

# Att behålla tankens kraft

Hur vi lever mitt i livet har visat sig ha ett samband med demensrisk decennier senare. Men varför fungerar inte alltid samma faktorer för att motverka kognitiva försämringar när vi har blivit äldre? **Behöver vi tänka om?**

**Krister Håkansson** [krister.hakansson@ki.se] är med dr och rbetar som lektor vid Linnéuniversitetet och med demensforskning vid Karolinska institutet, där han bland annat är knuten till FINGER-studien.



Foto: Privat

**M**edellivslängden i Sverige har stadigt ökat med nästan 50 år sedan början av förra seklet och är nu över 80 år för både män och kvinnor. Om denna trend fortsätter, och det har den gjort även under de senaste decennierna, kommer en majoritet av dem som föds i dag att bli minst 100 år. Om detta låter otroligt kan man påminna sig om alla tidigare spådomar om hur gamla vi kan bli, som samtliga varit alltför pessimistiska.

För många är nog knappast målet att bli så gammal som möjligt, utan snarare att få så många friska år som möjligt. Att antalet sjukdomar ökar ju äldre vi blir är ingen överraskning, men kanske att vi faktiskt i allt högre grad kan leva ett bra liv på äldre dar, trots att vi dras med en eller ett par kroniska sjukdomar. En färsk avhandling av Giola Santoni vid Karolinska institutet visar att de flesta personer kring 60 har minst en kronisk sjukdom, men de allra flesta drabbas inte av allvarliga funktionshinder förrän efter 90. Samtidigt som vi blir allt äldre, kan alltså de flesta leva ett bra liv långt upp i åren – trots kroniska sjukdomar.

En annan sak som åldrande för med sig är att vi blir alltmer olika varandra på olika sätt. Många 75-åringar har en kognitiv förmåga som överglänser en genomsnittlig 35-åring, men det finns också många som fungerar mycket sämre. Att vi blir mer olika med åren gäller till och med för enäggstvillingar. En vanlig förklaring är att vi påverkas av både gener och erfarenheter. Trots att generna är desamma, så påverkas deras sätt att uttrycka sig av våra erfarenheter. Förklaringen går alltså ut på att de olika erfarenheter vi samlar på oss gör att skillnaderna mellan individer ökar med stigande ålder.

**MEN ALLA SKILLNADER** i kognitiv förmåga beror inte på åldrandet sig. Ibland handlar det i stället om sjukliga förändringar. En grupp av sjukdomar som starkast påverkar hur hjärnan fungerar är demenssjukdomar och de är också starkt kopplade till ålder. I runda tal kan man säga att risken att drabbas fördubblas för varje fem år vi blir äldre. Den vanligaste demenssjukdomen, Alzheimers sjukdom (AD), svarar för ungefär 60 procent av alla demensfall, ofta blandad med kognitiva nedsättningar som har en vaskulär

orsak. Vaskulär demens (utan AD) är den näst vanligaste demensformen och svarar för ungefär 20 procent av alla demensfall.

Medan förändringar som beror på AD följer ett mönster som gör att sjukdomen kan diagnostiseras, lägger de vaskulära förändringarna till symptom som är atypiska och som kan bidra till en klinisk bild som är svårtolkad. Det beror på att vaskulära händelser, till exempel mini-infarkter som vi knappast märker, kan drabba olika delar av hjärnan. När de ackumuleras leder de till symptom som beror på vilka delar av hjärnan som har drabbats.

**DET ÄR VIKTIGT** att skilja på kognitiva försämringar som beror på en neuropatologi, till exempel AD, Lewy-Body demens eller frontallobsdemens, och dem med vaskulära orsaker. AD är en progressiv sjukdom med ett prekliniskt förlopp under minst tio år, det vill säga en period av successiv utveckling av sjukdomen innan det går att ställa en diagnos. Den genomsnittliga överlevnaden är fem–sex år efter att diagnosen har ställts, men med stora variationer mellan individer.

Det finns i dag inget läkemedel som botar sjukdomen eller stoppar dess vidare utveckling. Om symptomen helt eller delvis beror på vaskulära faktorer är situationen ganska annorlunda. I så fall kommer alla åtgärder som bidrar till att förbättra den vaskulära hälsan också att minska risken för fortsatta skador på hjärnan. Lägg till att hjärnan har förmåga att kompensera ett funktionsbortfall i ett visst område genom att nervceller i intilliggande områden börjar ta över funktioner som har förlorats. I vissa områden finns till och med förmåga till nybildning av hjärnceller, speciellt i hippocampus, ett litet område med stor betydelse för minnesfunktioner.

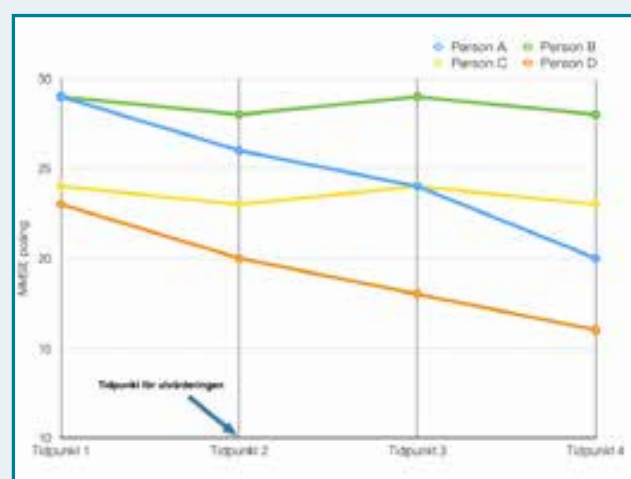
För att planera åtgärder som kan motverka kognitiva försämringar är det alltså viktigt att

särskilja tillstånd som beror på en neuropatologisk process och vaskulärt orsakad kognitiv nedsättning.

Den långa perioden av stegvisa kognitiva förändringar innan en demensdiagnos kan ställas, det vill säga preklinisk demens, betyder att det kan vara svårt att veta vad en viss funktionsnivå betyder och om den är ett tecken på begynnande demens eller inte. Om en person, på grund av en högre intelligens och/eller tidigare kognitiv stimulans, har en relativt hög kognitiv förmåga är det lätt att missa att personen har en underliggande demenssjukdom i tidigt skede. På samma sätt kan en person med en lägre förmåga misstänkas ha demens, trots att det inte är så. För att kunna fånga in en möjlig underliggande demens måste vården veta vad som händer över tid, inte bara hur en person fungerar vid ett visst tillfälle.

**FIGUR 1 VISAR** fyra olika personer där vården riskerar att missa ett pågående förlopp av kognitiv försämring hos person A, medan person C, trots en ganska låg prestation, inte har någon progressiv försämring som kan tyda

”För att planera åtgärder som motverkar kognitiva försämringar är det viktigt att skilja på neuropatologiska och vaskulära orsaker.”



**Figur 1.** Kognitiva förändringar för fyra hypotetiska personer.

på underliggande demens. I de nya diagnostiska kriterierna betonas därför hur viktigt det är att mäta förändringar i kognitiv förmåga för att bedöma om en person kan ha en underliggande demenssjukdom.

Ett parallellt exempel är att forskarna tidigare trodde att en hög utbildning kunde skydda mot demens. Det berodde på att personer med en högre utbildning inte lika ofta hade en demensdiagnos vid en viss ålder senare i livet. I dag tror många forskare att det beror på att den högre utbildningen gör att dessa personer klarar av en successivt försämrad hjärnfunktion under längre tid innan de uppfyller kriterierna för en demensdiagnos. Högre utbildning, eller annan form av kognitiv stimulans, kan med andra ord skapa en sorts "hjärnreserv" som senare lägger den tidpunkt när en diagnos kan ställas, men som kanske inte har så mycket att göra med varför sjukdomsprocessen sätter igång. Två saker som tyder på det är att den kognitiva nedgången före demensdiagnosen verkar gå i samma takt hos personer med högre och lägre utbildning. När väl diagnosen har ställts verkar det dessutom som att personer med högre utbildning ofta har en kortare återstående livslängd.

**FÖR ATT KARTLÄGGA** orsaker till demenssjukdomar är det alltså viktigt att skilja mellan demens i klinisk bemärkelse, det vill säga om man har en demensdiagnos eller inte, och demens på neurologisk nivå. Eftersom de neuropatologiska förändringarna börjar långt innan diagnosen kan ställas, måste forskarna förstå studera faktorer som finns i det tidsfönster som den neuropatologiska processen startar i, om de vill ta reda på vad som utlöser den sjukdomsprocess som så småningom resulterar i en demensdiagnos. Men att hitta faktorer som har betydelse för att orsaka denna sjukdomsprocess betyder inte nödvändigtvis att forskarna har

hittat faktorer som också kan bromsa förloppet när det väl har startat. Helt ny forskning tyder på att samband över lång tid, ofta mellan livsstilsfaktorer i medelåldern och demensrisk decennier senare, inte är helt enkla att översätta för att motverka kognitiva försämringar hos äldre personer som i många fall kan antas redan ha en underliggande demenssjukdom i tidigt skede.

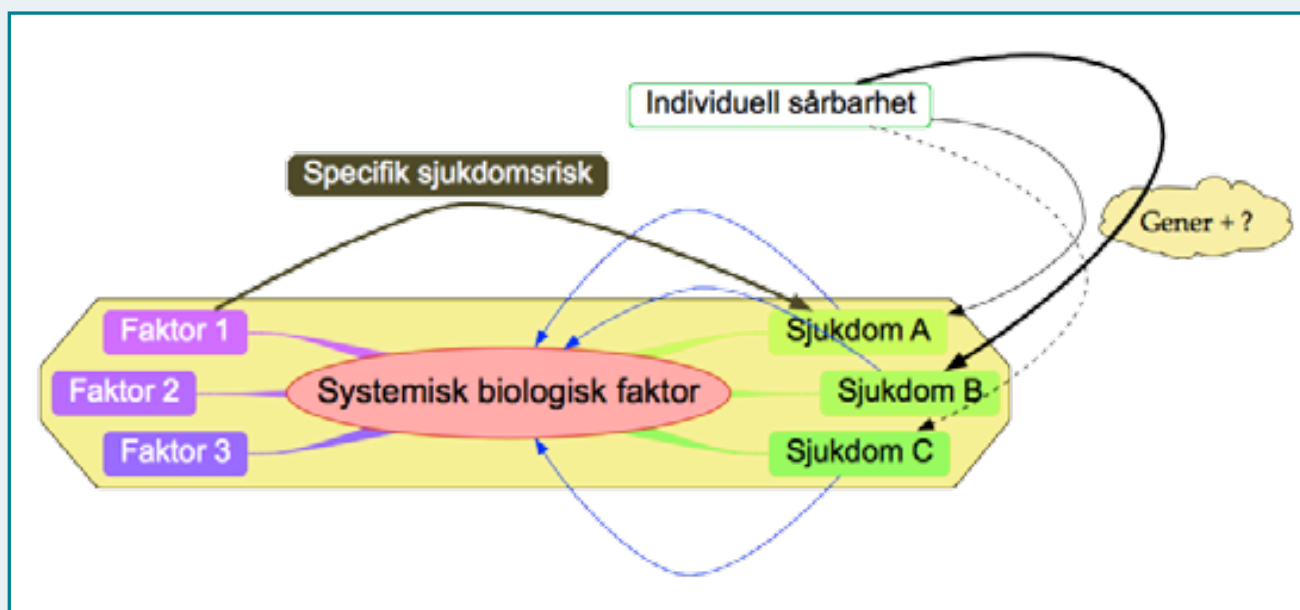
**ÅR 2010 GJORDE** en expertpanel för National institute of health i USA en stor utvärdering av all forskning på faktorer som kan förhindra kognitiva försämringar hos äldre personer. Experterna gick igenom tusentals studier för att kunna skilja ut dem med högst kvalitet. Den enda faktor som de tyckte hade någorlunda övertygande bevis var kognitiv träning. Varken fysisk motion, diet, olika vitaminer, social stimulans eller läkemedel mot högt blodtryck eller depression hade några övertygande effekter. För bland annat vitamin C och E tycktes tvärtom att det fanns starka belägg för att de inte hade någon effekt alls.

Senare studier har dragit ungefär samma slutsats: både för fysisk träning och kognitiv träning finns i bästa fall en högst blygsam effekt. Sammanfattningsvis betyder det att faktorer som uppvisar samband med demensrisk inte lever upp till förväntningen när det gäller att förbättra den kognitiva förmågan hos äldre – eller bromsa kognitiv försämring. Vad kan detta bero på?

En ledtråd kan ligga i mönstret av samband som tidigare studier visat. Det finns en stor mängd livsstilsfaktorer som verkar öka demensrisken långt senare i livet, inklusive högt blodtryck, höga kolesterolnivåer, depressiva känslor och social isolering. Likaledes har många faktorer ett samband med minskad demensrisk, till exempel social och fysisk aktivitet.

Det är svårt att föreställa sig hur alla dessa

"Ny forskning tyder på att samband över lång tid inte är helt enkla att översätta för att motverka kognitiva försämringar."



**Figur 2.** Schematisk modell för hur olika livsstilsfaktorer kan ge olika sjukdomsutfall via systemisk påverkan.

olika faktorer skulle kunna påverka en och samma biologiska mekanism, till exempel den som leder till Alzheimers sjukdom.

**EN ANNAN LEDTRÅD** kan vara att ingen av dessa faktorer innebär en unik risk för exempelvis Alzheimers sjukdom. Livsstilsfaktorerna är ofta förknippade med både en rad andra sjukdomar och kortare livslängd. En möjlig hypotes är att de i stället påverkar någon faktor i det biologiska systemet som påverkar risken för sjukdom på ett mer allmänt plan och att det specifika sjukdomsutfallet beror på individuella sårbarheter, där man kan anta att gener spelar en viktig roll. Därutöver kan det förstås finnas enstaka faktorer som direkt påverkar risken för en specifik sjukdom, till exempel påverkar rökning specifikt risken för vissa sjukdomar mer än andra.

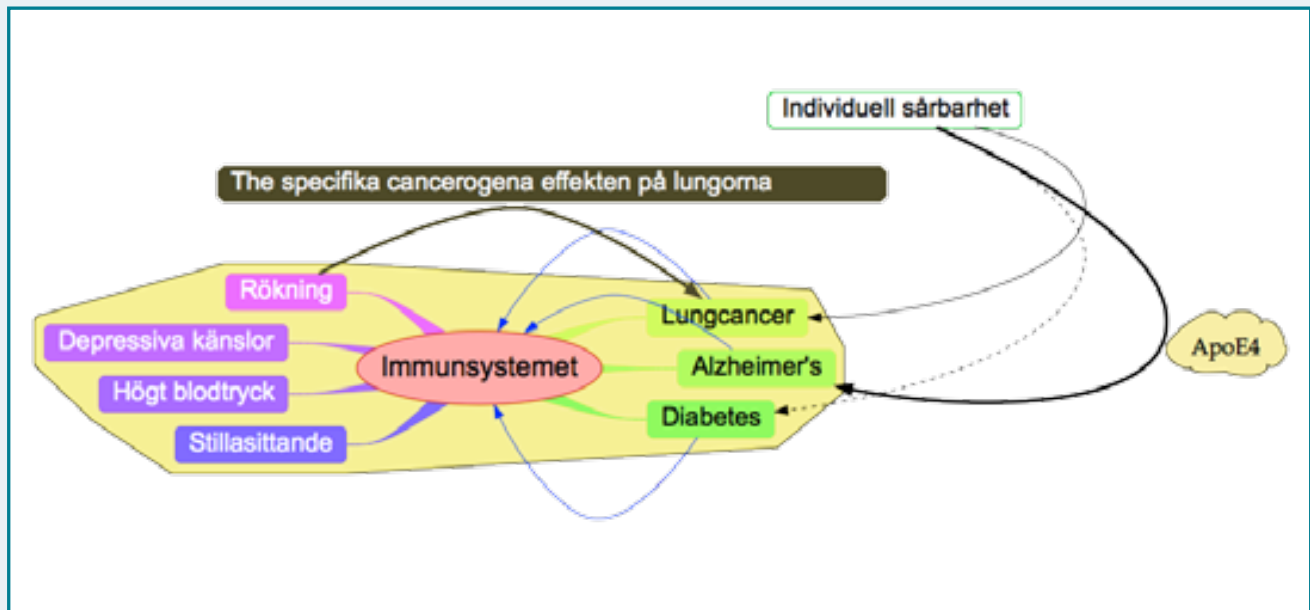
Denna allmänna hypotes illustreras schematiskt i figur 2.

I figuren antas att det finns en genetisk eller annan sårbarhet som för just den här individen

ökar risken för att det specifika sjukdomsutfallet skall bli sjukdom B. Ett annat antagande i denna modell är att när man väl utvecklat en viss sjukdom kan det i sin tur innebära en belastning på den systemiska, allmänna faktorn som gör att risken för ytterligare sjukdomar ökar, vilket representeras av de blå pilarna som går tillbaka till den systemiska faktorn.

**OM VI FÖRSÖKER** konkretisera denna schematiska modell skulle vi kunna anta att rökning, depressiva känslor, högt blodtryck och mycket stillasittande är faktorer som på ett allmänt sätt ökar risken att drabbas av ohälsa. Förslagsvis skulle immunsystemets effektivitet kunna vara den gemensamma systemiska faktor som påverkar risken att på ett allmänt sätt utveckla sjukdomar. Just den person som illustreras i figur 3 har en riskgenvariant (ApoE4) för Alzheimers sjukdom, och ett troligt sjukdomsutfall skulle då kunna bli Alzheimers sjukdom när det sker en systemisk belastning.

”En annan ledtråd kan vara att ingen av livsstilsfaktorerna innebär en unik risk för exempelvis alzheimer.”



**Figur 3.** Exemplicering av en systemisk sjukdomsmodell.

Vad finns det som talar för att den här hypotesen kan stämma? Utan att gå in på detaljer, så verkar det som att riskgenvarianten ApoE4 ensam ökar risken för Alzheimers sjukdom, men inte på ett dramatiskt sätt när man kontrollerar för andra faktorer. Men om man i stället kombinerar den genetiska faktorn med andra riskfaktorer, till exempel att leva ensam eller ha depressiva känslor, så blir den kombinerade riskökningen större än vad man skulle tro utifrån den specifika riskökningen för var och en av dem. Det verkar alltså från dessa resultat som att närvaron av den här riskgenen förstärker effekten av andra riskfaktorer när det gäller risken för Alzheimers sjukdom.

Den tidigare forskningen har i stort sett inte beaktat möjligheten att olika livsstilsfaktorer hänger ihop med varandra. För att exemplifiera: en överviktig person är ofta (men inte alltid) mindre fysiskt aktiv, har högre blodtryck och andra matvanor än den som inte är överviktig. På ett liknande sätt är förmodligen en rad livsstilsfaktorer naturligt kopplade

till andra, det vill säga de är en del i ett mönster snarare än att operera på egen hand. Trots att livsstilsfaktorer utifrån detta resonemang ofta kommer ”i paket”, så är den vanligaste forskningsmetoden att isolera den faktor som är i fokus från alla andra.

På ett liknande sätt har forskarna hittills i interventionsstudier utsatt personer för en enda faktor, exempelvis ökad fysisk motion, när de har undersökt effekten av livsstilsförändringar på till exempel kognitiv förmåga. Kanske forskarna i stället borde utgå från att olika faktorer är naturligt sammanlänkade och studera vad som händer när de undersöker effekten av ett helt paket av förändringar? På senare tid har forskarna testat om sådana multimodala interventioner kan ge bättre resultat än att bara undersöka effekten av en enskild faktor, såsom motion eller kognitiv träning.

**”På senare tid har forskarna i stället studerat effekten av ett helt paket livsstilsförändringar för att se om det kan ge bättre resultat.”**

**SÅ HÄRLÅNGT** har tre stora multimodala interventionsstudier genomförts: PreDIVA i Holland, MAPT Frankrike och Monaco och FINGER i Fin-

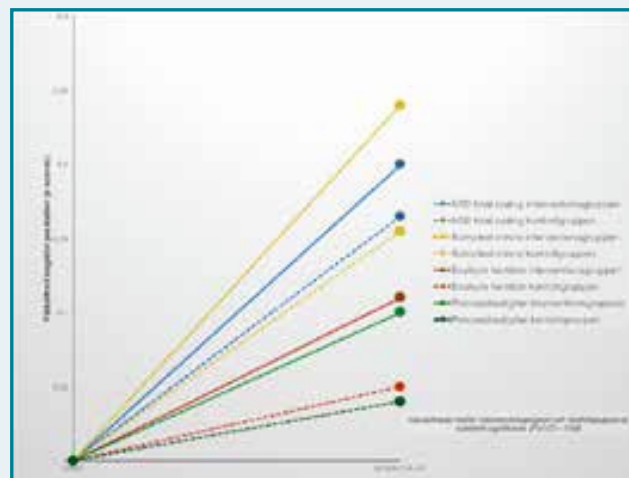


land. I en av dessa, FINGER-studien med 1 260 äldre personer i riskzonen för att få demens, fick man ett tydligt resultat som innebar att de som fått ett intensivt interventionspaket under två år ökade sin kognitiva förmåga jämfört med en kontrollgrupp som bara fick regelbunden hälsorådgivning och hälsokontroll. Interventionspaketet i FINGER bestod av fysisk träning, kognitiv träning, sund kost (med ett stort inslag av fleromättade fettsyror, grönsaker, fisk och frukt), regelbunden kontroll av blodtrycket och andra vaskulära faktorer, samt regelbunden hälsorådgivning, något vi forskare har berättat om i en tidigare artikel (Äldre i Centrum 4/2014).

Som figur 4 visar, förbättrade både kontrollgruppen och interventionsgruppen sin kognitiva förmåga, både totalt och för tre enskilda förmågor (komplext minne, exekutiv kontroll och snabbhet), men interventionsgruppens förbättring var signifikant större än kontrollgruppens för alla mått. I figuren har varje mått på kognitiv förmåga sin egen färg och de streckade linjerna är för kontrollgruppen.

**ETT SÄTT ATT** gå vidare utifrån dessa tre studier är att jämföra deras uppläggning för att se om det går att ställa upp nya hypoteser kring vad som är mest effektivt för olika målgrupper. I FINGER-studien verkade det som att deltagarnas program var mer intensivt, både för den fysiska och den kognitiva träningen. Kan skillnaden i resultat således bero att det krävs en mer omfattande förändring av livsstilen än i de andra studierna?

En annan skillnad är hur deltagarna valdes ut. I FINGER-studien deltog enbart personer som var i riskzonen för demens, enligt ett instrument som väger ihop olika riskfaktorer, med betoning på de vaskulära riskfaktorerna. I en av de andra studierna (MAPT) fanns intressant nog en signifikant effekt bara för personer med samma riskprofil som dem i FINGER. En annan möjlighet kan



**Figur 4.** Huvudresultat i FINGER-studien.

vara att FINGER-interventionen har sin största effekt för att motverka kognitiv försämring som beror just på vaskulära faktorer. Slutligen blir det intressant att närmare undersöka individuella skillnader inom de tre studierna. Även i FINGER fanns det personer som hade större och mindre nytta av interventionen. Kan dessa skillnader kopplas till andra faktorer, exempelvis till biologiska skillnader mellan dem som tjänade mest och minst på interventionen?

Sammanfattningsvis kan FINGER-studien vara ett genombrott när det gäller möjligheten att förhindra eller bromsa kognitiva försämringar hos äldre personer, i bästa fall också om de beror på en underliggande demenssjukdom. Den fortsatta forskningen kan förhoppningsvis leda till ny kunskap om vad och hur mycket som krävs för att få bästa möjliga resultat. **i**

**”FINGER-studien kan vara ett genombrott för att förhindra eller bromsa kognitiva försämringar.”**