley, E. W., Ropacki, S. A. L., & Bondi, M. W. (2006). Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 12*(5), 707-735.
- van Harten, A. C., Mielke, M. M., Swenson-Dravis, D. M., Hagen, C. E., Edwards, K. K., Roberts, R. O., . . . Petersen, R. C. J. N. (2018). Subjective cognitive decline and risk of MCI: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology, 91*(4), 300-312.
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., . . . Maruff, P. (2013). Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology, 12*(4), 357-367.
- Visser, P. J., Kester, A., Jolles, J., & Verhey, F. (2006). Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology, 67*(7), 1201-1207.
- Vos, S. J., Van Rossum, I. A., Verhey, F., Knol, D. L., Soininen, H., Wahlund, L.-O., . . . Frisoni, G. B. (2013). Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnesic and nonamnesic MCI. *Neurology, 80*(12), 1124-1132.
- Weissberger, G. H., Strong, J. V., Stefanidis, K. B., Summers, M. J., Bondi, M. W., & Stricker, N. H. (2017). Diagnostic accuracy of memory measures in Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review, 1-35*.
- Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., Prina, A. M., Winblad, B., . . . Prince, M. (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association, 13*(1), 1-7.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Almkvist, O. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine, 256*(3), 240-246.

- Wolfsgruber, S., Kleineidam, L., Wagner, M., Mösch, E., Bickel, H., Lühmann, D., . . . König, H.-H. (2016). Differential risk of incident Alzheimer's disease dementia in stable versus unstable patterns of subjective cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease, 54*(3), 1135-1146.
- Zhang, Y., Han, B., Verhaeghen, P., & Nilsson, L.-G. (2007). Executive functioning in older adults with mild cognitive impairment: MCI has effects on planning, but not on inhibition. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 14*(6), 557-570.

## Tabeller

Tabell 1

*Utvalgskarakteristikk (N=103)*

Karakteristikker	Gjennomsnitt og antall
Alder (43-79 år)	61.0 (7.95 SD)
Utdanning (7-18 år)	12.5 (0.30 SD)
MMSE	28.0 (0.15 SD)
GDS-skåre 2	30 (29.13%)
GDS-skåre 3	73 (70.87%)
Kjønn, menn	54 (52.43%)
APOE-E4 bærere	41 (45.10%)

*Merk:* Gjennomsnitt og SD for de ulike nevropsykologiske testene er i Tabell 2 og 3. MMSE= Mini-Mental State Examination; GDS= Global Detoriation Scale; APOE= Apolipoprotein E

Tabell 2

Gjennomsnitt, standardavvik og partiale korrelasjonskoeffisienter mellom variabler for hukommelse og CSV-biomarkører, kontrollert for alder (N=77).

	Gjennomsnitt (SD)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Læring 1-5 korrekte	38.8 (12.1)	1								
2. Læring 1-5 intrusjoner	0.44 (1.07)	-.11	1							
3. Utsatt gjenkalling korrekte	7.10 (4.03)	.79***	-.22	1						
4. Utsatt gjenkalling intrusjoner	0.21 (0.64)	-.14	.29**	-.22	1					
5. Gjenkjenning korrekte	13.0 (2.29)	.41***	-.31**	.52***	-.10	1				
6. Gjenkjenning intrusjoner	2.86 (5.18)	-.52***	.24*	-.57***	.01	-.26*	1			
7. $A\beta_{42}$	805 (281)	.12	-.11	.18	.07	.13	-.18	1		
8. T-Tau	347 (229)	-.19	.15	-.30**	-.01	-.28*	.27*	-.13	1	
9. P-Tau	75.5 (36.1)	-.14	.14	-.25*	-.08	-.22	.24*	-.23*	.92***	1

Merk: \* =  $p \leq .05$ . \*\* =  $p \leq .01$ . \*\*\* =  $p \leq .001$ .  $A\beta_{42}$  =  $\beta$ -amyloid, P-tau = hyperfosfoliserte tauproteiner, T-tau = total tau.



Tabell 3

Gjennomsnitt, standardavvik og partiale korrelasjonskoeffisienter mellom variabler for eksekutive og CSV-biomarkører, kontrollert for alder. (N=103)

	Gjennomsnitt (SD)	1	2	3	4	5	6	7
1. CWIT 3 tid	72.2 (24.6)	1						
2. CWIT 3 feil	2.63 (11.1)	.15	1					
3. CWIT 4 tid	89.4 (46.9)	.61***	.03	1				
4. CWIT 4 feil	2.18 (3.39)	.58***	.19	.70***	1			
5. $A\beta_{42}$	822 (282)	-.13	-.20*	-.21*	-.11	1		
6. T-Tau	351 (226)	.04	.02	.16	.16	-.23*	1	
7. P-Tau	72.7 (33.9)	.03	-.06	.15	.15	-.24*	.88***	1

Merk: \* =  $p \leq .05$ . \*\* =  $p \leq .01$ . \*\*\* =  $p \leq .001$ . CWIT= Color Word Inference Test.  $A\beta_{42}$  =  $\beta$ -amyloid, P-tau = hyperfosfoliserte tauproteiner, T-tau = total tau.

Tabell 4

Multipel regresjonsanalyse med CSV-biomarkører som avhengige variabler og mål på hukommelse som uavhengige variabler, kontrollert for alder (N=77).

Steg	Variabler	CSV-biomarkører								
		$A\beta_{42}$			T-Tau			P-Tau		
		$\beta$	$t$	$p$	$\beta$	$t$	$p$	$\beta$	$t$	$p$
1	Alder	-.48	-4.70	<.001***	.37	3.44	.001**	.29	2.61	.011*
2	Utsatt gjenkalling korrekte	.23	1.97	.053	-.36	-3.06	.003**	-.32	-2,58	.012*
	Utsatt Gjenkalling intrusjoner	.11	1.08	.283	-.09	-0.84	.405	-.14	-1,25	.214
1	Alder	$A\beta_{42}$			T-Tau			P-Tau		
1	Alder	-.48	-4.70	<.001***	.37	3.44	.001**	.29	2.68	.011*
2	Gjenkjenning korrekte	.07	0.63	.529	-.18	-1.70	.094	-.16	-1.9	.167
	Gjenkjenning intrusjoner	-.19	-1.78	.079	.28	2.65	.010*	.22	0.05	.051

Merk: \* =  $p \leq .05$ . \*\* =  $p \leq .01$ . \*\*\* =  $p \leq .001$ . CSV= cerebrospinalvæske,  $A\beta_{42}$  =  $\beta$ -amyloid, P-tau = hyperfosfoliserte tauproteiner, T-tau = total tau.

Tabell 5

Multippel regresjonsanalyse med CSV-biomarkører som avhengige variabler og mål på eksekutive funksjoner som uavhengige variabler, kontrollert for alder (N=103).

		CSV-biomarkører								
Steg	Variabler	$A\beta_{42}$			T-Tau			P-Tau		
		$\beta$	$t$	$p$	$\beta$	$t$	$p$	$\beta$	$t$	$p$
1	Alder	-.31	-3.29	.001**	.38	4.13	<.001***	.27	2.82	.006**
2	CWIT 3 tid	-.10	-0.99	.326	.04	0.41	.681	.04	0.43	.672
	CWIT 3 feil	-.18	-1.83	.070	.01	0.11	.913	-.06	-0.65	.518
		$A\beta_{42}$			T-Tau			P-Tau		
1	Alder	-.31	-3.29	.001**	.38	4.13	<.001***	.27	2.82	.006**
2	CWIT 4 tid	-.27	-1.91	.059	.09	0.66	.514	.10	0.71	.477
	CWIT 4 feil	.07	0.54	.594	.10	0.70	.483	.08	0.55	.587

Merk: \* =  $p \leq .05$ . \*\* =  $p \leq .01$ . \*\*\* =  $p \leq .001$ . CWIT= Color Word Inference Test. CSV= cerebrospinalvæske,  $A\beta_{42}$  =  $\beta$ -amyloid, P-tau = hyperfosfoliserte tauproteiner, T-tau = total tau.

Tabell 6

Multipel regresjonsanalyse med CSV-biomarkører som avhengige variabler og mål på hukommelse som uavhengige. Korrekte svar og intrusjonsfeil analysert hver for seg, kontrollert for alder (N=77).

Steg	Variabler	CSV-biomarkører								
		A $\beta_{42}$			T-Tau			P-Tau		
		$\beta$	<i>t</i>	<i>p</i>	$\beta$	<i>t</i>	<i>p</i>	$\beta$	<i>t</i>	<i>p</i>
1	Alder	-.48	-4.70	<.001***	-.37	3.44	.001**	.29	2.61	.011*
2	Gjenkjenning	.11	1.05	.299	-.24	-2.27	.026*	-.21	-1.85	.068
1	Alder	-.48	-4.70	<.001***	-.37	3.44	.001**	.29	2.61	.011*
2	Gjenkjenning intrusjoner	-.20	-1.99	.051	.32	3.07	.003**	.26	2.34	.022*

Merk: \* =  $p \leq .05$ . \*\* =  $p \leq .01$ . \*\*\* =  $p \leq .001$ . CSV= cerebrospinalvæske, A $\beta_{42}$  =  $\beta$ -amyloid, P-tau = hyperfosfoliserte tauproteiner, T-tau = total tau.

