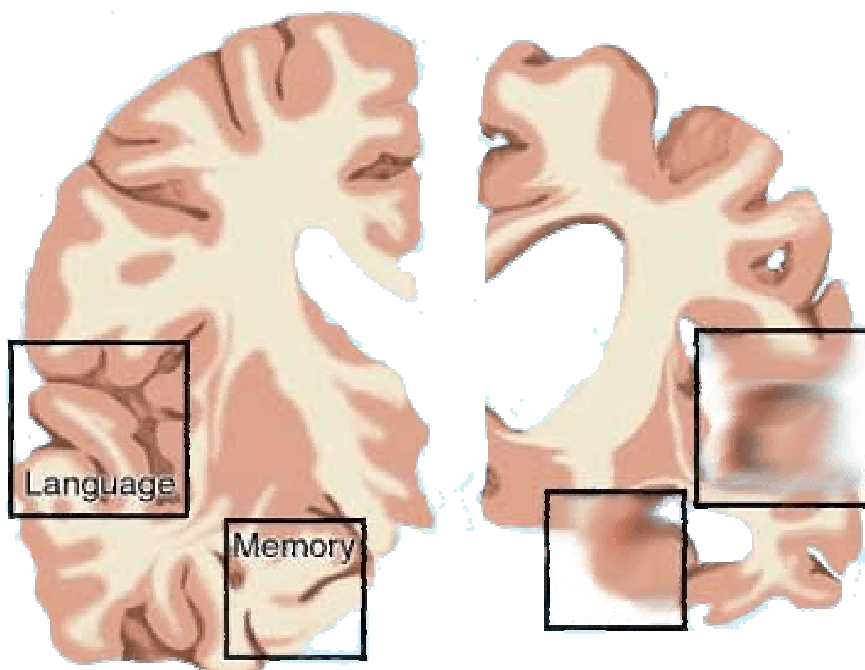


Ph.d.-afhandling

Asmus Vogel

Kognitive forstyrrelser ved Alzheimers sygdom i tidlig fase



H:S HUKOMMELSESKLINIKKEN
RIGSHOSPITALET

DET SAMFUNDSVIDENSKABELIGE FAKULTET
KØBENHAVNS UNIVERSITET



Denne afhandling er baseret på følgende 4 artikler:

- I. Asmus Vogel, Erik Lykke Mortensen, Anders Gade, and Gunhild Waldemar. Category Cued Recall in the diagnosis of very mild Alzheimer's disease (submitted)
- II. Asmus Vogel, Jette Stokholm, Anders Gade, Birgitte Bo Andersen, Anne-Mette Hejl and Gunhild Waldemar (2004) Awareness of Deficits in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: do MCI patients have impaired insight? Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 17, 181-187
- III. Asmus Vogel, Steen G Hasselbalch, Anders Gade, Morten Ziebell and Gunhild Waldemar (2005) Cognitive and functional neuroimaging correlates for anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry, 20, 238-246
- IV. Asmus Vogel, Anders Gade, Jette Stokholm and Gunhild Waldemar (2005) Semantic Memory Impairment in the Earliest Phases of Alzheimer's disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 19, 75-81

Vejledere:

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

Gunhild Waldemar, professor, overlæge, dr.med.
H:S Hukommelsesklinikken, Neurocentret, Rigshospitalet

Forord

Denne Ph.d. afhandling er skrevet på baggrund af undersøgelser foretaget på H:S Hukommelsesklinikken, Rigshospitalet. Afhandlingens artikler er skrevet i den tid, jeg har været ansat som Ph.d. stipendiat på Institut for Psykologi, Københavns Universitet, samtidig med jeg har været tilknyttet H:S Hukommelsesklinikken (maj 2002 - juli 2005).

Projektet og artiklerne er blevet gennemført med støtte, samarbejde og aktiv deltagelse fra en lang række personer, som jeg gerne vil takke:

Mine vejledere:

- lektor, mag.art Anders Gade for altid at være der, når jeg havde brug for det, og for altid at fremhæve vigtigheden af de detaljer, som gør helheden bedre.
- professor, dr.med. Gunhild Waldemar for at jeg fik mulighed for at arbejde inden for dette spændende felt og for hendes store engagement og støtte.

- medforfattere til artiklerne, som alle gav mange værdifulde bidrag.
- alle ansatte i H:S Hukommelsesklinikken som gjorde en enorm indsats med dataindsamlingen. Også tak til alle i H:S Hukommelsesklinikken for den gode atmosfære.
- læge, Ph.d. Anne-Mette Hejl, som gjorde en kæmpe indsats med rekruttering og undersøgelse af patienter og kontrolpersoner.
- neuropsykologerne på 6131 for et rart, lærerigt og spændende miljø.
- Alle projektdeltagere - uden dem ville intet af dette have været muligt.
- Min familie – Line og Valdemar – for tro, støtte og mange dejlige distraktioner.

Forkortelser

AD	Alzheimers sygdom
ADL	Activities of Daily Living
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive part
FBI	Frontal Behavioral Inventory
CCR	Category Cued Recall
CDR	Clinical Dementia Rating
CT	Computed Tomography
DART	Danish Adult Reading Test
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
MR	Magnetisk Resonans
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPV	Negativ prædiktiv værdi
PPV	Positiv prædiktiv værdi
rCBF	Regional Cerebral Blood Flow
ROI	Region of Interest
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

Resumé

Denne Ph.d. afhandling er udarbejdet på H:S Hukommelsesklinikken, Rigshospitalet, som jeg har været tilknyttet under min ansættelse som Ph.d. stipendiat på Institut for Psykologi, Københavns Universitet. Afhandlingen er en oversigt over de vigtigste fund, jeg har rapporteret i 4 artikler.

Alzheimers sygdom (AD) er en hyppig neurodegenerativ sygdom og er hovedsageligt karakteriseret ved en heterogen reduktion af kognitive domæner med defekter i episodisk hukommelse som det første og mest markante symptom. Kognitiv reduktion, specielt nedsat hukommelse, ud over det normale for alderen ses også hos en gruppe personer, hvor omfanget af symptomerne ikke medfører, at de opfylder demenskriterierne. Denne tilstand kaldes Mild Cognitive Impairment (MCI), og en stor del af disse patienter vil progrediere til AD og andre demenssygdomme.

Afhandlingens primære formål var beskrive nogle af de hyppigt forekommende kognitive forstyrrelser ved AD i tidlig fase samt hos patienter med ”amnestisk MCI”, som senere progredierede til, eller som kunne forventes at progrediere til AD. Særligt fokuseredes på forekomsten af reduktion i semantisk hukommelse og nedsat indsigt (anosognosi). Endvidere var det formålet at undersøge validiteten af forskellige neuropsykologiske undersøgelsesmetoder, specielt ønskedes den diskriminative validitet af forskellige typer hukommelsestest belyst.

117 konsekutive patienter med MMSE score på mindst 20 gennemgik et prospektivt undersøgelsesprogram bl.a. med detaljeret neuropsykologisk testning. Heraf havde 45 AD og 35 MCI. Endvidere blev 50 raske kontrolpersoner undersøgt. Endelig inkluderedes 102 AD patienter fra H:S Hukommelsesklinikkens database i den ene af artiklerne.

Resultaterne viste, at svigt i semantisk hukommelse var hyppige ved AD i tidlig fase, og at denne reduktion kunne påvises selv hos MCI patienter. Størstedelen af AD patienterne havde nedsat indsigt i deres hukommelsessvigt, og anosognosi var også hyppigt forekommende hos MCI patienter. Undersøgelser med funktionel billeddannelse (SPECT) viste, at graden af anosognosi muligvis var afhængig af dysfunktion af specifikke frontale områder i højre hemisfære. Projektet dokumenterede yderligere adækvat diskriminativ validitet for to hukommelsestest til undersøgelse af reduktion i episodisk hukommelse.

Kognitive defekter i de tidligste faser af AD er karakteriseret af reduktion i flere kognitive domæner, herunder semantisk hukommelse og anosognosi. Let reduktion i disse funktioner kan også påvises hos patienter med MCI, som progredierer eller kan forventes at progrediere til AD.

English summary

This Ph.D. project was carried out at the Memory Disorders Research Unit, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet during my employment as Ph.D. student at Department of Psychology, University of Copenhagen. The thesis is an overview of findings that I reported in 4 articles.

Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease predominantly characterized by cognitive deficits with impairments in episodic memory as the cardinal symptom. Cognitive dysfunction, especially impaired memory, disproportionate to age can be observed in some elderly persons. These persons do not meet the criteria for dementia, but from this group of patients with Mild Cognitive Impairment (MCI) a large proportion will progress to AD and other dementia diseases.

The primary objective of the project was to describe some of the most frequent cognitive deficits in the earliest phases of AD and in patients with MCI who progressed or were assumed to progress to AD. The specific focus was impairments in semantic memory and impaired awareness of deficits (anosognosia). In addition, the aim was to assess the discriminative validity of different measures of episodic memory.

A prospective research program including 117 consecutive patients with an MMSE score of 20 or above was conducted. From this program 45 AD and 35 MCI patients were identified. Further, 50 healthy controls were also examined. Finally, in one of the articles 102 AD patients were included from a clinical database at the Memory Disorders Research Unit.

The results demonstrate that impairments in semantic memory are frequent in mild AD and may exist even in the MCI-stage. The majority of AD patients had impaired awareness of cognitive deficits, and anosognosia was also common in amnesic MCI patients. Based on results from functional neuroimaging (SPECT) the degree of anosognosia may depend on dysfunction in specific frontal regions in the right hemisphere. The project also found adequate discriminative validity of two tests for assessment of impairments in episodic memory.

Cognitive deficits in the earliest phases of AD are characterized by impairments in several domains including semantic memory and awareness of deficits. Mild global cognitive impairment can also be found in the MCI stage in patients who progress or can be assumed to progress to AD.

Indholdsfortegnelse

1 Baggrund	1
1.1 Demens og Alzheimers sygdom – ætiologi og kliniske manifestationer.....	1
1.2 Metoder ved tidlig identifikation af Alzheimers sygdom	2
1.3 Mild Cognitive Impairment – definition og kliniske karakteristika.....	3
1.4 Tidligste kognitive forstyrrelser ved Alzheimers sygdom.....	4
1.5 Defekter i episodisk hukommelse ved Alzheimers sygdom.....	6
1.6 Semantiske hukommelsessvigt i de tidligste faser af Alzheimers sygdom.....	8
1.7 Mangelfuld sygdomsindsigt ved Alzheimers sygdom i tidlig fase og MCI.....	9
1.8 Neuropsykologisk undersøgelse ved demensdiagnostik.....	10
2 Formål	12
3 Metoder	13
3.1 Deltagere.....	13
3.1.1 <i>Patienter fra nyt prospektivt undersøgelsesprogram</i>	13
3.1.2 <i>Patienter fra H:S Hukommelsesklinikkens database</i>	14
3.1.3 <i>Raske kontroller</i>	14
3.2 Diagnostiske kriterier.....	17
3.3 Klinisk undersøgelsesprogram.....	18
3.4 Neuropsykologisk undersøgelsesprogram.....	19
4 Dataanalyser og resultater	20
4.1 Delprojekt 1 Category Cued Recall in the diagnosis of very mild Alzheimer’s Disease	20
4.2 Delprojekt 2 Awareness of Deficits in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease.....	23

4.3 Delprojekt 3 Cognitive and functional neuroimaging correlates for anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s disease.....	26
4.4 Delprojekt 4 Semantic Memory Impairment in the Earliest Phases of Alzheimer’s Disease.....	29
5 Diskussion	33
5.1 Mild Cognitive Impairment – kliniske manifestationer og metodiske vanskeligheder.....	33
5.2 Kategoristyrete genkaldelse ved undersøgelse af AD i tidlig fase.....	38
5.3 Semantisk hukommelse i de tidligste faser af AD.....	40
5.4 Anosognosi ved AD i tidlig fase.....	42
5.5 Neuropsykologisk undersøgelsesmetode ved demens.....	45
5.6 Implikationer.....	47
5.7 Perspektiver for fremtidig forskning.....	47
6 Konklusion	48
7 Referencer	49
Appendix A	64
Appendix B	65

1 Baggrund

1.1 Demens og Alzheimers sygdom – ætiologi og kliniske manifestationer

Demens er betegnelsen for et syndrom, der medfører svækkelse af kognitive funktioner, følelsesliv og personlighed, og som er forårsaget af sygdom eller anden påvirkning af hjernen. Demens forekommer hyppigt, og prævalensen i Europas ældrebefolkning (over 65 år) er anslået til 6.4% (Lobo et al., 2000). En dansk undersøgelse viste en prævalens på 7 % i aldersgruppen 65-84 år (Andersen et al., 1997). Prævalensen af demens stiger med alderen, og da levealderen stiger, vil antallet af demente personer fortsat øges.

Demens kan forårsages af adskillige sygdomme. Alzheimers sygdom (AD) er den hyppigste årsag til demens, og over halvdelen af demente personer har AD (Andersen et al., 1997). Der er i de senere år udviklet flere lægemidler med dokumenteret symptomatisk effekt på de kognitive symptomer, hvorfor tidlig identifikation og behandling i dag er væsentlig. AD defineres som regel på baggrund af operationelle kriterier opdelt i grupper afhængigt af sandsynlighedsgrad for AD (McKhann et al., 1984). Klinisk er debuten for AD typisk snigende, og sygdommen progredierer som regel i en jævn udvikling over en årrække. De første symptomer er kognitiv dysfunktion, typisk i form af svækket episodisk hukommelse, benævnelsesproblemer, reduktion af spatiale færdigheder samt nedsat dømmekraft. De kognitive svigt forværres, som sygdommen skrider frem, og i sygdomsforløbet indtræffer emotionelle forstyrrelser og adfærdsændringer i næsten alle tilfælde. Ud over alder er hovedtraumer en kendt risikofaktor. Mutationer i tre loci (PS-1, PS-2, APP) på hhv. kromosom 14, 1 og 21 medfører udvikling af Alzheimers sygdom (Rocchi et al., 2003), hvilket dog kun forklarer en meget lille del af alle Alzheimerpatienter.

De primære neuropatologiske kendetegn ved AD er neuritiske plaks, neurofibrillære sammenfiltringer (tangler) og atrofi. Plaks består af en central kerne af amyloidproteinet beta-amyloid, som udfældes ekstracellulært. Neurofibrillære sammenfiltringer er intracellulære forandringer hovedsageligt bestående af trådformede proteinstrukturer, hvori der indgår en hyperfosforyleret form af proteinet tau. Plaks og neurofibrillære sammenfiltringer ses primært i hippocampale områder og i cortex, hvor temporale og parietale områder hyppigst er afficeret (Van Hoesen & Solodkin, 1994). I sygdommens tidligste stadier ses neurofibrillære sammenfiltringer primært i entorhinal cortex, hvorefter der ses progression i en bestemt rækkefølge. I 1991 beskrev

Braak & Braak som de første dette forløb, og en videreudvikling af modellen er senere beskrevet (Delacourte et al., 1999). De mest markante neurotransmitterændringer antages almindeligvis at ske i det kolinerge system, specielt på baggrund af degeneration i nukleus basalis af Meynert (Allain et al., 1998).

1.2 Metoder ved tidlig identifikation af Alzheimers sygdom

Der findes aktuelt ingen sikker diagnostisk test for AD. For at kunne identificere AD er det derfor nødvendigt at kende kliniske manifestationer og at udvikle og afprøve diagnostiske test, der vil kunne hjælpe til at stille diagnoser pålideligt. En række biologiske markører er relevante ved diagnostik af tidlig demens. Longitudinelle undersøgelser med MR-skanninger har vist, at patienter med AD har øget atrofi af hippocampale områder i forhold til ældre kontroller (Chan et al., 2003; Scheltens & Korf, 2000). Ved undersøgelse af cerebrospinalvæske hos AD patienter har man fundet nedsat mængde beta-amyloid samt øget forekomst af totalt tau, og denne metode har rimelig sensitivitet og specificitet (Sjogren et al., 2003). Flere undersøgelser har vist sammenhæng mellem ApoE 4 allelen på kromosom 19 og udvikling af AD, og i nogle undersøgelser har denne isoform haft diagnostisk værdi, bl.a. mht. forudsigelse af fremtidig udvikling af AD (Rocchi et al., 2003). Dog er denne metode ikke tilstrækkelig valid som diagnostisk test (Kurz et al., 2002).

Da de nuværende biologiske markører for AD endnu ikke er tilstrækkeligt sensitive, spiller klinisk vurdering og undersøgelse en essentiel rolle i tidlig diagnostik af AD. Undersøgelser har vist, at AD kan diagnosticeres med høj sikkerhed på klinisk grundlag ved at påvise demens, identificere kognitive profiler med henholdsvis svækkede og intakte kognitive funktioner, samt at udelukke andre potentielle sygdomsfremkaldende årsager (Galasko et al., 1994). Undersøgelse af kognitive funktioner er derfor et centralt element i demensudredning, og bl.a. ved tilfælde med diagnostisk usikkerhed spiller neuropsykologisk undersøgelse en central rolle. Neuropsykologisk undersøgelse ved demensudredning anvendes som regel for at kunne måle graden af kognitiv reduktion i flere domæner. Sådanne undersøgelser er specielt værdifulde i de tidligste faser af demenssygdomme, hvor funktionelle og adfærdsmæssige symptomer kun sjældent forekommer (Arnaiz & Almkvist, 2003).

1.3 Mild Cognitive Impairment – definition og kliniske karakteristika

Interessen for at stille en demensdiagnose så tidligt som muligt er steget i takt med, at der er fremkommet ny medicin, der kan sinke sygdommens progression. Megen forskning drejer sig i dag om personer, som ikke er klinisk demente, men udviser hukommelsessvækkelse ud over det forventelige for deres alder, og hvor der ikke kan påvises nogen kendt neurologisk eller psykiatrisk sygdom. Disse personers generelle funktionsniveau er intakt eller kun reduceret i let grad. Dette syndrom er i litteraturen beskrevet med mange betegnelser, og definatoriske forskelle findes bl.a. med hensyn til, om årsagen er almindelige aldersrelaterede ændringer eller sygdomsfremkaldt. Betegnelser som ”Preclinical AD”, ”Incipient Dementia”, ”Isolated Memory Impairment”, ”Mild Cognitive Impairment” og ”Questionable Dementia” har været anvendt (Collie et al., 2002; Elias et al., 2000; Flicker et al., 1991; Tierney et al., 1996). I tabel 1.1 er kriterierne for en række af de hyppigt anvendte begreber for dette syndrom opsummeret.

Tabel 1.1 Kriterier for forskellige definitioner af Mild Cognitive Impairment

Begreb	Reference	Kriterier
Age Associated Memory Impairment	(Crook et al., 1986)	Score på 1 hukommelsestest min. 1 SD under middelværdi for yngre voksne. Fravær af demens. Klager over hukommelsessvigt.
Age Related Cognitive Decline	(American Psychological Association, 1998)	Neuropsykologens kliniske vurdering baseret på udførlig testning. Funktionsniveau skal sammenlignes med præmorbidit niveau.
Benign Senescent Forgetfulness	(Kral, 1962)	Svigtende erindring af detaljer, primært for nylige hændelser. Personer er klar over svigt.
Mild Cognitive Decline	(Reisberg et al., 1982)	Global Deterioration Scale stadium 3. 1 SD eller mere under middelværdi på aldersmatchende normer
Mild Cognitive Impairment	(Petersen et al., 1999)	Hukommelsessvigt – 1.5 SD under aldersrelevante normer. Upåvirket funktionsniveau og fravær af demens. Clinical Dementia Rating på 0.5. Klager over hukommelsessvigt.
Questionable Dementia	(Hughes et al., 1982)	Clinical Dementia Rating på 0.5 indikerende kognitive svigt.

Mild Cognitive Impairment (MCI) som defineret af (Petersen et al., 1999) er i dag formentlig den mest anvendte betegnelse. Der findes aktuelt intet dansk begreb, der modsvarer den engelske betegnelse, og sidstnævnte anvendes derfor i afhandlingen. MCI indikerer ikke nogen ætiologisk

årsag til symptomerne, og kun en del MCI patienter vil progredierte til AD, formentlig 10-15% om året (Petersen et al., 1997). Prævalensen af MCI hos personer over 60 år er 3.2% (Ritchie et al., 2001). I 2001 reviderede Petersen et al. deres oprindelige kriterier og omtalte den hidtil eksisterende MCI definition som ”amnestisk MCI” (Petersen et al., 2001). Formålet med denne revision var at beskrive, at der findes andre typer kognitiv reduktion end isoleret hukommelsessvækkelse. De andre MCI-syndromer, som blev beskrevet var 1) MCI – ”multiple domains slightly impaired”, hvor ikke-demente personer udviser defekter på flere kognitive områder og 2) MCI – ”single nonmemory domain”, hvor personer udviser svigt i et andet kognitivt domæne end hukommelse, f.eks. sprog. Der er ikke beskrevet specifikke kriterier for de to nye MCI-syndromer. Populationsundersøgelser viser, at amnestisk MCI er den mindst hyppigt forekommende MCI subtype (Busse et al., 2003). Nogle undersøgelser viser, at en egentlig forskel mellem bestemte grupper af MCI og AD patienter er diskutabel, da neuropatologiske forandringer ved MCI kan være de samme som ved AD (Morris et al., 2001). Patienter med ”prodrom AD”, som formentlig udgør den vigtigste gruppe af MCI-patienter, kan formentlig identificeres relativt pålideligt, inden patienterne har udviklet et fuldt demenssyndrom jf. de nuværende kriterier. Der er for nyligt foreslået diagnostiske kriterier for ”prodrom AD” (bl.a. (Dubois, 2000)). For at undersøge bestemte karakteristika ved AD i de tidligste faser af sygdommen, vil det derfor være relevant også at vurdere patienter med ”prodrom AD”/”amnestisk MCI”, som ikke opfylder de eksisterende kriterier for AD, men måske vil progredierte til AD.

1.4 Tidligste kognitive forstyrrelser ved Alzheimers sygdom

Betydningen af neuropsykologiske markører ved diagnostik af AD i de tidlige faser er blevet dokumenteret i longitudinelle undersøgelser. Der er gennemført flere undersøgelser, hvor man har fulgt store grupper ikke-demente ældre over tid, indtil et tilstrækkeligt stort antal er progredieret til AD. I disse undersøgelser sammenlignes resultater fra baseline undersøgelser for grupper som hhv. ikke udviklede og udviklede AD. En oversigt over studier med neuropsykologiske markører i longitudinelle undersøgelser kan ses i (Arnaiz & Almkvist, 2003). Generelt viser disse undersøgelser, at den tidligste kognitive defekt ved AD er reduktion af verbal episodisk hukommelse (Elias et al., 2000; Small et al., 2000).

Patienter med MCI kan udvise en mere generel kognitiv reduktion end isoleret hukommelsessvækkelse (Backman et al., 2004). Andre studier har i denne patientgruppe påvist

reduktion af eksekutive funktioner (Albert et al., 2001; Chen et al., 2001; Daly et al., 2000), svækkede resultater i test af opmærksomhed og psykomotorisk tempo (Fabrigoule et al., 1998; Masur et al., 1994; Rubin et al., 1998; Tierney et al., 1996) samt reduktion på visuospatiale test (Caccappolo-Van Vliet et al., 2003; Chen et al., 2001; Howieson et al., 1997).

Hos patienter, som opfylder de nuværende AD kriterier, er episodisk hukommelsessvækkelse fortsat typisk det dominerende symptom. Ud over den karakteristiske amnesi er symptomerne heterogene (Morris, 1996). En lang række symptomer kan forekomme i de tidlige faser af klinisk identificerbar AD. Forstyrrelser i semantisk hukommelse forekommer ofte, og hyppigheden stiger med demensgrad (Hodges & Patterson, 1995). Påvirkning af arbejdshukommelsen hos patienter med AD er karakteriseret ved, at simple spændviddeprøver udføres på normalt niveau, hvorimod opgaver, der kræver simultan bearbejdning og derved trækker på arbejdshukommelsens eksekutive komponent, udføres ringere af AD patienter end kontrolpersoner (Baddeley et al., 1986; Baddeley et al., 1991), og defekter i eksekutive funktioner optræder ofte ved AD (Chen et al., 1998; Perry & Hodges, 1999). Greene et al. (1996) omtalte endda AD som et kombineret amnestisk-dyseksektivt syndrom. Nogle AD patienter med markant påvirkning af anteriore cerebrale områder omtales som havende en "frontal variant af AD" (Cummings, 2000).

Undersøgelser af opmærksomhedsfunktioner hos AD patienter har vist varierende resultater. Generelt er der ikke enighed om, hvorvidt fokuseret opmærksomhed er svækket, mens delt opmærksomhed ofte er reduceret (Lawrence & Sahakian, 1995; Nebes, 1992). Sprogproblemer i form af anomi er hyppigt forekommende ved AD (Cappa et al., 1998; Price et al., 1993). Om anomi bør karakteriseres som en sprogdefekt, svigt i semantisk hukommelse eller en kombination er diskutabelt. Sprogproblemer progredierer sædvanligvis fra anomi til transkortikal sensorisk afasi for til sidst ved svær demens at minde om Wernicke-afasi (Murdoch et al., 1987). Agrafi kan også forekomme ved tidlig AD (Henderson et al., 1992), ligesom akalkuli hos patienter med autosomal dominant familiær AD er blandt de tidligste symptomer (Fox et al., 1997). Forstyrrelser i spatiale og konstruktionelle færdigheder kan være blandt de tidligste og mest markante symptomer; f.eks. kan ses vanskeligheder med tegneopgaver (Nebes, 1992). Rouleau et al. (1992) og Rouleau et al. (1996) viste, at AD-patienters præstationer på ur-testen var væsentligt reduceret, og at hovedårsagen hertil var konceptuelle fejl. Apraktiske symptomer og visuoperceptuelle forstyrrelser kan iagttages hos nogle AD patienter i tidlig fase, om end disse symptomer er sjældne. AD patienter

kan have visuel associativ agnosi samt vanskeligheder med at skelne figur-grund (Mendez et al., 1990). Både ideatorisk og ideomotorisk apraksi kan forekomme hos AD patienter i tidlig fase (Benke, 1993; Travniczek Marterer et al., 1993).

Da kognitive symptomer kan variere betydeligt mellem forskellige patienter med AD i tidlig fase, er det ikke muligt at opstille ét typisk kognitivt symptombillede. Nogle studier har dog forsøgt at opstille en række mulige kognitive profiler ved AD, typisk opdelt efter formodet lokalisation (Becker et al., 1988; Fisher et al., 1996; Jorm, 1985; Martin et al., 1986). Flere undersøgelser har dokumenteret, at sådanne kognitive profiler generelt stemmer godt overens med data fra funktionel billeddannelse (Eberling et al., 1993; Grady et al., 1988; Waldemar et al., 1994). Man kender ikke den neurobiologiske årsag til variationerne. Svaret på, hvorfor der i AD ses varierende symptomprofiler, skal formentlig findes i den regionale, neuronale sårbarhed, som ses i sygdommen (Cummings, 2000), men årsagen til denne er ukendt.

1.5 Defekter i episodisk hukommelse ved Alzheimers sygdom

Som beskrevet er reduktion af episodisk hukommelse det tidligste og mest markante symptom ved AD i tidlig fase. De primære defekter i den episodiske hukommelse er indprentningsvanskeligheder (Dick et al., 1989; Greene et al., 1996), mens genkaldelsesdefekter ikke bidrager væsentligt til de amnestiske symptomer (Delis et al., 1991). Det har endvidere været diskuteret, om AD patienter har nedsat konsolideringsevne, dvs. svækkelser i fastholdelse og lagring af information. Nogle undersøgelser tyder f.eks. på, at mål for glemsel er velegnede til at skelne mellem AD patienter og raske ældre (Moss et al., 1986; Tröster et al., 1993). Desuden har nogle undersøgelser vist, at forsinket genkaldelse er mere sensitiv end umiddelbar genkaldelse (Knopman & Ryberg, 1989; Welsh et al., 1991). Der er dog en række metodiske problemer med disse studier bl.a. små patientgrupper og inadækvate undersøgelsesmetoder herunder mangel på kontrol af andre hukommelsesprocesser (bl.a. påvirkning af information holdt i hukommelsesspændvidde). En række andre studier viser da heller ingen tegn på konsolideringssvækkelse og/eller accelereret glemsel hos AD patienter (Greene et al., 1996; Kopelman, 1992; Robinson-Whelen & Storandt, 1992).

”Intrusionfejl” kan både være fejlsvar uden relation til tidligere præsenteret materiale og interferenssvar fra tidligere opgaver. Nogle mener, at et forhøjet antal ”intrusionsvar” er et sensitivt

mål til at skelne mellem AD patienter og raske kontrolpersoner (Butters et al., 1987; Delis et al., 1991; Jacobs et al., 1991). Andre undersøgelser tyder dog på, at ”intrusionsvar” ikke er blandt de mest sensitive mål til skelnen mellem raske og AD patienter (Welsh et al., 1991; Welsh et al., 1992). Endvidere er det diskutabelt, om et forhøjet antal ”intrusionsvar” er karakteristisk ved AD, da der selv hos raske er meget store variationer i responsstil og dermed i antallet af ”intrusionsvar” (Vogel & Houmann, 1999).

At kunne identificere hukommelsessvækkelse ved AD er yderst afgørende. Undersøgelser af forskellige hukommelsesmål viser generelt, at den episodiske hukommelsessvækkelse ved AD kan måles på flere typer test. Ordlisteprøver med fri genkaldelse er generelt et meget sensitivt mål for AD i tidlig fase, og særligt forsinket fri genkaldelse har vist sig at være et følsomt mål (Flicker et al., 1991; Fuld et al., 1990; Masur et al., 1990; Tuokko et al., 1991; Welsh et al., 1991).

Også styret genkaldelse (cued recall) har vist sig at have glimrende diskriminativ validitet (Grober et al., 1988; Petersen et al., 1994). Nogle undersøgelser påpeger endda, at prøver, som giver kognitiv støtte til testpersonen (f.eks. i form af cues), er bedre til at diskriminere mellem raske og AD patienter end test, som udelukkende måler fri genkaldelse (Buschke et al., 1997; Herlitz et al., 1995; Small et al., 1997). Også med genkendelsesprøver kan hukommelsesreduktion ved AD i tidlig fase påvises (Fox et al., 1998).

Fri genkaldelse er det mest anvendte hukommelsesmål ved undersøgelse af AD patienter. Som sagt tyder en række undersøgelser dog på, at test med styret genkaldelse måske er bedre egnet til diagnostik af tidlig AD. Bl.a. har Buschke et al. (1997) vist, at prøven ”Kategoristyret genkaldelse” (Category Cued Recall, CCR) kan være særligt velegnet ved diagnostik af tidlig demens/AD. De fandt markant bedre positiv og negativ prædiktiv værdi for CCR end for Tekstgengivelse og ”Paired Associates” fra Wechsler’s Memory Scale. Brown & Storandt (2000) genfandt god diskriminativ validitet for CCR, men i deres undersøgelse havde testen ikke bedre klassificeringsegenskaber end Tekstgengivelse fra Wechsler’s Memory Scale. Klassifikationsevnen for hhv. CCR og en test med fri genkaldelse er et af afhandlingens delprojekter.

1.6 Semantiske hukommelsessvigt i de tidligste faser af Alzheimers sygdom

Et af de første kognitive symptomer ved AD i tidlig fase er reduktion i semantisk hukommelse. Hodges & Patterson (1995) undersøgte en række semantiske hukommelsesmål hos patienter med AD i tidlig fase og fandt, at størstedelen (men ikke alle) havde reducerede præstationer på sådanne test. Senere undersøgelser tyder på, at omkring halvdelen af AD patienter i tidlig fase har reducerede præstationer på semantiske test (Perry & Hodges, 2000b), og at der er stor heterogenitet i omfanget af semantiske svækkelser blandt AD patienter i tidlig fase (Caine & Hodges, 2001).

Semantiske hukommelsesproblemer kan påvises med forskellige undersøgelsesmetoder. Benævnelsesprøver med tegninger af almindelige objekter er ofte blevet anvendt (Martin & Fedio, 1983). Desuden kan benævnelse og genkendelse af berømte personer være reduceret (Hodges et al., 1993; Thompson et al., 2002). Delpøver fra WAIS (f.eks. "Information" og "Ligheder") kan også måle semantisk hukommelse. Yderligere er patienter med AD ofte uforholdsmæssigt mere reducerede på kategorielle end på fonologiske ordmobiliseringsprøver (Cerhan et al., 2002; Monsch et al., 1992), hvilket indikerer, at de semantiske aspekter af testen er svækket.

Antallet af undersøgelser af semantiske svigt hos patienter med "amnestisk MCI"/"prodrom AD" er begrænset. Nogle undersøgelser har anvendt meget små grupper (Perry & Hodges, 2000a), og andre studier har ikke specifikt undersøgt semantiske funktioner (for en gennemgang af nogle af disse undersøgelser (se (Spaan et al., 2003)). Nogle undersøgelser har vist, at mål for semantisk reduktion har værdi som markør for progression fra MCI til AD (Albert et al., 2001; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Jacobs et al., 1995), mens andre undersøgelser ikke viser signifikant prädiktiv værdi af test med semantisk indhold (Berent et al., 1999; Hanninen et al., 1997).

At semantisk hukommelse reduceres ved AD i tidlig fase er velundersøgt. Disse defekter er dog hovedsageligt undersøgt på omfattende neuropsykologiske batterier specifikt designet til at vurdere semantisk hukommelse (Hodges et al., 1992; Hodges & Patterson, 1995) og typisk i form af gruppesammenligninger mellem kontroller og AD patienter. Omfanget af svigt på test med semantisk indhold, som typisk kan anvendes i daglig klinisk praksis, kendes ikke.

Det er også uvist, hvorvidt det allerede i "prodrom AD" vil være muligt at påvise svigt på test med semantisk indhold. Disse forhold behandles i et af afhandlingens delprojekter.

1.7 Mangelfuld sygdomsindsigt ved Alzheimers sygdom i tidlig fase og MCI

Anosognosi hos patienter med AD er hyppig. Patienter med svære kognitive forstyrrelser og svækkede ADL funktioner er sjældent klar over tilstedeværelsen af symptomerne, deres omfang og konsekvenserne. I litteraturen anvendes begrebet anosognosi ikke konsistent, og der benyttes en række andre betegnelser som mangelfuld indsigt og på engelsk ”unawareness of deficits”, ”lack of insight” og ”impercption of disease” (McGlynn & Schacter, 1989). En række begreber anvendes synonymt i afhandlingen.

Det er velkendt, at anosognosi ofte forekommer selv ved AD i tidlig fase, og at hyppigheden af symptomet forøges med demensgrad (Harwood et al., 2000; Sevush & Leve, 1993; Starkstein et al., 1997a). Ved AD har interessen for anosognosi primært drejet sig om nedsat indsigt i hukommelsessvigt (bl.a. (Michon et al., 1994)), men anosognosi ved AD er også vist for adfærdssymptomer (Starkstein et al., 1996), nedsatte ADL-funktioner (Vasterling et al., 1995) samt social interaktion og emotionel kontrol (Vasterling et al., 1997). Anosognosi er et vigtigt symptom, bl.a. fordi nedsat indsigt er forbundet med øget forekomst af psykiatriske symptomer (Lopez et al., 1994; Migliorelli et al., 1995) og markant større byrde for plejepersonale og pårørende (Rymer et al., 2002; DeBettignies et al., 1990). Yderligere undersøgelser af hyppigheden af anosognosi ved AD i tidlig fase er således relevante.

Der er hidtil kun publiceret få studier af anosognosi hos MCI patienter, og det vides således ikke, om denne patientgruppe har den mangel på indsigt i deres hukommelsessvigt, som antages i nogle definitioner af begrebet (Petersen et al., 1999). Endvidere gør en række metodiske faktorer, at disse studier er svære at sammenligne. Det skyldes bl.a., at forskellige MCI kriterier har været benyttet, og at indsigt sjældent har været undersøgt grundigt. Endvidere har en række studier kun undersøgt anosognosi indirekte.

Enkelte undersøgelser tyder ikke på, at MCI patienter har manglende indsigt i deres hukommelsesforstyrrelser (Correa et al., 1996; Small et al., 1995), mens andre har vist, at MCI patienter har nedsat indsigt for hukommelsessvigt (Collie et al., 2002; Forstl et al., 1995; Feher et al., 1994) og ADL-vanskeligheder (Albert et al., 1999). En række nyligt publicerede undersøgelser har vist, at nedsat indsigt er en vigtig diagnostisk markør for udvikling af AD (Devanand et al., 2000; Palmer et al., 2003a; Tabert et al., 2002). Store populationsundersøgelser har dog vist, at

langt fra alle, som bliver demente, klager over hukommelsessvigt selv få år før diagnosetidspunktet (Jungwirth et al., 2004; Palmer et al., 2003a). Der er således meget begrænset viden om forekomsten af anosognosi hos MCI patienter.

Et andet uafklaret spørgsmål vedrørende anosognosi ved AD er, hvilke cerebrale regioner som indsigt i symptomer er afhængige af. En række forfattere har påpeget, at funktionen af regioner i frontal cortex (og dens forbindelser) kan være afgørende for anosognosi (Damasio, 1994; McGlynn & Schacter, 1989; Stuss & Benson, 1986). Hos AD patienter har nogle undersøgelser baseret på neuropsykologiske test indikeret, at netop eksekutive dysfunktioner er signifikant korreleret med forskellige mål for reduceret indsigt (Lopez et al., 1994; Michon et al., 1994; Ott et al., 1996a). Nogle studier med funktionel billeddannelse har også vist, at patienter med anosognosi har hypoperfusion i frontale regioner (Derouesne et al., 1999; Reed et al., 1993; Starkstein et al., 1995). Disse fund er dog ikke entydige. Således har andre studier vist, at indsigt har signifikant sammenhæng med andre kognitive domæner end eksekutive funktioner (Dalla Barba et al., 1995; Ott et al., 1996a; Reed et al., 1993; Starkstein et al., 1997b), og patienter med anosognosi kan også have hypoperfusion i andre regioner end frontal cortex (Ott et al., 1996a; Ott et al., 1996b). Endvidere har en nyligt publiceret undersøgelse vist specifik sammenhæng mellem antallet af plaks i højre prosubiculum i hippocampus og nedsat indsigt (Marshall et al., 2004). Sammenhængen mellem anosognosi hos patienter med AD i tidlig fase og kognitive testresultater samt mål fra billeddannende teknikker er således ikke fyldestgørende belyst.

1.8 Neuropsykologisk undersøgelse ved demensdiagnostik

I de seneste år er der forsket meget i neuropsykologisk dysfunktion hos patienter med AD. Der er dog fortsat stort behov for ny viden på området - særligt for patienter med MCI og AD i de tidligste stadier. Et andet vigtigt område er undersøgelse af de test, som anvendes. Et meget stort antal patienter bliver hvert år undersøgt for AD (og andre demenssygdomme) med neuropsykologiske test (samt andre undersøgelsesmetoder). De test, som anvendes, bør leve op til nogle metodiske krav, bl.a. at der findes adækvate normer, og at testene har fyldestgørende reliabilitet og validitet. En række informationer om tests validitet og reliabilitet kan findes ved at vurdere resultater fra udenlandske undersøgelser. Dog er det ideelt set bedst at have danske undersøgelser, der belyser tests kriterievaliditet og klassifikationsevne. Inden for demensområdet er der hidtil kun publiceret et begrænset antal valideringsundersøgelser for danske (eller danske versioner af) test (Nielsen et al.,

1999). Disse studier har ikke omhandlet detaljerede neuropsykologiske test. Der findes aktuelt ingen publicerede danske undersøgelser, som specifikt har undersøgt den diskriminative værdi af forskellige hukommelsestest. En række af de testbaserede undersøgelsesmetoder, som aktuelt anvendes i Danmark til demensudredning, lever således ikke op til de krav, som ideelt set bør stilles.

2 Formål

Afhandlingens primære formål var at beskrive nogle af de hyppigt forekommende kognitive forstyrrelser ved AD i tidlig fase samt hos patienter med ”amnestisk MCI”, som senere progredierede til, eller som kunne forventes at progrediere til AD. Yderligere var det formålet at undersøge validiteten af forskellige neuropsykologiske undersøgelsesmetoder, som enten var uafprøvede i Danmark eller gennem længere tid har været anvendt uden grundig videnskabelig dokumentation. Alle afhandlingens delprojekter var deskriptive og analytisk-epidemiologiske tværsnitsundersøgelser. De specifikke formål for de fire delprojekter var:

Category Cued Recall in the diagnosis of very mild AD

At undersøge den diskriminative validitet af testen ”kategoristyret hukommelsestest” (CCR) ved AD i tidlig fase og at sammenligne denne med validiteten af hukommelsestesten fra ADAS-cog batteriet, som måler fri genkaldelse

Semantic memory impairment in the earliest phases of AD

At vurdere hyppigheden af reduktion på fem korte neuropsykologiske tests med semantisk indhold hos en stor gruppe patienter med AD i tidlig fase. Endvidere ville vi undersøge om amnestiske MCI patienter, som senere progredierede til AD, havde reducerede præstationer på disse test sammenlignet med raske kontrolpersoner.

Awareness of deficits in MCI and AD

At undersøge om patienter med ”amnestisk MCI” har nedsat indsigt i forhold til patienter med AD i tidlig fase og raske kontrolpersoner. Desuden ønskede vi at undersøge hyppigheden af nedsat indsigt hos patienter med AD i tidlig fase. Endvidere ville vi undersøge overensstemmelsen mellem to undersøgelsesmetoder til vurdering af reduceret indsigt.

Cognitive and functional neuroimaging correlates for anosognosia in MCI and AD.

At undersøge, om der var sammenhæng mellem mangelfuld sygdomsindsigt ved AD og MCI og hhv. eksekutiv dysfunktion målt på neuropsykologiske test, adfærdssymptomer samt nedsat perfusion i frontale regioner på SPECT.

3 Metoder

Afhandlingen er baseret på resultater fra undersøgelser udført på H:S Hukommelseskliniken, Rigshospitalet. H:S Hukommelseskliniken er en ambulant klinik tilhørende neurologisk klinik, der varetager diagnostik og behandling af patienter med hukommelsesforstyrrelser og demenssygdomme. Yderligere tilbydes støtteprogrammer for patienter og pårørende. Klinikken modtager henvisninger fra praktiserende læger og speciallæger samt fra andre hospitalsklinikker. Klinikens personale er bredt sammensat af forskellige faggrupper (bl.a. neurologer, neuropsykologer, psykiater, neurokirurg, sygeplejersker og socialrådgivere).

De inkluderede patienter er rekrutteret fra hhv. et nyt prospektivt undersøgelsesprogram samt fra H:S Hukommelsesklinikens database. Patientdata fra databasen (Hogh et al., 1999) er udelukkende anvendt i delprojektet om semantiske forstyrrelser i de tidligste faser af AD. Godkendelse til det nye prospektive program er givet af den lokale videnskabetiske komité for København og Frederiksberg (KF 01-230/99).

3.1 Deltagere

3.1.1 Patienter fra nyt prospektivt undersøgelsesprogram

Fra maj 2000 til april 2003 gennemgik 117 patienter et prospektivt undersøgelsesprogram bl.a. med detaljerede neuropsykologiske undersøgelser, som er skitseret nedenfor. Projektet havde til formål at undersøge en række kliniske manifestationer ved demenssygdomme i tidlig fase. Alle nyhenviste patienter med MMSE-score på 20 eller derover samt alder over 60 år blev konsekutivt inkluderet. I afhandlingens delprojekter indgår udelukkende patienter med diagnoserne AD (N=45) og amnestisk MCI (N=35). De to delprojekter om sygdomsindsigt er baseret på data fra samme patientpopulation, men kun 105 patienter var inkluderet ved disse arbejders påbegyndelse. 36 af de 105 patienter opfyldte kriterierne for AD, og 30 havde MCI jf. de beskrevne kriterier.

Af de 35 inkluderede MCI patienter (blandt de 117 inkluderede patienter) var 24 progredieret til AD i januar 2005. 17 af disse opfyldte inklusionskriterierne til delprojektet "Category Cued Recall in the diagnosis of very mild AD". I foråret 2003 opfyldte 30 patienter studiets MCI-kriterier, og af disse var 22 senere progredieret til AD (gennemsnitlig progressionstid fra baseline besøget var 17 måneder, SD 5.6, range 10-30). Resultater fra disse 22 "predementia AD" patienter indgår i delprojektet "Semantic Memory Impairment in the Earliest Phases of AD".

3.1.2 Patienter fra H:S Hukommelsesklinikkens database

I delprojektet ”Semantic Memory Impairment in the Earliest Phases of AD” er patienter med AD identificeret ved hjælp af H:S Hukommelsesklinikkens database, hvor alle patienter siden 1995 konsekutivt er blevet registreret med oplysninger som alder, køn, MMSE-score, primær ætiologisk lidelse samt andre sygdomme. I databasen blev der identificeret 102 AD-patienter, som var over 60 år, havde en MMSE-score på 20 eller derover og som var blevet undersøgt med Udvidet Mental Status Undersøgelse (Waldemar et al., 1994). Nogle af disse patienter deltog også i den nye prospektive undersøgelse.

3.1.3 Raske kontroller

I forbindelse med det nye prospektive undersøgelsesprogram er 50 raske kontrolpersoner over 60 år blevet undersøgt med samme neuropsykologiske test som patienterne. Personerne blev rekrutteret gennem avisannoncer i lokalaviser. Eksklusionskriterier for kontrolpersoner var tidligere eller nuværende neurologisk eller psykiatrisk sygdom, misbrug af alkohol eller medicin, hovedtraumer eller psykiatrisk lidelse hos første-grads slægtninge. Basis-undersøgelsen bestod af somatisk og neurologisk undersøgelse (inkl. kognitiv screening), screening for psykiatriske symptomer med ”Brief Psychiatric Rating Scale” (Overall & Gorham, 1962) samt neuropsykologisk undersøgelse. Til de to delprojekter om sygdomsindsigt er der tilfældigt udvalgt 33 kontrolpersoner for at matche de to patientgrupper på alder, uddannelse og præmorbid intelligens. I delprojektet ”Category Cued Recall in the diagnosis of very mild AD” blev 28 ud af de 50 kontrolpersoner tilfældigt udvalgt for at matche den inkluderede patientgruppe på alder og uddannelse.

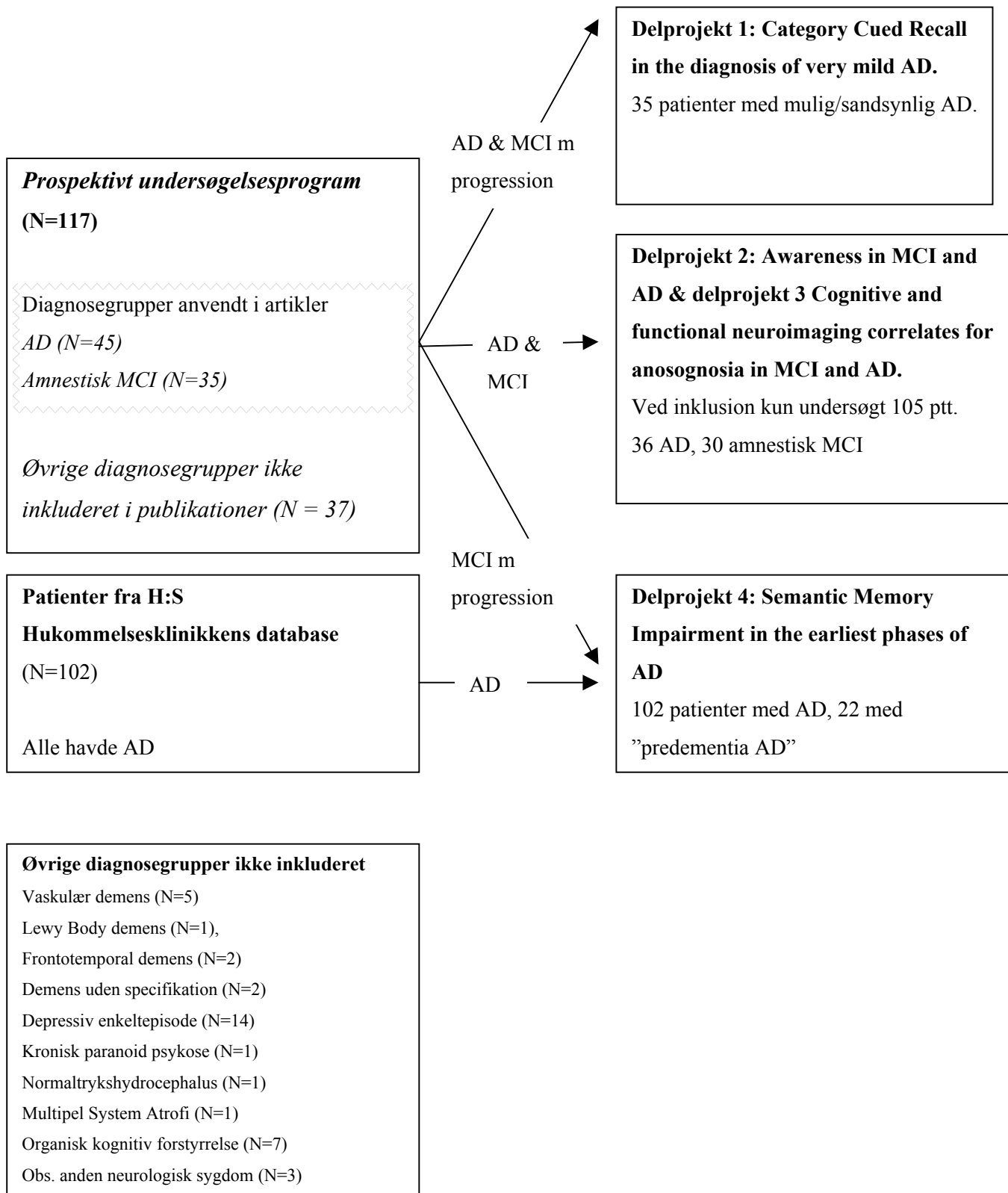
Til delprojektet ”Semantic Memory Impairment in the Earliest Phases of AD”, er der inkluderet 58 kontrolpersoner, som alle har gennemgået Udvidet Mental Status undersøgelse. Disse er udvalgt fra en kohorte på i alt 102 kontroller for at matche patientgruppen på alder og uddannelse. Af de 102 raske personer er de 50 fra den ovennævnte undersøgelse. De resterende blev undersøgt i forbindelse med tidligere projekter på Rigshospitalet (af neuropsykolog Peter Bruhn), og var ikke-hospitaliserede frivillige med normal, objektiv neurologisk undersøgelse samt CT-skanning af cerebrum uden fokale abnormaliteter.

Tabel 3.1 Oversigt over patientkarakteristika for de 4 delprojekter

Delprojekt	Category Cued Recall in the diagnosis of very mild AD	Awareness of deficits in MCI and AD & Cognitive and functional neuroimaging correlates for anosognosia in MCI & AD	Semantic Memory Impairment in the Earliest Phases of AD
Diagnostiske kategorier	mulig*/sandsynlig AD	AD, MCI	AD, Predementia AD
Antal	35/0/28	36/ 30/ 33	102/22*/58
AD/ MCI/kontrol			
Inklusionsperiode	2000-2003	2000-2002	1995-2002
Inklusionskriterier	Alder 66-79 år, MMSE \geq 23, opfyldelse af diagnostiske kategorier	Alder over 60, MMSE \geq 20, opfyldelse af diagnostiske kategorier	Alder over 60, MMSE \geq 20, opfyldelse af diagnostiske kategorier
Alder- gns	73.7 / - / 71.8	76.4 / 74.4 / 73.4	75.9 / 75.8 / 74.1
AD, MCI, kontrol			
Uddannelsesår- gns	11.5 / - / 12.3	10.9 / 11.1 / 11.7	11.4 / 11.1 / 11.6
AD, MCI, kontrol			
Køn: kvinder - mænd	19-16 / - / 16-12	21-15 / 16-14 / 19-14	65-37 / 13-9 / 30-28
AD, MCI, kontrol			
MMSE – gns.	27.4 / - / 29.4	24.0 / 26.1 / 29.3	24.0 / 26.0 / 29. 2
AD, MCI, kontrol			
Patienter rekrutteret gennem	Ny prospektiv undersøgelse i H:S Hukommelsesklinikken	Ny prospektiv undersøgelse i H:S Hukommelsesklinikken	AD fundet vha. H:S Hukommelsesklinikken database; ”Predementia AD” ved ny prospektiv undersøgelse i H:S Hukommelsesklinikken

* MCI, som senere progredierede til AD.

Flowdiagram over patientrekruttering til afhandlingens 4 delprojekter



3.2 Diagnostiske kriterier

Alle patienter med AD opfyldte kriterierne for sandsynlig AD ifølge konsensuskriterierne opstillet af National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ARDRA, (McKhann et al., 1984)). Demens blev defineret ud fra DSM-IV kriterierne (American Psychiatric Association, 1994). I tekstboks 3.1 er skitseret de væsentligste af disse kriterier. MCI blev operationaliseret ud fra Petersen et al.'s kriterier for "amnestisk MCI" ((Petersen et al., 2001), se tekstboks 3.1), og den inkluderede patientpopulation udgør således kun en subgruppe af alle MCI patienter. På baggrund af resultaterne fra Mental Status Undersøgelse havde MCI patienterne en kognitiv profil med selektivt amnestisk syndrom. Dette blev operationaliseret som en domæne-score på anterograd hukommelse på mindst - 2 SD under middelværdien for aldersrelevant kontrolgruppe samt øvrige domæne scorer over -2 SD. Øvrige MCI kriterier var en score på CDR på 0.5 samt intakt dagligdags funktionsniveau. Dvs. patienterne havde ikke andre kognitive defekter eller funktionspåvirkning i tilstrækkelig grad til, at sandsynlig AD eller demens kunne diagnosticeres. Der blev kun inkluderet amnestiske MCI patienter med mistanke om neurodegenerativ sygdom, for at disse skulle udgøre en homogen gruppe. Patienter med svækkede hukommelsespræstationer og evt. -klager, hvor årsagen til hukommelsesforstyrrelserne var kendt (f.eks. alkoholmisbrug, depression eller angst), blev ikke klassificeret som MCI patienter.

Tekstboks 3.1 Vigtigste diagnostiske kriterier anvendt i afhandlingen

DSM-IV kriterier for demens:

- Reduceret hukommelse og kognitiv svækkelse af mindst ét andet domæne
- Svækkelse i forhold til patientens tidligere niveau
- Sociale færdigheder og/eller dagligdags funktionsniveau skal være reduceret

NINCDS-ARDRA kriterier for sandsynlig AD

- Demens (dokumenteret ved neuropsykologisk undersøgelse)
- Progression af kognitive defekter
- Debutalder mellem 40 og 90 år
- Andre lidelser, som kunne forklare symptomerne, skal kunne udelukkes

Kriterier for amnestisk MCI (ad modum Petersen et al., 2001)

- Hukommelsesklager (gerne fra anden informant)
- Normale ADL-funktioner
- Upåvirket generelt kognitivt niveau (CDR=0.5)

Alle inkluderede MCI patienter er blevet fulgt med årlige undersøgelser med henblik på progression til AD eller anden neurologisk sygdom. Af de 35 inkluderede MCI patienter var 24 progredieret til AD i januar 2005. De MCI patienter (N=17), der er progredieret til AD i januar 2005 og som opfyldte inklusionskriterierne til delprojektet "Category Cued Recall in the diagnosis of very mild AD" er blevet inkluderet i dette under betegnelsen "mulig AD". I efteråret 2003 var 22 ud af 30 MCI patienter progredieret til AD, og disse blev inkluderet i delprojektet "Semantic Memory Impairment in the Earliest Phases of AD" under betegnelsen "predementia AD". Kriterierne for "mulig AD" og "predementia AD" var således ens og bestod i opfyldelse af ovenstående MCI-kriterier samt dokumentation for progression til AD. Dette blev operationaliseret ved, at patienter havde reduktion i dagligdags funktioner og aktiviteter i forhold til tidligere undersøgelser. Yderligere skulle neuropsykologisk testning kunne påvise progression i episodisk hukommelsestab samt forværring i mindst et andet kognitivt domæne i forhold til patienternes første neuropsykologiske vurdering.

3.3 Klinisk undersøgelsesprogram

Patienterne fundet ved hjælp af H:S Hukommelsesklinikkens database har alle som minimum gennemgået klinikkens typiske udredningsprogram, som gennemføres ved patienter, hvor der er mistanke om let demens. Dette inkluderer somatisk og neurologisk undersøgelse (inklusive kognitiv screening med MMSE), laboratorieprøver (inkl. elektrokardiogram), strukturel billeddiagnostik (CT- eller MR-skanning af cerebrum) og neuropsykologisk undersøgelse. Andre undersøgelser, f.eks. psykiatrisk vurdering og SPECT er blevet udført på klinisk indikation.

De patienter, som deltog i det nye prospektive undersøgelsesprogram, gennemgik også ovenstående program samt en række supplerende undersøgelser. Ved første undersøgelse i klinikken blev ADAS-cog (Rosen et al., 1984), CDR og Neuropsychiatric Inventory (NPI, (Cummings et al., 1994)) også administreret. Endvidere har alle fået foretaget psykiatrisk undersøgelse, MR-skanning af cerebrum samt SPECT-skanning (medmindre patienter ikke har ønsket det, eller andre forhold har umuliggjort undersøgelserne).

Patienternes primære ætiologiske diagnose blev stillet på konsensuskonferencer med deltagelse af læger og psykologer, som havde undersøgt patienten. For alle patienter blev der vurderet og noteret 1) primær ætiologisk diagnose, 2) kognitiv profil og 3) evt. andre lidelser

3.4 Neuropsykologisk undersøgelsesprogram

Alle deltagere i det nye prospektive undersøgelsesprogram gennemgik to neuropsykologiske undersøgelser fordelt over to dage. De to undersøgelser blev gennemført af to forskellige psykologer (der ikke kendte resultaterne fra den anden undersøgelse). Ingen af psykologerne kendte resultater fra den forudgående lægelige undersøgelse (inkl. MMSE og andre test). De 50 kontrolpersoner fik gennemført stort set samme neuropsykologiske undersøgelser på én dag af én undersøger (en række test, f.eks. klinisk indsigtsvurdering, kræver, at patienten kan antages at have symptomer).

Den første neuropsykologiske undersøgelse indgik som et led i patienternes kliniske udredning, og vurderingen af patientens kognitive profil til diagnostisk klassifikation er baseret på resultaterne fra denne undersøgelse. De test, som indgik i denne undersøgelse, er beskrevet i tekstboks 3.2.

Endvidere er testbatteriet fra den anden neuropsykologiske undersøgelser vist i tekstboks 3.3.

Tekstboks 3.2 Neuropsykologisk undersøgelsesprogram til klinisk klassifikation

- Danish Adult Reading Test (DART)
- Udvidet Mental Status Undersøgelse (Waldemar et al., 1994)
- Klinisk vurdering af sygdomsindsigt (Reed et al., 1993)
- Frontal Behavioral Inventory (FBI) (Kertesz, 1998)
- Exit 25 (Royall et al., 1992)
- En stor del af patienterne blev ligeledes undersøgt med Boston Naming Test ved denne session. Patienter og kontrolpersoners pårørende deltog frivilligt ved interview med FBI.

Tekstboks 3.3 Neuropsykologisk undersøgelsesprogram – projektundersøgelser

- ”Kategoristyret hukommelsestest” (CCR) (Buschke et al., 1997)
- Trail Making A og B (Reitan, 1958)
Hvis patienter forsøgte men ikke kunne gennemføre Trail B blev en max. score på 500 sekunder anvendt.
- Wisconsin Card Sorting Test (Nelson, 1976)
- Ligheder (WAIS)
- Design Fluency (Regard et al., 1982)
- Stroop – kongruent samt inkongruent version (Stroop, 1935)
Hvis patienter forsøgte men ikke kunne gennemføre den inkongruente version blev en maksimum score på 360 sekunder anvendt.
- Ansigtsgenkendelse (a.m. Benton, (Benton et al., 1983))
- Følelsessekskanten (Sprengelmeyer et al., 1996)
- Spørgeskema om hukommelsesfunktion (Squire & Zouzounis, 1988)
- Dysexecutive Questionnaire (Wilson et al., 1996)

4 Dataanalyser og resultater

I dette afsnit opsummeres de vigtigste resultater fra de 4 delprojekter.

4.1 Delprojekt 1 Category Cued Recall in the diagnosis of very mild Alzheimer's Disease

Formål: at sammenligne præstationer på CCR for AD patienter og kontrolpersoner. Desuden ønskede vi at sammenligne den diskriminative validitet for hhv. CCR og hukommelsestesten fra Alzheimers Disease Assessment Scale (ADAS-cog), der er en hyppigt anvendt test med fri genkaldelse som hukommelsesmål.

Design og metode: Fra det prospektive undersøgelsesprogram i H:S Hukommelsesklinikken blev inkluderet 35 patienter med AD i tidlig fase samt 28 kontrolpersoner. Da undersøgelsens formål var at undersøge testenes diskriminative validitet ved *meget* let demens blev der udelukkende inkluderet patienter med MMSE scorer over 22. For CCR blev både umiddelbar genkaldelse og senere genkaldelse (med et retentionsinterval på ca. 30 minutter) vurderet. ADAS-cog hukommelsestest består også af en del med umiddelbar genkaldelse samt forsinket genkaldelse (efter ca. 5 minutter). Ved patienternes første besøg i klinikken blev ADAS-cog gennemført af den undersøgende læge. CCR blev udført som led i den anden neuropsykologiske undersøgelse, der ikke dannede grundlag for den diagnostisk vurdering. Hverken CCR eller ADAS-cog blev således anvendt ved den diagnostiske klassifikation af patienterne. De to test blev udført uafhængigt af to forskellige undersøgere, som ikke kendte til andre testresultater eller til patienternes diagnostiske status.

For hver test blev sensitivitet og specificitet udregnet for alle mulige cut-off værdier, og optimale værdier for klassifikation af patienter og kontroller blev identificeret. For grafisk at kunne sammenligne de to tests klassifikationsevne grafisk blev der tegnet Receiver Operating Characteristic (ROC) kurver. Prædiktive værdier for forskellige basisrater blev bestemt for at kunne sammenligne de to tests validitet ved forskellige prævalenser af AD/demens.

Resultater: Gruppesammenligninger af demografiske variable mellem patienter og kontrolpersoner viste ingen signifikante forskelle på alder, uddannelse, DART og køn. I tabel 4.1 er resultater fra de to hukommelsestest vist. Som det fremgår af denne tabel, var umiddelbar og forsinket genkaldelse for begge hukommelsestest signifikant reduceret i AD gruppen sammenlignet med kontrolgruppen.

Som det også kan ses i tabel 4.1 fandt vi, at begge test havde høj specificitet (> 88%) samt tilfredsstillende sensitivitet (> 89%).

Tabel 4.1 Genkaldelse for kontrolpersoner og AD patienter, sensitivitet og specificitet.

	Genkaldelse		Sensitivitet	Specificitet
	AD (N=35)	Kontrol (N=28)		
<i>CCR umiddelbar genkaldelse</i>	17.46 (6.31)*	34.57 (6.31)	88.6%	96.4%
<i>CCR forsinket genkaldelse</i>	15.11 (5.76)*	32.64 (7.23)	91.4%	96.4%
<i>ADAS-cog hukommelse umiddelbar genkaldelse</i>	5.83 (1.29)*	2.82 (0.91)	88.6%	96.4%
<i>ADAS-cog hukommelse forsinket genkaldelse</i>	7.77 (1.61)*	2.04 (1.71)	100%	89.3%

Talværdier for genkaldelse repræsenterer middelværdi (SD)

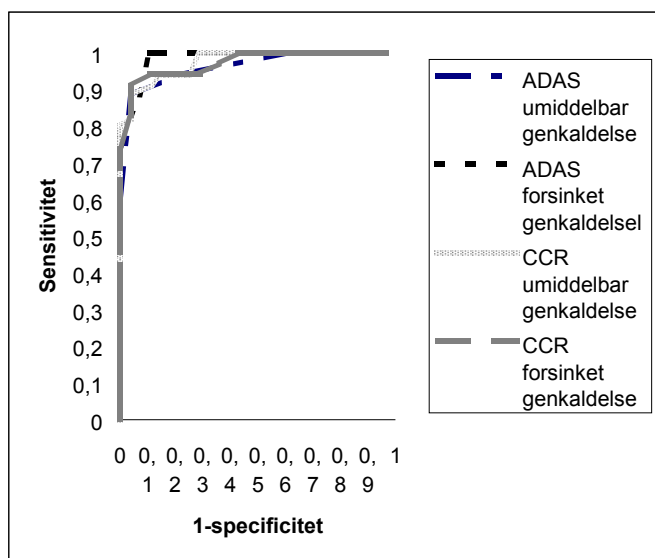
*Signifikant forskel fra kontrolpersoner ($p < 0.001$)

I figur 4.1 ses en grafisk fremstilling af den diagnostiske klassifikationsevne for hhv. umiddelbar og forsinket genkaldelse på CCR og hukommelsestesten fra ADAS-cog ved hjælp af ROC-kurver. Som det fremgår af denne figur, er de 4 kurver stort set overlappende, hvilket indikerer, at den diskriminative validitet for CCR og hukommelsestesten fra ADAS-cog er stort set identisk.

Den positive og negative prædiktive værdi (PPV/NPV) afhænger af prævalensen af den lidelse, man ønsker at undersøge. PPV og NPV vil i denne undersøgelse således afhænge af, hvor mange Alzheimerpatienter der antages at være i den undersøgte population. I Tabel 4.2 er PPV og NPV vist for forskellige basisrater. PPV and NPV for umiddelbar genkaldelse var identisk for de to test for alle basisrater. På forsinket genkaldelse havde ADAS-cog hukommelsestest lidt lavere PPV end

CCR for lave basisrater, mens ADAS-cog hukommelsestest havde lidt bedre NPV end CCR. Generelt set var PPV og NPV på det samme (høje) niveau for de to test.

Figur 4.1 ROC kurver hhv. umiddelbar og forsinket genkaldelse på CCR og hukommelsestesten fra ADAS-cog hukommelsestest.



Tabel 4.2: Prædiktive værdier for CCR og ADAS-cog hukommelsestest ved varierende basisrater af AD.

Basisrate	<i>Positiv Prædiktiv Værdi</i>				<i>Negativ Prædiktiv Værdi</i>			
	CCR-UG	CCR-FG	ADAS-UG	ADAS-FG	CCR-UG	CCR-FG	ADAS-UG	ADAS-FG
5%	56.4	57.2	56.4	33.0	99.4	99.6	99.4	100
10%	73.2	73.8	73.2	50.9	98.7	99.0	98.7	100
20%	86.6	86.4	86.6	70.0	97.1	97.8	97.1	100
50%	96.1	96.2	96.1	90.0	89.4	91.8	89.4	100

CCR-UG = Category Cued Recall, umiddelbar genkaldelse; CCR-FG = Category Cued Recall, forsinket genkaldelse; ADAS-UG = ADAS-cog hukommelsestest, umiddelbar genkaldelse; ADAS-FG = ADAS-cog hukommelsestest, forsinket genkaldelse

Konklusion: CCR kan diskriminere mellem patienter med AD og kontrolpersoner med høj sensitivitet. Testen har også god specificitet, og den kan derfor anvendes effektivt ved diagnostik af AD uden høj risiko for falsk positive resultater. CCR havde dog ikke bedre diskriminativ validitet end ADAS-cog hukommelsestest. CCR's diagnostiske klassifikationsevne synes derfor ikke at være bedre end for test med fri genkaldelse som hukommelsestesten fra ADAS-cog.

4.2 Delprojekt 2 Awareness of Deficits in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease

Formål: at undersøge forekomsten af anosognosi hos AD patienter og patienter med "amnestisk MCI". Yderligere ville vi undersøge, om klinisk vurdering af anosognosi stemte overens med resultater fra parallelle versioner af spørgeskema om hukommelsesfunktion udfyldt af patient og pårørende.

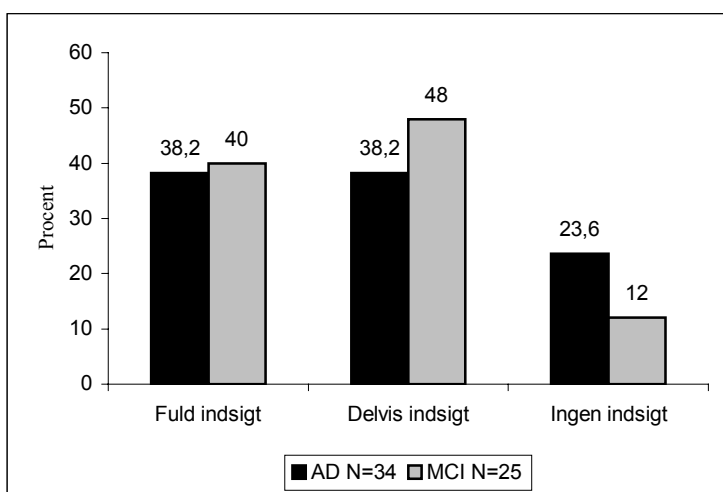
Design og metode: Fra det prospektive undersøgelsesprogram i H:S Hukommelsesklinikken blev inkluderet 36 patienter med AD i tidlig fase, 30 med amnestisk MCI samt 33 kontroller matchet på alder, uddannelse og præmorbid intelligens. Ved første neuropsykologiske undersøgelse vurderede undersøgeren med "Anosognosia Rating Scale", om patienten havde fuld indsigt eller i hvilken grad, indsigten var nedsat. Dette blev gjort efter et skema beskrevet i Appendix A. Ved anden neuropsykologiske undersøgelse udfyldte patienter og pårørende uafhængigt af hinanden parallelle versioner af et spørgeskema (Memory Questionnaire, dansk version se Appendix B), hvor de blev bedt om at vurdere patientens hukommelsesniveau sammenlignet med for 5 år siden. Skemaet har 20 items, som er udsagn om forskellige aspekter af patientens hukommelse. Hvert item er en 9-punktsskala, fra -4 gennem 0 til 4, hvilket giver mulige total scorer fra -80 til 80.

Evt. forskelle i graden af indsigt mellem MCI og AD patienter på "Anosognosia Rating Scale" blev vurderet med chi-i-anden test, og Fischers eksakte test blev anvendt i ét tilfælde, da én celle havde forventet antal under 5. For at vurdere om der var signifikante gruppeforskelle mellem de tre personkategorier på Memory Questionnaire, blev Kruskal-Wallis testen anvendt (pga. inhomogenitet i varianser). Efterfølgende gruppesammenligninger blev udført med t-test med Bonferroni-korrektion. Samme testprocedure blev anvendt ved sammenligning af resultater fra Memory Questionnaire fordelt på indsigtscategorier efter "Anosognosia Rating Scale".

Resultater: Resultater fra "Anosognosia Rating Scale" viste stor variation i indsigt for patienter med både AD og MCI. Under halvdelen af alle patienter blev vurderet til at have fuld indsigt i deres symptomer. Fordelingen af indsigtscategorier i de to patientgrupper er vist i fig. 4.2.

Der blev ikke fundet signifikante forskelle på andelen af AD og MCI patienter der blev klassificeret med "fuld indsigt" ($\chi^2 = 0.019$, $p = 0.89$), "delvis indsigt" ($\chi^2 = 0.563$, $p = 0.45$) og "ingen indsigt" ($p = 0.33$).

Fig. 4.2 Klassifikation af patienter på Anosognosia Rating Scale. Af de 66 inkluderede patienter, manglede data for 2 AD samt 5 MCI patienter.



Resultaterne fra Memory Questionnaire er angivet i tabel 4.3. Resultaterne viste, at AD-patienter selv angav at huske signifikant dårligere end kontroller, hvorimod MCI patienter ikke vurderede deres hukommelse signifikant ringere end kontroller. Pårørende til både MCI og AD patienter anførte, at patienternes hukommelse var mere nedsat end pårørende til kontroller beskrev. Vurderet med difference-score mellem patienters og pårørendes vurdering af hukommelse havde både MCI og AD gruppen signifikant nedsatte resultater i forhold til kontrolgruppen, men der var ingen forskel på AD og MCI grupperne.

Tabel 4.3 Resultater fra Memory Questionnaire angivet som middelværdi (SD)

	Memory questionnaire	Memory questionnaire	Memory questionnaire
	Patient	Pårørende	Pårørende - patient
<i>Kontrolpersoner</i> (N=33)	-7.94 (10.8)	-5.17 (9.4)	3.42 (12.1)
<i>MCI</i> (N=29)	-17.5 (20.6)	-30.8 (19.6)*	-12.44 (20.6)*
<i>AD</i> (N= 36)	-20.69 (17.6)*	-40.73 (16.5)*	-20.58 (25.2)*

* Signifikant forskel fra kontrolgruppen (p < 0.05).

Sammenhængen mellem Anosognia Rating Scale og Memory Questionnaire blev vurderet ved at undersøge forskelle i resultater fra Memory Questionnaire for patienter med hhv. fuld, delvis og ingen indsigt. Alle patienters præstationer blev vurderet sammen. Resultater er vist i tabel 4.4. Det væsentligste i disse resultater er, at indsigtsgruppernes resultat for difference-score mellem patient og pårørende rapportering på Memory Questionnaire viste signifikante forskelle mellem alle tre indsigtsgupper. Dette viser en høj overensstemmelse mellem de to vurderingsmåder.

Tabel 4.4 Resultater fra Memory Questionnaire fra 58 AD og MCI patienter inddelt efter klinisk vurdering af anosognosi.

Anosognia Rating Scale	Memory Questionnaire Pårørende - patient Middelværdi (SD)
<i>Fuld indsigt (N=23)</i>	2.05 (17.87)*
<i>Delvis indsigt (N=24)</i>	-24.65 (17.01)#
<i>Ingen indsigt (N=11)</i>	-31.80 (24.51)

* Signifikant forskel fra ingen og delvis indsigt (p< 0.05), t-test

* Signifikant forskel fra ingen indsigt (p< 0.05), t-test

Konklusion: Både ved klinisk vurdering og ved brug af spørgeskemaer til pårørende og patient blev der fundet stor variation i, hvorvidt patienter med både AD og MCI har nedsat indsigt. I begge grupper havde over halvdelen af patienterne ikke fuld indsigt. Undersøgelsen viste således, at

nedsat indsigt er hyppigt forekommende både ved AD i tidlig fase og hos patienter med ”amnestisk MCI”. Der kunne ikke påvises signifikante forskelle på graden af anosognosi hos MCI og AD patienter på nogle af indsigtsmålne. De to metoder til undersøgelse af indsigt viste en god overensstemmelse, hvilket indikerer, at man i klinisk praksis kan foretrække den korte, men meget overordnede kliniske vurdering.

4.3 Delprojekt 3 Cognitive and functional neuroimaging correlates for anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s disease

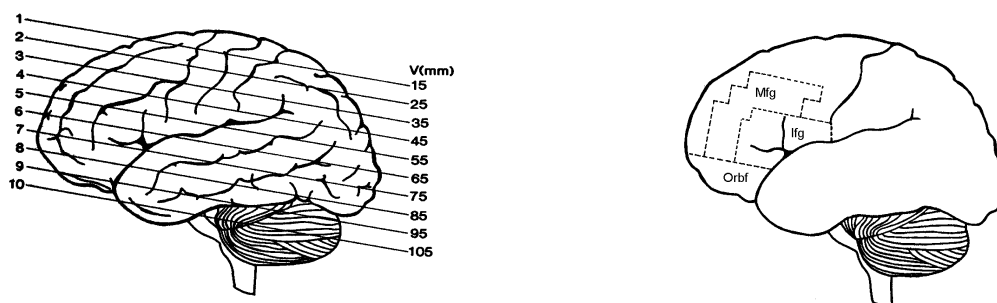
Formål: at undersøge om resultater fra neuropsykologiske test og regional cerebral blodgennemstrømning (rCBF) korrelerer med nedsat indsigt hos patienter med ”amnestisk MCI” og AD i tidlig fase. Primært ønskede vi at undersøge, om anosognosi hænger sammen med test for eksekutive funktioner, adfærdssymptomer samt rCBF i specifikke frontale regioner.

Design og metode: Til denne undersøgelse blev samme patient- og kontrolpopulation som beskrevet i delprojekt 2 anvendt, dvs. 36 patienter med let AD og 30 med ”amnestisk MCI”. Patienterne gennemgik som beskrevet to neuropsykologiske undersøgelser, hvor den første blev anvendt til diagnostisk klassifikation. Ved den anden undersøgelse blev følgende test, som måler eksekutive funktioner anvendt: Stroop, Trail Making Test A & B; Wisconsin Card Sorting Test, Design Fluency og ordmobilisering (dyr og S-ord). Endelig blev Frontal Behavioral Inventory administreret med henblik på systematisk at kunne kvantificere omfanget af adfærdssymptomer (som typisk forekommer efter reduceret funktion i frontale regioner).

I denne undersøgelse blev samme indsigtsmål, som beskrevet i delprojekt 2, anvendt. Dvs. anosognosi blev både kvantificeret på baggrund af klinisk vurdering ved hjælp af ”Anosognosia Rating Scale” og med parallelle versioner af spørgeskemaet ”Memory Questionnaire” udfyldt af patienter og pårørende. I denne undersøgelse blev kun forskellen på pårørendes og patients angivelser ”Memory Questionnaire” anvendt.

SPECT-skanning blev udført hos en vilkårlig gruppe af de 66 inkluderede patienter (30 patienter med AD og 25 med MCI). SPECT-proceduren er beskrevet i artiklen. SPECT-skanningerne var blevet udført på to forskellige skannere. Det var derfor nødvendigt at skalere resultaterne, så data fra de to skannere blev sammenlignelige. Dette er beskrevet nærmere i artiklen. Tre ”Regions Of

Interest” (ROI) blev analyseret i hver hemisfære. De tre ROI var orbitofrontal cortex, gyrus frontalis medial del og gyrus frontalis inferior del. Lokalisationen af de tre ROI er vist i figur 4.3.



Figur 4.3. Lateralt snit af venstre hemisfære med lokaliseringen af de 10 anatomiske reference snit (venstre) og de kortikale ROI: orbitofrontal cortex (Orbf), gyrus frontalis medial del (Mfg) og gyrus frontalis inferior del (Ifg).

Alle patienter blev grupperet for at undersøge evt. sammenhænge mellem anosognosi og hhv. testpræstationer på eksekutive test, FBI og resultater fra rCBF. Forskelle i præstationer på eksekutive test mellem de tre grupper, som blev klassificeret på baggrund af ”Anosognosia Rating Scale”, blev vurderet med variansanalyse (ANOVA). Denne metode blev ligeledes anvendt til at undersøge forskelle i rCBF mellem de tre grupper klassificeret på baggrund af ”Anosognosia Rating Scale”. Betydningen af resultater fra MMSE, Category Cued Recall og de eksekutive test for graden af anosognosi målt med ”Memory Questionnaire” blev analyseret med trinvis lineær regression. Betydningen af frontal rCBF for anosognosi blev vurderet med trinvis lineær regression med resultater fra ”Memory Questionnaire” som afhængig variabel og rCBF i de 6 frontale ROI som uafhængige variable.

Resultater: Grupperne med ”fuld”, ”delvis” eller ”ingen indsigt”, som klassificeret med ”Anosognosia Rating Scale”, viste sig ikke at være signifikant forskellige i test for eksekutive funktioner eller adfærdssymptomer målt med FBI (se tabel 4.5).

Tabel 4.5 Resultater fra eksekutive test og FBI grupperet efter ratings på ”Anosognosia Rating Scale” (tal angiver gennemsnit ± SD).

	Fuld indsigt N=23	Delvis indsigt N=25	Ingen indsigt N=11	ANOVA p-værdi
<i>Ordmobilisering (dyr)</i>	12.96 (5.46)	12.68 (3.70)	13.70 (4.69)	0.842
<i>Ordmobilisering (S-ord)</i>	8.91 (4.58)	9.00 (2.92)	8.20 (3.08)	0.838
<i>WCST (sæt)</i>	3.32 (1.42)	3.78 (2.18)	2.78 (1.79)	0.402
<i>WCST (fejl)</i>	19.44 (8.02)	17.33 (10.87)	19.33 (7.91)	0.764
<i>Design Fluency</i>	19.09 (7.37)	14.42 (5.96)	16.20 (7.32)	0.074
<i>Trail Making A</i>	66.14 (33.87)	70.60 (48.75)	70.55 (42.50)	0.928
<i>Trail Making B</i>	226.14 (138.90)	266.12 (155.52)	267.45 (163.65)	0.616
<i>Stroop kongruent (tid)</i>	72.76 (19.97)	74.96 (19.72)	81.10 (19.80)	0.551
<i>Stroop inkongruent (tid)</i>	224.25 (86.97)	216.60 (62.19)	208.00 (66.13)	0.842
<i>Frontal Behavioral Inventory</i>	7.89 (4.39)	9.09 (5.62)	13.00 (6.37)	0.087

”Anosognosia Rating Scale” manglede for 7 patienter.

I en trinvis lineær regression med ”Memory Questionnaire score” som afhængig variabel og resultater fra umiddelbar og senere genkaldelse på CCR samt MMSE score som uafhængige variable, var det kun MMSE score [$r^2=0.137$, $F(1,55)=8.75$, $p=0.005$] som bidrog signifikant til variansen i resultater på ”Memory Questionnaire”. Reduceret indsigt synes således ikke at afhænge af episodisk hukommelse. I trinvis lineær regression med de eksekutive test og FBI nævnt i tabel 4.5 samt med MMSE som uafhængige variable, var FBI [$r^2=0.286$, $F(1,40)=16.05$, $p<0.001$] og MMSE-score [$r^2=0.389$, $F(2,39)=12.39$, $p<0.001$] de eneste variable som bidrog signifikant til variansen i resultaterne på ”Memory Questionnaire”. Dette viser, at adfærdssymptomer er signifikant korreleret med nedsat indsigt i AD, men at nedsat indsigt ikke afhænger af testpræstationer på eksekutive neuropsykologiske test.

Med trinvis lineær regression med rCBF i de seks frontale regioner og MMSE som uafhængige variable fandt vi to modeller, hvor der var signifikante bidrag til variansen i resultaterne for ”Memory Questionnaire”. Disse modeller var MMSE-score alene [$r^2=0.176$, $F(1,48)=10.28$, $p=0.002$] og MMSE-score sammen med rCBF i højre frontale gyrus inferior [$r^2=0.303$, F

(2,47)=10.20, $p<0.001$]. Højre frontale gyrus inferior var således den eneste region, hvor rCBF havde signifikant betydning for resultaterne på ”Memory Questionnaire”. Regional blodgennemstrømning blev også sammenlignet for de tre grupper, der blev klassificeret efter ”Anosognosia Rating Scale”. Ingen signifikante forskelle blev fundet i rCBF mellem disse tre grupper. Nedsat indsigt afhang således ikke af rCBF, når indsigt blev vurderet med en kort tre-delt kategoriel skala.

Konklusion: Der blev fundet en signifikant sammenhæng mellem diskrepans-scorer på ”Memory Questionnaire” og adfærdssymptomer målt med FBI samt med nedsat blodgennemstrømning i højre frontale gyrus inferior. Der var ingen signifikant sammenhæng mellem nedsat indsigt og rCBF, når indsigt blev vurderet på en kort kategoriel skala. Der var ingen signifikant sammenhæng mellem resultater fra eksekutive test, hverken når indsigt blev målt med ”Memory Questionnaire” eller ”Anosognosia Rating Scale”. Nedsat indsigt er associeret med adfærdssymptomer og afspejler muligvis nedsat funktion i højre frontale gyrus inferior.

4.4 Delprojekt 4 Semantic Memory Impairment in the Earliest Phases of Alzheimer’s Disease

Formål: at undersøge forekomsten af reducerede præstationer på test med semantisk indhold hos patienter med Alzheimers sygdom i tidlig fase. Yderligere ønskede vi at undersøge, om semantiske defekter i let grad kunne forekomme hos patienter med ”predementia AD”.

Design og metode: Fra H:S Hukommelsesklinikkens database inkluderede vi 102 konsekutive patienter med AD i tidlig fase samt fra det nye prospektive projekt 22 patienter med ”predementia AD”. Alle patienter var konsekutivt undersøgt med udvidet Mental Status Undersøgelse, var 60 år eller ældre og havde en MMSE på 20 eller derover. Endvidere blev en kontrolgruppe på 58 raske ældre over 60 år inkluderet. Kontrolgruppen matchede patientgruppen mht. alder og uddannelse. Fra Udvidet Mental Status Undersøgelse udvalgte 5 test med semantisk indhold til undersøgelse af semantisk hukommelse. De anvendte test var: ”kategoriel ordmobilisering (dyr)”, ”Benævnelse” (af 30 billeder), ”Kendte ansigter - benævnelse”, ”Kendte ansigter - Identifikation” og ”Information” (mere detaljeret beskrivelse findes i artiklen).

Gruppesammenligninger af de to patientgrupper og kontrolpersonernes resultater blev foretaget. Endvidere blev forekomsten af semantiske forstyrrelser i de to patientgrupper vurderet. Dette blev

dels gjort ved at analysere frekvensen af patienter med reducerede resultater for de enkelte test i de to patientgrupper. Yderligere blev antallet af reducerede semantiske test i de to grupper vurderet. Reduktion på enkelte test blev vurderet som scores under cut-off scores for hver enkelt test. For ”kategoriel ordmobilisering” var testresultater normalfordelt i kontrolgruppen, og cut-off scoren var for denne test derfor $-2SD$. For de øvrige 4 test var scores skævt fordelt i kontrolgruppen (loftseffekt). For disse 4 test blev cut-off værdien fastlagt ud fra tilnærmelse til $-2SD$, operationaliseret som den laveste score for hver test, som ikke klassificerede mere end 1 person som signifikant svækket. Mann-Whitney U test blev anvendt til at vurdere gruppeforskelle i test-scores mellem grupperne. Chi-i-anden test blev anvendt til at analysere den statistiske signifikans af forskellen i procentdelen af patienterne klassificeret som reducerede i AD og ”predementia AD”. Fischer’s eksakte test (to-sidet) blev anvendt, når celler havde et forventet antal under 5.

Resultater: Sammenlignet med kontrolgruppen var AD-patienternes præstationer på de 5 semantiske hukommelsestest signifikant reduceret. Ligeledes var 4 ud af de 5 test signifikant reduceret hos ”predementia AD” gruppen sammenlignet med de raske kontroller (”benævnelse” var ikke reduceret hos ”predementia AD” patienter). Der blev ikke fundet signifikante forskelle i ”Information” mellem AD og ”predementia AD” patienter, men resultater fra de 4 øvrige prøver var signifikant forskellige i disse to grupper. Disse resultater er vist i tabel 4.6.

Hypigheden af reduktion på hver af de 5 test blev undersøgt ved at vurdere alle individuelle testpræstationer for hver patient. I tabel 4.7 ses en opgørelse over, hvor hyppigt der blev fundet reduktion på de 5 semantiske hukommelsestest. Som det også fremgår af denne tabel, var der signifikant større procentdel af AD patienter i forhold til ”predementia AD” patienter, som var reducerede på 4 ud af de 5 test (benævnelse undtaget).

For hver patient blev antallet af signifikant reducerede test talt sammen. Dette gav et generelt mål for semantisk reduktion (mulige scores 0-5). Disse resultater er præsenteret i tabel 4.8. Hos let demente havde 24.5 % omfattende semantisk reduktion defineret som reduktion i 4 eller 5 test. 18% af AD patienterne havde ingen reduktion på de semantiske hukommelsesprøver. I ”predementia AD” gruppen havde 59 % én eller flere reducerede testpræstationer, men kun 9% havde reduktion i 3 eller 4 test. Disse resultater viser, at semantiske forstyrrelser er hyppige i AD, og at de kan

forekomme i fremtrædende grad. I ”predementia AD” kan der identificeres semantiske forstyrrelser, men når disse forekommer, er det i let grad.

Tabel 4.6 Resultater fra de semantiske hukommelsestest hos AD og “predementia AD” patienter samt kontrolpersoner.

	AD	Predementia AD	Kontrol
	N=102	N=22	N=58
<i>Kategoriel ordmobilisering</i>	10 (4-22)*#	13 (9-22)*	21.5 (13-32)
<i>Kendte ansigter – identifikation</i>	16 (3-20)*#	18 (12-20)*	20 (13-20)
<i>Kendte ansigter – benævnelse</i>	10 (1-20)*#	15 (12-20)*	19 (11-20)
<i>Information</i>	5 (0-7)*	5 (1-7)*	7 (4-7)
<i>Benævnelse</i>	29 (15-30)*#	30 (29-30)	30 (20-30)

Tal opgjort i medianer (range i parentes)

* signifikant forskel fra kontroller (p< 0.05; Mann-Whitney U test)

signifikant forskel fra predementia AD (p< 0.05; Mann-Whitney U test)

Tabel 4.7 Hyppighed af reducerede semantiske hukommelsestest hos AD og “predementia AD” patienter.

	AD	Predementia AD
	N=102	N=22
<i>Kategoriel ordmobilisering</i>	64(62.7)*	7(31.8)
<i>Kendte ansigter - benævnelse</i>	54(53.5)*	5(22.7)
<i>Information</i>	50(49.5)*	5(22.7)
<i>Kendte ansigter - identifikation</i>	39(38.6)*	3(13.6)
<i>Benævnelse</i>	15(14.9)	0(0)

De opgivne tal er antal personer (procentdel i parentes)

*Signifikant forskel på procentdelen af patienter klassificeret som reduceret i forhold til ”predementia AD” (Chi-i-anden test; p< 0.05).

Tabel 4.8 Antal reducerede semantiske hukommelsestest hos "predementia AD" og AD patienter

Reducerede testpræstationer	Predementia AD (N=22)	AD (N=102)
0	9(41.0)	18(17.6)
1	10(45.5)	22(21.6)
2	1(4.5)	17(16.7)
3	1(4.5)	20(19.6)
4	1(4.5)	19(18.6)
5	0	6(5.9)

De opgivne tal er antal personer (procentdel i parentes)

Konklusion: Undersøgelsen viste, at semantiske hukommelsesforstyrrelser er hyppige i de tidligste faser af Alzheimers sygdom. Dog understregede resultaterne også, at der er store individuelle forskelle i graden af affektion. I denne opgørelse blev omfattende semantiske defekter fundet hos ca. 25% af let demente AD patienter. Undersøgelsen viste også, at det hos "predementia AD" patienter er muligt at påvise svigt på test for semantisk hukommelse, men at graden af reduktion ikke er omfattende, når den forekommer. Resultaterne understregede således, at testning af semantiske funktioner er vigtige ved undersøgelse for Alzheimers sygdom i tidlig fase. Endelig viste undersøgelsen, at selv korte test med semantisk indhold er følsomme over for ændringer – også i de tidligste faser af AD.

5 Diskussion

5.1 Mild Cognitive Impairment – kliniske manifestationer og metodiske vanskeligheder

Et af afhandlingens primære formål var at beskrive nogle af de hyppigt forekommende kognitive forstyrrelser ved AD i de tidligste faser, dvs. hos patienter med ”amnestisk MCI”, som senere progredierede til, eller som kunne forventes at progrediere til AD. Et af de mest diskuterede spørgsmål vedrørende kliniske manifestationer af AD er, hvilke kognitive funktioner, som tidligst reduceres ved ”prodrom AD”, dvs. i den periode, hvor patienter har kognitive svigt, men hvor disse ikke har et omfang, hvor de kan påvises sikkert ved den enkelte patient, eller hvor dagligdags funktioner ikke er svækket i en grad, så diagnosen demens kan stilles.

Der er en vis inkonsistens i, præcist hvilke kognitive defekter, som er blevet påvist som de tidligste tegn på AD. Jacobs et al. (1995) fandt, at verbal episodisk hukommelse (Selective Reminding Test) samt benævnelse (Boston Naming Test) og WAIS-ligheder var signifikant associeret med øget risiko for at få AD. Baseret på ”Framingham Cohort” fandt Linn et al. (1995) og Elias et al. (2000), at verbal episodisk hukommelse var det eneste kognitive mål som kunne forudsige en fremtidig AD diagnose. I Kungsholmen projektet fra Stockholm var forsinket genkaldelse eneste signifikante prædikator for fremtidig udvikling af AD (Small et al., 2000). Masur et al. (1994) identificerede verbal episodisk hukommelse, ordmobilisering og WAIS tal-symbol som bedste prædiktorer for senere udvikling af AD. To undersøgelser har vist, at svækkede præstationer på ”Paired Associates” fra CANTAB-batteriet er et yderst effektivt mål for progression hos patienter med tvivlsom demens (Blackwell et al., 2004; Fowler et al., 2002). Fox et al. (1998) fulgte en kohorte patienter med arvelig disposition for AD. De fandt, at patienterne inden AD kunne diagnosticeres, havde svækket verbal episodisk hukommelse og reduceret ”Performance IQ”. En række undersøgelser viser således, at hukommelsessvækkelse er det første og mest markante symptom ved AD i tidlig fase. Dette understøttes af en række undersøgelser, som viser, at hukommelsesmål (primært forsinket genkaldelse) er det mest sensitive neuropsykologiske mål for AD i de tidligste faser (Knopman & Ryberg, 1989; Storandt et al., 1984; Welsh et al., 1991).

Hukommelse er ikke det eneste kognitive domæne, som kan være svækket ved ”prodrom AD”/præklinisk demens (Backman et al., 2004). Dette stemmer overens med den nævnte brede definition af MCI-begrebet, hvor andre kognitive defekter end hukommelsessvigt også inddrages i

klassifikationen. En række studier har påpeget, at eksekutive funktioner er blandt de domæner, som reduceres ved ”prodrom AD” (Albert et al., 2001; Chen et al., 2001; Daly et al., 2000), og forstyrrelser i test med opmærksomhedsprøver og psykomotorisk tempo er påvist i flere studier (Fabrigoule et al., 1998; Masur et al., 1994; Rubin et al., 1998; Tierney et al., 1996). Præstationer på test med sprogligt/semantisk indhold er ligeledes ofte svækkede hos patienter med ”prodrom AD” (Caccappolo-Van Vliet et al., 2003; Convit et al., 2000; Jacobs et al., 1995), ligesom visuospatiale test også kan være reducerede i denne patientgruppe (Caccappolo-Van Vliet et al., 2003; Chen et al., 2001; Howieson et al., 1997). Morris et al. (2001) fandt, at MCI patienter havde reducerede præstationer på en række test ud over hukommelse i forhold til kontrolpersoner. Bl.a. på baggrund af dette konkluderede de, at MCI kan repræsentere AD i tidlig fase.

Den eksisterende litteratur viser således, at ”prodrom AD” primært er forbundet med svigt i verbal episodisk hukommelse, men i mange tilfælde kan andre kognitive defekter også påvises. En lang række undersøgelser har vist, at såvel episodiske hukommelsestest som en række andre kognitive mål kan skelne mellem kontrolpersoner og patienter med ”prodrom AD” med tilfredsstillende effektstørrelser (Backman et al., 2004). Som beskrevet af Backman et al. (2004) tyder et stort antal undersøgelser på, at ”prodrom AD” i mange tilfælde ikke alene er karakteriseret af episodisk hukommelsessvigt, men også af (mindre) defekter i øvrige kognitive funktioner. Dette understøttes bl.a. af studier, som viser, at patienter, der i tillæg til hukommelsessvigt har nedsatte præstationer på test af andre kognitive funktioner, har højere risiko for at progrediere til AD end patienter med selektiv amnesi (Bozoki et al., 2001; Palmer et al., 2003a; Saxton et al., 2004). ”Prodrom AD” er altså i de fleste tilfælde karakteriseret ved svigt i episodisk hukommelse, men de kognitive symptomer på dette stadie af AD kan inkludere en række andre defekter. Overgangen fra normal aldring til AD kan således bedst karakteriseres som et kontinuum med ”prodrom AD” som en del af en kontinuerlig proces.

To af afhandlingens delprojekter har omhandlet dette spørgsmål. Resultaterne fra disse viste, at patienter med ”amnestisk MCI” på gruppeplan havde anosognosi i samme omfang som AD patienter, og nedsatte præstationer på test med semantisk indhold kunne også vises i denne patientgruppe. Vores undersøgelser underbygger således hypotesen om, at patienter med ”amnestisk MCI” også kan have svigt i andre kognitive domæner. Dette er i overensstemmelse med tidligere undersøgelser, der også har vist, at MCI kan medføre en mere generel kognitiv reduktion end

isoleret hukommelsessvækkelse. Denne mere generelle reduktion er ikke så omfattende, at diagnosen demens kan stilles i individuelle tilfælde, men er udelukkende vist ved gruppeforskelle. Når der i afhandlingen (og i andre tidligere studier) omtales en reduktion er det således ikke svækkelser, som er klinisk identificerbare i den forstand, at patienterne falder under relevante cut-off værdier og dermed opfylder demenskriterierne.

Enkelte undersøgelser har tidligere vist, at semantisk hukommelse kan være svækket ved ”prodrom AD”/MCI. Dog har disse undersøgelser ikke fokuseret målrettet på semantiske mål (Spaan et al., 2003), og svækkelser er ofte påvist på enkelte test (Caccappolo-Van Vliet et al., 2003; Estevez-Gonzalez et al., 2004; Jacobs et al., 1995) eller hos meget små grupper (Perry & Hodges, 2000a). I modsætning til størstedelen af tidligere studier har vores undersøgelse fokuseret specifikt på semantiske svigt. Delprojektet om semantisk hukommelse har således bidraget med at vise, at semantiske forstyrrelser kan forekomme (i let grad) hos patienter med ”amnestisk MCI”. Kommende undersøgelser af kognitive prædiktorer for AD kunne således med fordel fokusere yderligere på mål for semantisk hukommelse.

Delprojektet om anosognosi viste, at nedsat indsigt kan forekomme lige så hyppigt hos patienter med ”amnestisk MCI”, som hos patienter med AD. At anosognosi også skulle være blandt de kognitive symptomer hos patienter med ”prodrom AD”, er kun berørt flygtigt i den hidtidige litteratur. Nogle nyligt publicerede undersøgelser har indikeret, at nedsat indsigt kan være en vigtig diagnostisk markør for udvikling af AD (Devanand et al., 2000; Palmer et al., 2003a; Tabert et al., 2002). Endvidere har enkelte studier vist, at MCI patienter kan have nedsat indsigt for hukommelsessvigt (Collie et al., 2002; Forstl et al., 1995; Feher et al., 1994), mens andre ikke tyder på, at MCI patienter har manglende indsigt i deres hukommelsesforstyrrelser (Correa et al., 1996; Small et al., 1995). En undersøgelse publiceret efter afhandlingens delprojekt viste, at AD patienter med MMSE scorer over 23 havde anosognosi, mens størstedelen af en gruppe MCI patienter ikke havde reduceret indsigt (Kalbe et al., 2005). Forskellen på denne undersøgelse og vores resultater skyldes hovedsageligt, at vi anvendte mere stringente MCI-kriterier.

Delprojektet om anosognosi har således haft en række implikationer. Dels viser resultaterne, at anosognosi er et af de symptomer, som ud over amnesi kan forekomme ved ”amnestisk MCI”. Yderligere viste undersøgelsen, at mangel på kognitive klager fra patienten ikke udelukker, at

patienten har kognitive symptomer. Dette støtter resultater fra store populationsundersøgelser, som viser, at langt fra alle patienter, som senere bliver demente, har kognitive klager selv få år før diagnosetidspunktet (Jungwirth et al., 2004; Palmer et al., 2003a). Endvidere sætter den høje forekomst af anosognosi hos patienter med MCI spørgsmålstegn ved relevansen af at benytte kognitive klager som et af de diagnostiske kriterier for MCI, som det gøres i bl.a. i Petersen et al.s kriterier (Petersen et al., 2001; Petersen, 2004). I disse kriterier er klager fra patienten ikke obligatoriske, men tilstedeværelsen af symptomet synes diskutabelt i lyset af vores og andre resultater (Jungwirth et al., 2004; Palmer et al., 2003a; Vogel et al., 2004).

Inden for studier af forstadier til AD er (Petersen et al., 2001) kriterier de mest anvendte i dag. Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at MCI ikke er nogen nosologisk diagnose eller enhed. Betegnelsen MCI anvendes i adskillige undersøgelser, men som følge af modifikationer over tid ses en heterogenitet i operationaliseringen af Petersen et al.s kriterier for MCI (Palmer et al., 2003b). En af vanskelighederne ved at benytte de kliniske kriterier for MCI er, at der ikke findes retningslinjer for, hvordan de bør operationaliseres. Nogle af de vigtigste forhold er, at der ikke angives kriterier for, hvorledes ”intakte ADL funktioner” bør vurderes, og hvordan ”fravær af demens” bør operationaliseres.

De MCI-kriterier, som er anvendt i afhandlingen, er en operationalisering af de gængse kriterier. Alle MCI patienter havde ”amnestisk MCI” og udgør således kun en del af alle MCI-patienter. Endvidere har vi valgt ikke at klassificere patienter med MCI, som i øvrigt opfyldte kriterierne, hvis årsagen til deres kognitive svigt var en kendt anden lidelse. De kognitive kriterier, som blev anvendt, er mere strenge end dem, som typisk benyttes. Bl.a. anvendte vi en lavere cut off score (-2SD) end den, som typisk benyttes (-1.5 SD), og vi brugte et relativt lavt mål for, hvor reducerede præstationer i andre domæner måtte være. Dette har måske betydet, at vores MCI kriterier kan have medført bias i form af, at de inkluderede MCI patienter tilhører de svære tilfælde af MCI, og resultaterne fra MCI-gruppen bør ses i lyset af dette.

Der findes således formodentlig en bias i vores undersøgelse pga. de anvendte kognitive udvælgelsesmetoder. Andre undersøgelser har anvendt andre klassifikationsmetoder, hvor patienternes kognitive profil ikke har haft betydelig indflydelse på den diagnostiske klassifikation (Albert et al., 1999; Convit et al., 2000). I disse undersøgelser klassificeres patienter hovedsageligt

på baggrund af resultater fra rating-skalaer, der vurderer funktionel status som CDR og Global Deterioration Scale. Som det fremgår af afhandlingens delprojekter (fraset det om semantisk hukommelse) havde størstedelen af de Alzheimerpatienter, som er inkluderet, en CDR-score på 0.5. Havde vi således valgt at lægge hovedvægten i klassifikationen på denne skala, havde vi muligvis klassificeret en del af AD patienterne som MCI. Det er således diskutabelt, hvorvidt udvælgelsesbias har medført, at kun svære tilfælde af MCI blev inkluderet, eller om gruppen snarere er mere repræsentativ set i lyset af en bredere definition af begrebet, som til tider anvendes. Dog synes de fleste faktorer at tale for, at der er en vis selektions-bias i MCI-gruppen.

Lang tid før debuten af klinisk identificerbar demens vil patienter med AD have de neuropatologiske forandringer og kliniske symptomer, som karakteriserer sygdommen i dens tidligste faser. Patienter med AD, som formentlig udgør den vigtigste gruppe af MCI-patienter, kan formentlig identificeres relativt pålideligt inden patienterne har udviklet et fuldt demenssyndrom jf. de nuværende kriterier (Visser et al., 2001). Der er for nyligt foreslået diagnostiske kriterier for ”prodrom AD” (Dubois, 2000), og der er udviklet skalaer til identifikation af patienter med ”præklinisk AD” (Visser et al., 2002). Et vigtigt spørgsmål vedrørende ”prodrom AD”/MCI er, hvor mange år før en AD diagnose, der kan påvises kognitive svigt. LaRue & Jarvik (1980) beskrev, at der kan påvises svigt helt op til 20 år før en demensdiagnose kan stilles. Data fra ”nonnestudiet” indikerer, at AD muligvis begynder flere årtier inden demens kan diagnosticeres, da man fandt sammenhæng med sproglige færdigheder fra 20-års alderen og patologiske processer relateret til AD (Snowdon et al., 1996). Andre undersøgelser beskriver den ”prækliniske fase” som noget kortere, typisk 2-3 år (Bondi et al., 1994; Masur et al., 1994). Der er dog markante metodiske forskelle på disse studier, og der er ingen konsistente data på området. De nyeste undersøgelser på området viser, at der kan påvises kognitive svigt 5-8 år før diagnosen demens kan stilles (Saxton et al., 2004). Dette stemmer overens med det overordnede indtryk fra de ovennævnte studier.

Undersøgelser af patienter med MCI kan have to formål. Det typiske mål er at undersøge, hvilke kognitive markører der kan forudsige, om patienter vil progrediere fra MCI til en demenssygdom, hvilket typisk gøres ved at følge et meget stort antal personer over tid, til en tilstrækkelig gruppe af disse har udviklet en demenssygdom (Arnaiz & Almkvist, 2003). Projektet, som ligger til grund for afhandlingen, er ikke designet for at vurdere kognitive prædiktorer for demens, og ingen af delprojekterne har til formål at påvise markører for senere udvikling af AD. Det andet formål med

undersøgelse af patienter med MCI ”prodrom AD” er at karakterisere forandringer hos denne gruppe bl.a. med henblik på øget forståelse af sygdomsmekanismer samt for bedre at kunne identificere patienter på dette grundlag. Afhandlingens fokus på de tidligste faser af AD, dvs. hos patienter med ”prodrom AD”/præklinisk demens har bidraget til den kliniske karakteristisk af denne patientgruppe. Specielt har afhandlingen dokumenteret, at der i denne patientgruppe kan forekomme reducerede præstationer på test med semantisk indhold samt nedsat indsigt for amnesi.

5.2 Kategoristytet genkaldelse ved undersøgelse af AD i tidlig fase

Reduktion af episodisk hukommelse kan måles på en række hukommelsesmål. Fri genkaldelse - særligt forsinket genkaldelse - er et meget sensitivt mål (Flicker et al., 1991; Fuld et al., 1990; Masur et al., 1990; Tuokko et al., 1991; Welsh et al., 1991) og anvendes ofte. Nogle undersøgelser indikerer dog, at test med styret genkaldelse måske har bedre diskriminativ validitet end test med fri genkaldelse (Buschke et al., 1997; Grober et al., 1988; Herlitz et al., 1995). I den første undersøgelse af CCR blev rapporteret en meget overbevisende diskriminativ sammenlignet med en række test med fri genkaldelse (Buschke et al., 1997). En senere undersøgelse med mindre demente patienter genfandt gode klassifikationsegenskaber for CCR, men testen havde ikke bedre diskriminative evner end Tekstgengivelse fra Wechsler’s Memory Scale (Brown & Storandt, 2000).

En række forhold understøtter hypotesen om, at test med kognitiv støtte vil være egnede til påvisning af episodisk hukommessvigt ved tidlig AD. Craik & Lockhart (1972) påviste, at graden af bearbejdning af materiale har afgørende betydning for senere erindring af informationen. Tulving & Thomson (1973) demonstrerede (med ”encoding specificity principle”), at overensstemmelse mellem forhold ved indkodning og genkaldelse er af afgørende betydning for hukommelsespræstationer. Flere undersøgelser har fokuseret på, hvordan og i hvilken grad patienter med AD formår at udnytte dydbearbejdning og kodningspecificitet, når de gives forskellige former for kognitiv støtte (typisk i form af semantiske cues). Det er f.eks. vist, at AD patienter formår at udnytte selvgenererede cues i modsætning til cues givet af undersøgeren (Lipinska et al., 1994). Nogle undersøgelser har desuden demonstreret, at AD patienters genkaldelse forbedres, når de gives semantiske cues (Bird & Luszcz, 1991; Bäckman & Herlitz, 1996; Herlitz & Viitanen, 1991). Undersøgelserne tyder endvidere på, at der bør være en vis overensstemmelse mellem indlærings- og genkaldescues, for at denne effekt bliver målbar. Kvalitativt er der således ligheder mellem AD patienter og raske ældres evne til at udnytte semantisk støtte, mens der er store

kvantitative forskelle (Herlitz et al., 1991). Denne forskel kunne understøtte hypotesen om, at test med kognitiv støtte er det bedste hukommelsesmål til at skelne mellem raske og AD patienter. Det er beskrevet, at svækket evne til at udnytte semantisk støtte er et yderst effektivt mål til vurdering af sygdomsprogression (Tounsi et al., 1999).

Vores undersøgelse var blandt de første til at undersøge CCR's diskriminative validitet. Som de tidligere undersøgelser (Brown & Storandt, 2000; Buschke et al., 1997) fandt vi, at CCR kan skelne mellem raske og Alzheimerpatienter med tilfredsstillende sensitivitet og specificitet. Sammenholdt med de tidligere undersøgelser var den påviste sensitivitet og specificitet på samme niveau. Sensitiviteten og specificiteten fra hukommelsestesten fra ADAS-cog var på samme niveau som for CCR. Resultaterne fra vores undersøgelse er således modstridende med den første undersøgelse af CCR, hvor denne test havde bedre sensitivitet og specificitet end Item Cued Recall (test identisk med CCR fraset kategoriell indlæring og genkaldelse) samt "Paired Associates" og "Tekstgengivelse" fra Wechsler Memory Scale Revised (Buschke et al., 1997). Vores undersøgelse stemmer således bedst overens med et andet studie, som ikke fandt, at CCR havde bedre klassifikationsevne end test med fri genkaldelse (Brown & Storandt, 2000).

En af årsagerne til de inkonsistente resultater kan være anvendelse af forskellige metoder i de forskellige undersøgelser. Buschke et al. (1997) beskrev, at deres patienter havde "let demens", hvilket de vurderede på "Blessed Information, Memory and Concentration". Dette er ikke sammenligneligt med vores samt Brown & Storandts (2000) undersøgelse, hvor MMSE og CDR blev anvendt til vurdering af demensgrad. Da 89% af patienterne i vores undersøgelse havde en CDR score på 0.5, er det meget muligt, at forskellene skyldes, at patienterne i vores studie er *meget* let demente. Buschkes et al.s resultater kan muligvis ikke generaliseres til patienter i de tidligste faser af AD.

Ud over at vurdere sensitivitet og specificitet undersøgte vi også den positive prædiktive værdi (PPV) og den negative prædiktive værdi (NPV) for de to test. PPV og NPV er vigtige mål, fordi de tager højde for forekomsten af den lidelse, man undersøger for. Fra H:S Hukommelseskliniken findes ikke noget eksakt mål for forekomsten af demens/AD hos de personer, som får foretaget neuropsykologisk undersøgelse, men det kan med sikkerhed siges, at det er under 50%.

For alle undersøgte basisrater var der ingen betydelige forskelle på PPV og NPV for CCR og ADAS-cog. Også på dette punkt var vores data ikke i overensstemmelse med Buschke et al. (1997) som fandt, at CCR havde markant højere PPV og NPV end "Item Cued Recall", "Paired Associates" og "Tekstgengivelse" for alle de basisrater, som vi også undersøgte prædiktive værdier for.

Delprojektet om CCR viste således, at testen har gode klassifikationsegenskaber ved undersøgelse af AD i tidlig fase. Endvidere har testen god spredning af data hos raske, og mangel på betydelige forskelle i sensitivitet og specificitet på umiddelbar og senere genkaldelse gør, at brug alene af umiddelbar genkaldelse i de fleste tilfælde er tilstrækkelig (og tidsbesparende). CCR har dog ikke bedre diskriminativ validitet end test med fri genkaldelse som hukommelsestesten fra ADAS-cog. Ideelt set bør en test valideres i et bredt spektrum af patienter (Qizilbash, 2003), og fremtidige studier af testenes validitet vil således vise, om resultaterne fra vores undersøgelse er konsistente.

5.3 Semantisk hukommelse i de tidligste faser af AD

Ud over at demonstrere at der kan påvises let reduktion på test med semantisk indhold hos patienter med "prodrom AD" som diskuteret i afsnit 5.1, viste undersøgelsen, at semantiske hukommelsesforstyrrelser er meget hyppige i de tidligste faser af Alzheimers sygdom. Dette stemmer overens med fund fra tidligere studier, som også har vist høj forekomst af semantiske svigt hos denne patientgruppe (Hodges & Patterson, 1995; Perry & Hodges, 2000b). Vores undersøgelse viste endda højere forekomst end tidligere studier, da næsten alle AD patienter havde semantiske svigt på én eller flere test. Derudover viste vores undersøgelse også som (Caine & Hodges, 2001), at der er stor heterogenitet i omfanget af semantiske svækkelser blandt AD patienter i tidlig fase. Dette understreger vigtigheden af at inddrage flere mål for semantisk hukommelse ved undersøgelse for mulig AD.

I tidligere undersøgelser er semantisk hukommelse blevet undersøgt med en række forskellige test. I de tidlige faser af AD har mange patienter anomi, hvilket typisk er blevet undersøgt med benævnelsesprøver (Martin & Fedio, 1983; Nebes, 1989). Ved en sammenligning af patienter med AD og Huntingtons sygdom på "Boston Naming test" er det blevet påvist, at begge grupper er signifikant dårligere end kontrolpersoner (Hodges et al., 1991). Endvidere viste undersøgelsen, at AD patienter primært producerer kategorielle (f.eks. "æble" i stedet for "frugt") og semantiske

associationsfejl (f.eks. ”blæse” i stedet for ”trompet”). Præstationer på ordmobiliseringsprøver er også ofte reduceret ved AD. Flere undersøgelser har vist, at AD patienter producerer færre svar end raske på kategorielle ordmobiliseringsprøver (Chertkow & Bub, 1990; Hodges & Patterson, 1995). Endvidere viser sammenligninger af AD patienters præstationer på hhv. fonologiske og kategorielle ordmobiliseringsprøver, at de klarer sig uforholdsmæssigt dårligere i forhold til kontroller på kategorielle test (Butters et al., 1987; Cerhan et al., 2002; Monsch et al., 1992). Det er diskutabelt, om ordmobiliseringstest er relevante mål for semantisk viden, da disse test også måler funktioner i andre kognitive domæner (Chertkow & Bub, 1990; Ober et al., 1986). Dog indikerer de uforholdsmæssigt dårligere præstationer på kategorielle frem for fonologiske test, at semantiske aspekter ved ordmobiliseringen er svækket. Semantiske svigt ved AD kan endvidere ses på ordforrådsprøver, hvor patienter ofte giver korrekte, men ufuldstændige svar (Martin, 1992). Endelig er svækket semantisk hukommelse hos AD patienter blevet vist på test med benævnelse og genkendelse af fotografier af kendte personer (Hodges et al., 1993; Thompson et al., 2002).

Ud over de nævnte semantiske mål, som anvendes i daglig klinisk praksis, er semantiske forstyrrelser ved AD undersøgt med en række eksperimentelle prøver. Grober et al. (1985) undersøgte en gruppe demente (forskellig ætiologi) med udvælgelse og kategorisering af forskellige items til bestemte kategorier. Undersøgelsen viste, at både matchning og kategorisering af items var reduceret hos demente patienter. Grober et al. mente, dette var forårsaget af en fundamental ændring i organiseringen af et ”semantisk netværk”. At organiseringen af semantisk viden ændres ved AD, er underbygget af andre undersøgelser. Det er f.eks. vist, at AD patienter sorterer dyr efter anderledes kategorier end raske og Huntingtonpatienter, specifikt fokuserer AD patienter på konkrete perceptuelle træk (Chan et al., 1995).

At præstationer på test for semantisk hukommelse reduceres ved AD er således velundersøgt. Nogle undersøgelser indikerer, at dette skyldes et reelt tab af viden (Chertkow & Bub, 1990; Hodges et al., 1992). Argumenterne for dette er primært, at der er konsistens i hvilke items, der ikke er tilgængelige på tværs af test og undersøgelsestidspunkter, samt at semantiske cues ikke forbedrer præstationerne. Andre undersøgelsesmetoder – hovedsageligt med semantisk priming - indikerer dog, at semantisk viden fortsat er intakt, men at de nedsatte præstationer på test med semantisk indhold skyldes svækket adgang til semantisk viden (Nebes, 1989; Nebes & Brady, 1990).

At der forekommer defekter i semantisk hukommelse ved AD i tidlig fase er typisk undersøgt ved gruppesammenligninger mellem kontroller og AD patienter og hovedsageligt med omfattende neuropsykologiske batterier specifikt designet til at vurdere semantisk hukommelse (Hodges et al., 1992; Hodges & Patterson, 1995). I vores undersøgelse benyttede vi en række korte test med semantisk indhold, som med lethed kan anvendes i daglig klinisk praksis. Resultaterne viste, at svigt selv på disse relativt simple test forekommer hyppigt ved AD i tidlig fase. Dette har vigtige kliniske implikationer; bl.a. betyder det, at der findes mulighed for let at undersøge om en patient har semantiske svigt.

Hyppigheden af svækkelser på de semantiske test var varierende. "Kategoriel ordmobilisering" og "Benævnelse af kendte ansigter" var hyppigst reduceret. "Kategoriel ordmobilisering" er ikke alene en test for semantiske funktioner, men den tydelige forskel mellem denne test og "Fonologisk ordmobilisering" gør, at man med rimelighed kan antage, at de semantiske aspekter ved testen er påvirkede (Monsch et al., 1992). "Benævnelse af kendte ansigter" og "genkendelse af kendte ansigter" var også hyppigt reducerede, og dette stemmer overens med andre undersøgelser, som har vist, at lignende test er reduceret ved AD i tidlig fase (Thompson et al., 2002). Et andet interessant fund var, at "Benævnelse" kun var reduceret hos 15% af AD patienterne. Da anomi generelt antages at være hyppig ved AD (Hodges & Patterson, 1995; Martin & Fedio, 1983; Thompson et al., 2002), synes vores fund overraskende. Den beskedne forekomst af anomi skyldes formentlig, at den anvendte benævnelsesprøve, som kun inkluderer simple items, langt fra er tilstrækkeligt sensitiv, og andre mere følsomme test med graderet sværhedsgrad er formentlig at foretrække ved undersøgelse af AD i tidlig fase.

5.4 Anosognosi ved AD i tidlig fase

I delprojekterne om anosognosi ved MCI og AD fandt vi med forskellige undersøgelsesmetoder, at størstedelen af patienter med både AD i tidlig fase og "amnestisk MCI" havde reduceret indsigt i deres hukommelsessvigt. Endvidere viste resultaterne meget store variationer i graden af indsigt mellem individuelle patienter. Flere tidligere undersøgelser har vist, at nedsat indsigt er hyppigt forekommende i AD (Ott et al., 1996a; Harwood et al., 2000; Starkstein et al., 1997a). Hvorvidt anosognosi også forekommer hos MCI-patienter er ikke undersøgt tilstrækkeligt, og det er således usikkert, om klager fra patienten karakteriserer MCI patienter, som det er foreslået (Petersen et al., 1999) (disse kriterier foreskriver dog også, at klager helst skal underbygges fra en anden informant).

Nogle studier har indikeret, at MCI patienter har fuld indsigt i deres hukommelsessvigt (Correa et al., 1996; Small et al., 1995), mens andre har fundet reduceret indsigt for amnesi (Collie et al., 2002; Forstl et al., 1995; Feher et al., 1994) og funktionel status (Albert et al., 1999). Yderligere studier indikerer, at nedsat indsigt i lugtdefekter, funktionel status og amnesi kan være prognostiske markører for senere udvikling af AD (Devanand et al., 2000; Palmer et al., 2003a; Tabert et al., 2002).

På baggrund af de eksisterende studier har det ikke været muligt at få et fyldestgørende indtryk af forekomsten af nedsat indsigt hos MCI patienter. Dette skyldes bl.a., at de fleste studier ikke har undersøgt anosognosi specifikt, og at der er anvendt en række forskellige inklusionskriterier og undersøgelsesmetoder til vurdering af indsigt. Vores undersøgelse har som en af de første lavet en målrettet vurdering af forekomsten af anosognosi hos MCI-patienter og viser, at nedsat indsigt også er hyppig hos disse patienter. Dette understreger dels vigtigheden af at undersøge for nedsat indsigt, dels at subjektive hukommelsesproblemer langt fra altid er til stede hos patienter med kognitive symptomer, som kommer til undersøgelse for demens.

Manglende indsigt i symptomer kan skyldes mange faktorer, bl.a. langsom tilvænnning. Den store variation i omfanget af anosognosi kan skyldes, at læsioner i bestemte områder hyppigere medfører nedsat indsigt end andre læsioner. Patienter med selektiv amnesi (af andre årsager end MCI) kan have anosognosi (Kopelman et al., 1998; Shimamura & Squire, 1986). Hos AD patienter er frontale regioner (Reed et al., 1993; Starkstein et al., 1995) og områder i højre hemisfære primært (Mangone et al., 1991; Ott et al., 1996b) identificeret som det neurale grundlag for anosognosi. Nogle teorier antager, at funktionen af regioner i frontal cortex (og dens forbindelser) er afgørende for anosognosi (Damasio, 1994; McGlynn & Schacter, 1989; Stuss & Benson, 1986).

Afhandlingens delprojekt om korrelationer til nedsat indsigt hos MCI og AD patienter er en af de første undersøgelser, der fokuserer på sammenhæng mellem indsigt og både funktionel billeddannelse og neuropsykologiske testresultater. Undersøgelsen viste, at diskrepansscoren på spørgeskemaet om hukommelsesfunktion var signifikant korreleret til adfærdssymptomer målt med FBI og til rCBF i højre frontale gyrus inferior men ikke til neuropsykologiske testresultater for eksekutive funktioner. De grupper, som blev klassificeret med den kategorielle indsigtsvurdering, udviste ingen forskelle i adfærdssymptomer, eksekutive funktioner eller rCBF i frontale regioner.

I de hidtil publicerede undersøgelser (inklusive vores) af korrelationer mellem rCBF og anosognosi hos AD patienter er der anvendt SPECT. Flertallet af de (få) tidligere studier med SPECT har vist, at AD patienter med anosognosi har hypoperfusion i frontale regioner (Derouesne et al., 1999; Reed et al., 1993; Starkstein et al., 1995). Dog har andre undersøgelser fundet sammenhæng mellem nedsat indsigt og nedsat rCBF i andre regioner (Ott et al., 1996a; Ott et al., 1996b). Vores undersøgelse støtter således hypotesen om, at dysfunktion i frontale regioner er særligt afgørende for anosognosi. Desuden indikerer undersøgelsen, at specifikke frontale områder i højre hemisfære (gyrus inferior) angiveligt har større betydning end andre.

I vores undersøgelse blev SPECT-skanningerne foretaget på to forskellige skannere, og det har derfor ikke været muligt at anvende Statistical Parametric Mapping. Vores data stemmer overens med tidligere resultater, men fremtidige studier bør undersøge forholdet mellem hypometabolisme og nedsat sygdomsindsigt med mere detaljerede billeddiagnostiske metoder.

Mange undersøgelser baseret på neuropsykologiske test har indikeret, at netop eksekutive funktioner er signifikant korreleret med forskellige mål for indsigt (Lopez et al., 1994; Michon et al., 1994; Ott et al., 1996a). I vores undersøgelse kunne vi ikke påvise en sådan sammenhæng, hvilket stemmer overens med andre studier, som ikke har vist sammenhæng mellem anosognosi og eksekutive funktioner (Dalla Barba et al., 1995; Seltzer et al., 2001) eller kognitive mål generelt (Derouesne et al., 1999; Starkstein et al., 1995). Det kunne skyldes, at de patienter, som vi har inkluderet, har højere MMSE-scoringer end i tidligere undersøgelser (Lopez et al., 1994; Michon et al., 1994). Hvis der var en kausal forbindelse mellem indsigt og præstationer på eksekutive test burde denne dog kunne genfindes i vores materiale, hvor nedsat indsigt var meget hyppigt forekommende.

Resultater fra FBI, der måler adfærdssymptomer, var signifikant korreleret til difference-scoren på spørgeskemaet vedrørende hukommelsesfunktion. Andre studier har vist, at adfærdsmæssige og psykiatriske symptomer forekommer hyppigt hos patienter med nedsat indsigt (Harwood et al., 2000; Lopez et al., 1994; Michon et al., 1994; Migliorelli et al., 1995). Vores (og tidligere) resultater synes således at pege ret entydigt på, at anosognosi i højere grad hænger sammen med adfærdsmæssige/emotionelle ændringer end med mål for kognitiv dysfunktion, som tidligere beskrevet (Derouesne et al., 1999).

Anosognosi er langt fra et entydigt begreb (Markova & Berrios, 2001), og det er diskutabelt, om det kan betegnes som et decideret kognitivt symptom. I delprojektet om korrelationer til anosognosi fandt vi ingen sammenhæng mellem anosognosi og henholdsvis globale kognitive mål (MMSE) og resultater for specifikke kognitive funktioner (hukommelse og eksekutive funktioner). Det kan ikke udelukkes, at de kliniske manifestationer til dels afhænger af psykologiske mekanismer, men bl.a. pga. overbevisende sammenhæng mellem specifikke lokale skader og symptomets tilstedeværelse, synes kognitive processer at spille en rolle for anosognosi.

5.5 Neuropsykologisk undersøgelsesmetode ved demens

Et centralt område inden for kognitiv undersøgelse ved demens er vurdering af de test, som anvendes mht. adækvate normative data, god reliabilitet samt fyldestgørende validitet. Inden for demensområdet er der hidtil kun publiceret få valideringsundersøgelser for danske test (eller danske versioner af test) på CAMCOG (Nielsen et al., 1999). Et af afhandlingens mål har været at undersøge validiteten af forskellige neuropsykologiske undersøgelsesmetoder, som enten er uafprøvede i Danmark eller gennem længere tid har været anvendt uden grundig videnskabelig dokumentation. Delprojektet vedrørende CCR var en decideret validitetsundersøgelse af den diskriminative validitet for hhv. CCR og hukommelsestesten fra ADAS-cog. Undersøgelsen fokuserede på, om CCR vil være velegnet til undersøgelse af reduceret episodisk hukommelse ved AD. Resultaterne demonstrerede, at CCR har udmærket klassifikationsevne mht. at skelne mellem kontrolpersoner og AD-patienter. CCR havde dog ikke bedre diskriminativ validitet end ADAS-cog hukommelsestest, og dens diagnostiske klassifikationsevne synes på baggrund af vores resultater derfor ikke at være bedre end for test med fri genkaldelse (som hukommelsestesten fra ADAS-cog). Undersøgelsen har således dokumenteret en god validitet ved demensudredning for både CCR og hukommelsestesten fra ADAS-cog. Vores undersøgelse er det første danske studie, som dokumenterer validiteten af episodiske hukommelsestest ved undersøgelse af AD.

Også vedrørende anosognosi har et af afhandlingens delprojekter været med til at belyse validiteten af undersøgelsesmetoder. Der findes en række undersøgelsesmetoder til vurdering af anosognosi (Clare et al., 2002), men der er ingen ”gold-standard”-undersøgelse. I afhandlingen blev kriterievaliditeten af to metoder analyseret, og resultaterne viste, at vurderinger på en kort klinisk kategorisering stemte overens med difference-scoren på et 20 items spørgeskema udfyldt af hhv. patienter og pårørende. Dette bekræfter, at de to målemetoder stemmer overens på gruppeniveau.

Da anosognosi er et yderst komplekst begreb, er det svært at måle (Markova & Berrios, 2001). Anosognosi kan undersøges på en række måder, som hver især har begrænsninger (Clare et al., 2002). Undersøgerens subjektive vurdering af patientens indsigt på en skala er formentlig den mest udbredte metode. Endvidere kan parallelle versioner af spørgeskemaer, som udfyldes af både patienten og en pårørende (eller anden informant) benyttes. Endelig kan man stille patienten spørgsmål om, hvordan vedkommende forventer at kunne klare sig på en skala eller test, og denne vurdering kan så sammenholdes med det faktiske testresultat. De i dag tilgængelige skalaer og vurderingsmetoder er alle forbundet med en række svagheder mht. at identificere de komplekse forhold anosognosi består af; dette gælder særligt for den korte kliniske kategorisering. Nogle undersøgelser viser, at pårørendes vurdering af patientens funktionsniveau stemmer bedre overens med testresultater (Ott et al., 1996a; Kuriansky et al., 1976), men pårørende (og andre informanter) er heller ikke "sandhedsvidner" og kan være påvirket af flere faktorer som. stress, stor plejeburde eller psykologiske mekanismer (f.eks. fornægten) (DeBettignies et al., 1990). Brugen af difference-score anvendes derfor sjældent ved vurdering af enkelte patienter. I daglig klinisk praksis foretages som regel kun en vurdering svarende til den korte kliniske skala, som blev anvendt i vores undersøgelse. Vores undersøgelse dokumenterer dog, at denne skala har tilfredsstillende kriterievaliditet i det omfang, det lader sig måle for anosognosi.

Også delprojektet vedrørende semantiske forstyrrelser ved AD er en validering af de anvendte test. Udvidet Mental Status Undersøgelse (Waldemar et al., 1994), som de udvalgte test stammer fra, har ikke tidligere gennemgået en dansk validering, men har været anvendt i adskillige demensundersøgelser. I afhandlingens delprojekt fandt vi, som tidligere beskrevet, at 4 ud af de 5 anvendte mål med semantisk indhold var sensitive hos patienter med AD. Dette antyder, at disse tests har tilfredsstillende kriterievaliditet. Yderligere viste undersøgelsen, at benævnelsesprøven var langt mindre sensitiv end forventet på baggrund af tidligere undersøgelser, hvilket understreger, at denne prøve ikke har adækvat validitet ved diagnostik af AD i tidlig fase.

Afhandlingens delprojekter har således dokumenteret god kriterievaliditet for en række undersøgelsesmetoder til brug ved undersøgelse af demens i tidlig fase, hvoraf nogle ikke har været undersøgt eller anvendt tidligere i Danmark. I tillæg til de eksisterende undersøgelser på dette område er afhandlingen således et vigtigt supplement. For at forbedre og udvikle

undersøgelsesmetoder ved diagnostik af AD og andre demenssygdomme vil det dog fortsat være af stor vigtighed at undersøge og dokumentere validiteten af kognitive undersøgelsesmetoder.

5.6 Implikationer

Afhandlingen har en række væsentlige kliniske implikationer. For forståelsen af de tidligste kognitive forstyrrelser, dvs. hos patienter med ”prodrom AD”/præklinisk demens, har den bidraget til den kliniske karakteristik af denne patientgruppe. Specielt er det blevet dokumenteret, at der i denne patientgruppe kan forekomme reducerede præstationer på test med semantisk indhold samt nedsat indsigt for amnesi. Undersøgelsen af semantiske forstyrrelser ved AD har yderligere medvirket til en øget forståelse af hyppigheden af semantiske svigt ved AD i tidlig fase. Desuden dokumenterer undersøgelsen, at selv korte test med semantisk indhold er sensitive ved AD i tidlig fase. Afhandlingens delprojekt om anosognosi er en af de første undersøgelser af forekomsten af anosognosi hos MCI-patienter. Den viste, at nedsat indsigt også er hyppig hos patienter med amnestisk MCI, hvilket understreger vigtigheden af at undersøge for nedsat indsigt. Desuden har resultaterne vist, at subjektive hukommelsesproblemer langt fra altid er til stede hos patienter med kognitive symptomer, som kommer til undersøgelse for demens. Dette understreger vigtigheden af at indhente oplysninger fra pårørende eller andre informanter. Afhandlingen viste også, at bestemte frontale cerebrale regioner har væsentligt indflydelse på tilstedeværelsen af anosognosi. Det har betydning for forståelsen af symptomets opståen, men den antydede præcise lokalisation må afvente yderligere undersøgelser. Endelig har afhandlingen vist god kriterievaliditet for en række undersøgelsesmetoder, hvoraf nogle ikke har været undersøgt eller anvendt tidligere i Danmark. Særligt viste et af delprojekterne god diskriminativ validitet for to test til undersøgelse af episodisk hukommelse. Afhandlingen har således medvirket til at forbedre diagnosticeringsmulighederne (særligt i Danmark) og øge forståelsen af en række af de hyppige kognitive defekter ved AD i tidlig fase.

5.7 Perspektiver for fremtidig forskning

På baggrund af afhandlingens resultater vil et væsentligt aspekt for fremtidig forskning i MCI/”prodrom AD” være at vurdere, om mål for semantisk hukommelse og nedsat indsigt for kognitive symptomer er markører for udvikling af demens og/eller om sådanne mål vil kunne øge den prognostiske værdi af neuropsykologiske test. Sådanne perspektiver vil bedst kunne undersøges i store populationsundersøgelser (af initialt raske) eller i multicenter-undersøgelser gennemført i

demens-og hukommelsesklinikker. Yderligere medfører den i afhandlingen påviste signifikante sammenhæng mellem rCBF i specifikke frontale regioner og nedsat sygdomsindsigt, at det vil være relevant at studere anatomiske korrelater til nedsat sygdomsindsigt hos AD patienter yderligere med mere præcise billeddiagnostiske metoder (funktionel MR/Positron emissionstomografi). Fremtidig forskning bør desuden ideelt set fokusere mere på undersøgelse af validiteten af neuropsykologiske test til demensudredning. I Danmark vil sådanne undersøgelser være et væsentligt bidrag til at øge gyldigheden af den neuropsykologiske undersøgelsesmetode ved demensdiagnostik.

6 Konklusion

Alzheimers sygdom er en hyppigt forekommende neurodegenerativ sygdom hovedsageligt karakteriseret ved reduktion af kognitive færdigheder, særligt svigt i episodisk hukommelse. Denne amnesi er observerbar flere år før diagnosen demens kan stilles. Afhandlingen dokumenterede, at svigt i semantisk hukommelse også er hyppige ved AD i tidlig fase, og at denne reduktion kan påvises selv hos patienter med ”amnestisk MCI”. Størstedelen af AD patienter har nedsat indsigt i deres hukommelsessvigt, og anosognosi er også hyppigt forekommende hos ”amnestiske MCI” patienter. Afhandlingen viste, at der er sammenhæng mellem adfærdssymptomer og anosognosi, mens der ikke er signifikant korrelation mellem eksekutive dysfunktioner og reduceret indsigt i symptomer. Endvidere fandt vi, at rCBF i specifikke områder i højre hemisfære synes at have signifikant indflydelse på graden af anosognosi. Projektet dokumenterede yderligere validiteten af en række neuropsykologiske undersøgelsesmetoder, som kan anvendes ved udredning for demens i tidlig fase. Specielt viste afhandlingen god diskriminativ validitet for to hukommelsestest til undersøgelse af reduktion i episodisk hukommelse. Kognitive defekter i de tidlige faser af AD er således karakteriseret af defekter i flere kognitive domæner, og denne globale reduktion kan også genfindes i let grad hos patienter med MCI, som progredierer eller kan forventes at progrediere til AD.

7 Referencer

- Albert, M.S., Moss, M.B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 631-639.
- Albert, S.M., Michaels, K., Padilla, M., Pelton, G., Bell, K., Marder, K., Stern, Y., & Devanand, D.P. (1999). Functional significance of mild cognitive impairment in elderly patients without a dementia diagnosis. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 7(3), 213-220.
- Allain, H., Bentué-Ferrer, D., Zekri, O., Schück, S., Lebreton, S., & Reymann, J.M. (1998). Experimental and clinical methods in the development of anti-Alzheimer drugs. *Fundamental Clinical Pharmacology*, 12, 13-29.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington: American Psychiatric Association.
- American Psychological Association (1998). Guidelines for the evaluation of dementia and age-related cognitive decline. *Am Psychol*, 53(12), 1298-1303.
- Andersen, K., Lolk, A., Nielsen, H., Andersen, J., Olsen, C., & Kragh Sorensen, P. (1997). Prevalence of very mild to severe dementia in Denmark. *Acta Neurologica Scandinavica*, 96, 82-87.
- Arnaiz, E. & Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol.Scand.Suppl*, 179, 34-41.
- Bäckman, L. & Herlitz, A. (1996). Knowledge and memory in Alzheimer's disease: a relationship that exists. In R.G.Morris (Ed.), *The cognitive neuropsychology of Alzheimer-type dementia* Oxford: Oxford University Press.
- Backman, L., Jones, S., Berger, A.K., Laukka, E.J., & Small, B.J. (2004). Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *J.Intern.Med.*, 256(3), 195-204.
- Baddeley, A., Logie, R., Bressi, S., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A, Human Experimental Psychology*, 38, 603-618.
- Baddeley, A.D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*, 114, 2521-2542.
- Becker, J.T., Huff, F.J., Nebes, R.D., Holland, A., & Boller, F. (1988). Neuropsychological function in Alzheimer's disease. Pattern of impairment and rates of progression. *Archives of Neurology*, 45, 263-268.
- Benke, T. (1993). Two forms of apraxia in Alzheimer's disease. *Cortex*, 29, 715-725.
- Benton, A.L., de Hamsher, K., Varney, N.R., & Spreen, O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. New York: Oxford University Press.

- Berent,S., Giordani,B., Foster,N., Minoshima,S., Lajiness,O.-R., Koeppe,R., & Kuhl,D.E. (1999). Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatric Research*, 33, 7-16.
- Bird,M. & Luszcz,M. (1991). Encoding specificity, depth of processing, and cued recall in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 508-520.
- Blackwell,A.D., Sahakian,B.J., Vesey,R., Semple,J.M., Robbins,T.W., & Hodges,J.R. (2004). Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.*, 17(1-2), 42-48.
- Bondi,M.W., Monsch,A.U., Galasko,D., & Butters,N. (1994). Preclinical cognitive markers of dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 8, 374-384.
- Bozoki,A., Giordani,B., Heidebrink,J.L., Berent,S., & Foster,N.L. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, 58(3), 411-416.
- Brown,L.B. & Storandt,M. (2000). Sensitivity of Category Cued Recall to Very Mild Dementia of the Alzheimer Type. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 529-534.
- Buschke,H., Sliwinski,M.J., Kuslansky,G., & Lipton,R.B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48, 989-997.
- Busse,A., Bischkopf,J., Riedel-Heller,S.G., & Angermeyer,M.C. (2003). Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychol Med.*, 33(6), 1029-1038.
- Butters,N., Granholm,E., Salmon,D.P., Grant,I., & Wolfe,J. (1987). Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 479-497.
- Caccappolo-Van Vliet,E., Manly,J., Ming-Xin,T., Marder,K., Bell,K., & Stern,Y. (2003). The neuropsychological profiles of mild Alzheimer's disease and questionable dementia as compared to age-related cognitive decline. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 720-732.
- Caine,D. & Hodges,J.R. (2001). Heterogeneity of semantic and visuospatial deficits in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 15(2), 155-164.
- Cappa,S.F., Binetti,G., Pezzini,A., Padovani,A., Rozzini,L., & Trabucchi,M. (1998). Object and action naming in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 50, 351-355.
- Cerhan,J.H., Ivnik,R.J., Smith,G.E., Tangalos,E.G., Petersen,R.C., & Boeve,B.F. (2002). Diagnostic utility of Letter Fluency, Category fluency, and Fluency Difference Scores in Alzheimer's Disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(1), 35-42.
- Chan,A.S., Butters,N., Salmon,D.P., & Johnson,S.A. (1995). Comparison of the semantic networks in patients with dementia and amnesia. *Neuropsychology*, 9, 177-186.

- Chan,D., Janssen,J.C., Whitwell,J.L., Watt,H.C., Jenkins,R., Frost,C., Rossor,M.N., & Fox,N.C. (2003). Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: longitudinal MRI study. *Lancet*, 362(9390), 1121-1122.
- Chen,P., Ratcliff,G., Belle,S.H., Cauley,J.A., DeKosky,S.T., & Ganguli,M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, 58(9), 853-858.
- Chen,S.T., Sultzer,D.L., Hinkin,C.H., Mahler,M.E., & Cummings,J.L. (1998). Executive Dysfunction in Alzheimer's Disease: Association with Neuropsychiatric Symptoms and Functional Impairment. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10, 426-432.
- Chertkow,H. & Bub,D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure? *Brain*, 113, 397-417.
- Clare,L., Wilson,B.A.C.G., Roth,I., & Hodges,J.R. (2002). Assessing awareness in early-stage Alzheimer's disease: Development and piloting of the Memory Awareness Rating Scale. *Neuropsychological Rehabilitation*, 12(4), 341-362.
- Collie,A., Maruff,P., & Currie,J. (2002). Behavioral characterization of mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(6), 720-733.
- Convit,A., de Asis,J., de Leon,M.J., Tarshish,C.Y., De Santi,S., & Rusinek,H. (2000). Atrophy of the medial occipitotemporal, inferior, and middle temporal gyri in non-demented elderly predict decline to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 21(1), 19-26.
- Correa,D.D., Graves,R.E., & Costa,L. (1996). Awareness of memory deficit in Alzheimer's disease patients and memory-impaired older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 3(3), 215-228.
- Craik,F.I.M. & Lockhart,R.S. (1972). Levels of processing: a framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11, 671-684.
- Crook,T., Bartus,R.T., Ferris,S.H., Whitehouse,P., & et al. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: Report of a National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2, 261-276.
- Cummings,J.L. (2000). Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiology of Aging*, 21(6), 845-861.
- Cummings,J.L., Mega,M., Gray,K., Rosenberg Thompson,S., Carusi,D.A., & Gornbein,J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- Dalla Barba,G., Parlato,V., Iavarone,A., & Boller,F. (1995). Anosognosia, intrusions and 'frontal' functions in Alzheimer's disease and depression. *Neuropsychologia*, 33, 247-259.
- Daly,E., Zaitchik,D., Copeland,M., Schmahmann,J., Gunther,J., & Albert,M. (2000). Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Archives of Neurology*, 57(5), 675-680.

- Damasio,A.R. (1994). *Descartes' error. Emotion, reason and the human brain*. New York: Putnam.
- DeBettignies,B.H., Mahurin,R.K., & Pirozzolo,F.J. (1990). Insight for impairment in independent living skills in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 355-363.
- Delacourte,A., David,J.P., Sergeant,N., Buee,L., Wattez,A., Vermersch,P., Ghozali,F., Fallet Bianco,C., Pasquier,F., Lebert,F., Petit,H., & Di Menza,C. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52, 1158-1165.
- Delis,D.C., Massman,P.J., Butters,N., & Salmon,D.P. (1991). Profiles of Demented and Amnesic Patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the Assesment of Memory Disorders. *Psychological Assesment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 3(1), 19-26.
- Derouesne,C., Thibault,S., Lagha Pierucci,S., Baudouin Madec,V., Ancri,D., & Lacomblez,L. (1999). Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(12), 1019-1030.
- Devanand,D.P., Michaels Marston,K.S., Liu,X., Pelton,G.H., Padilla,M., Marder,K., Bell,K., Stern,Y., & Mayeux,R. (2000). Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 157(9), 1399-1405.
- Dick,M.B., Kean,M.L., & Sands,D. (1989). Memory for internally generated words in Alzheimer-type dementia: breakdown in encoding and semantic memory. *Brain and Cognition*, 9, 88-108.
- Dubois,B. (2000). "Prodromal Alzheimer's disease": a more useful concept than mild cognitive impairment? *Current Opinion in Neurology*, 13, 367-369.
- Eberling,J.L., Reed,B.R., Baker,M.G., & Jagust,W.J. (1993). Cognitive correlates of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 50, 761-766.
- Elias,M.F., Beiser,A., Wolf,P.A., Au,R., White,R.F., & D'Agostino,R.B. (2000). The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of Neurology*, 57(6), 808-813.
- Estevez-Gonzalez,A., Garcia-Sanchez,C., Boltes,A., Otermin,P., Pascual-Sedano,B., Gironell,A., & Kulisevsky,J. (2004). Semantic knowledge of famous people in mild cognitive impairment and progression to Alzheimer's disease. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.*, 17(3), 188-195.
- Fabrigoule,C., Rouch,I., Taberly,A., Letenneur,L., Commenges,D., Mazaux,J.M., Orgogozo,J.M., & Dartigues,J.F. (1998). Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain*, 121, 135-141.
- Feher,E.P., Larrabee,G.J., Sudilovsky,A., & Crook,T.H. (1994). Memory self-report in Alzheimer's disease and in age-associated memory impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 7, 58-65.
- Fisher,N.J., Rourke,B.P., Bieliauskas,L., Giordani,B., Berent,S., & Foster,N.L. (1996). Neuropsychological subgroups of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 349-370.

- Flicker,C., Ferris,S.H., & Reisberg,B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006-1009.
- Forstl,H., Hentschel,F., Sattel,H., Geiger Kabisch,C., Besthorn,C., Czech,C., Monning,U., & Beyreuther,K. (1995). Age-associated memory impairment and early Alzheimer's disease. Only time will tell the difference. *Arzneimittelforschung*, 45, 394-397.
- Fowler,K.S., Saling,M.M., Conway,E.L., Semple,J.M., & Louis,W.J. (2002). Paired associate performance in the early detection of DAT. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(1), 58-71.
- Fox,N.C., Kennedy,A.M., Harvey,R.J., Lantos,P.L., Roques,P.K., Collinge,J., Hardy,J., Hutton,M., Stevens,J.M., Warrington,E.K., & Rossor,M.N. (1997). Clinicopathological features of familial Alzheimer's disease associated with the M139V mutation in the presenilin 1 gene. Pedigree but not mutation specific age at onset provides evidence for a further genetic factor. *Brain*, 120, 491-501.
- Fox,N.C., Warrington,E.K., Seiffer,A.L., Agnew,S.K., & Rossor,M.N. (1998). Presymptomatic Cognitive Deficits in Individuals at Risk of Familial Alzheimer's Disease: A Longitudinal Prospective Study. *Brain*, 121, 1631-1639.
- Fuld,P.A., Masur,D.M., Blau,A.D., Crystal,H., & Aronson,M.K. (1990). Object-memory evaluation for prospective detection of dementia in normal functioning elderly: predictive and normative data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 520-528.
- Galasko,D., Hansen,L.A., Katzman,R., Wiederholt,W., Masliah,E., Terry,R., Hill,L.R., Lessin,P., & Thal,L.J. (1994). Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Archives of Neurology*, 51(9), 888-895.
- Grady,C.L., Haxby,J.V., Horwitz,B., Sundaram,M., Berg,G., Schapiro,M., Friedland,R.P., & Rapoport,S.I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 576-596.
- Greene,J.D., Baddeley,A.D., & Hodges,J.R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*, 34, 537-551.
- Grober,E., Buschke,H., Crystal,H., Bang,S., & Dresner,R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38, 900-903.
- Grober,E., Buschke,H., Kawas,C., & Fuld,P.A. (1985). Impaired ranking of semantic attributes in dementia. *Brain and Language*, 26, 276-286.
- Hanninen,T., Hallikainen,M., Koivisto,K., Partanen,K., Laakso,M.P., Riekkinen,P.J., Sr., & Soininen,H. (1997). Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. *Neurology*, 48(1), 148-153.
- Harwood,D.G., Sultzer,D.L., & Wheatley,M.A. (2000). Impaired Insight in Alzheimers' Disease: Association with Cognitive Deficits, Psychiatric Symptoms, and Behavioral Disturbances. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 13, 83-88.

- Henderson, V.W., Buckwalter, J.G., Sobel, E., Freed, D.M., & Diz, M.M. (1992). The agraphia of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42, 777-784.
- Herlitz, A., Adolfsson, R., Backman, L., & Nilsson, L.G. (1991). Cue utilization following different forms of encoding in mildly, moderately, and severely demented patients with Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 15, 119-130.
- Herlitz, A., Hill, R.D., Fratiglioni, L., & Bäckman, L. (1995). Episodic memory and visuospatial ability in detecting and staging dementia in a community-based sample of very old adults. *J.Gerontol.A.Biol.Sci.Med.Sci.*, 50, M107-13.
- Herlitz, A. & Viitanen, M. (1991). Semantic organization and verbal episodic memory in patients with mild and moderate Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 559-574.
- Hodges, J.R. & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, 33, 441-459.
- Hodges, J.R., Salmon, D.P., & Butters, N. (1991). The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain*, 114, 1547-1558.
- Hodges, J.R., Salmon, D.P., & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, 30, 301-314.
- Hodges, J.R., Salmon, D.P., & Butters, N. (1993). Recognition and naming of famous faces in Alzheimer's disease: a cognitive analysis. *Neuropsychologia*, 31, 775-788.
- Hogh, P., Waldemar, G., Knudsen, G.M., Bruhn, P., Mortensen, H., Wildschiodtz, G., Bech, R.A., Juhler, M., & Paulson, O.B. (1999). A multidisciplinary memory clinic in a neurological setting: diagnostic evaluation of 400 consecutive patients. *European Journal of Neurology*, 6(3), 279-288.
- Howieson, D.B., Dame, A., Camicioli, R., Sexton, G., Payami, H., & Kaye, J.A. (1997). Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45, 584-589.
- Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., Coben, L.A., & Martin, R.L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 566-572.
- Jacobs, D., Brandt, J., Salmon, D. P., Heindel, W. C., Troster, A. I., and Butters, N. Figural Intrusion Errors in Dementia of Mild and Moderate Severity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 13, 71. 1991 (abstract).
- Jacobs, D.M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K.L., & Stern, Y. (1995). Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, 45, 957-962.
- Jorm, A.F. (1985). Subtypes of Alzheimer's dementia: a conceptual analysis and critical review. *Psychological Medicine*, 15, 543-553.

- Jungwirth,S., Fischer,P., Weissgram,S., Kirchmeyr,W., Bauer,P., & Tragl,K.H. (2004). Subjective memory complaints and objective memory impairment in the Vienna-Transdanube aging community. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(2), 263-268.
- Kalbe,E., Salmon,E., Perani,D., Holthoff,V., Sorbi,S., Elsner,A., Weisenbach,S., Brand,M., Lenz,O., Kessler,J., Luedecke,S., Ortelli,P., & Herholz,K. (2005). Anosognosia in Very Mild Alzheimer's Disease but Not in Mild Cognitive Impairment. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.*, 19(5-6), 349-356.
- Kertesz,A. (1998). The quantification of behavior in frontotemporal dementia. In A.Kertesz & D.G.Munoz (Eds.), *Pick's disease and Pick complex* (pp. 47-67). New York: Wiley.
- Knopman,D.S. & Ryberg,S. (1989). A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 46, 141-145.
- Kopelman,M.D. (1992). Storage, forgetting, and retrieval in the anterograde and retrograde amnesia of Alzheimer dementia. In L.Bäckman (Ed.), *Memory functioning in dementia* (pp. 45-71). Amsterdam: Elsevier.
- Kopelman,M.D., Stanhope,N., & Guinan,E. (1998). Subjective memory evaluations in patients with focal frontal, diencephalic, and temporal lobe lesion. *Cortex*, 34, 191-207.
- Kral,V. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can.Med.Assoc.J.*, 86, 257-260.
- Kuriansky,J.B., Gurland,B.J., & Fleiss,J.L. (1976). The assessment of self-care capacity in geriatric psychiatric patients by objective and subjective methods. *J.Clin.Psychol.*, 32(1), 95-102.
- Kurz,A., Riemenschneider,M., Drzezga,A., & Lautenschlager,N. (2002). The role of biological markers in the early and differential diagnosis of Alzheimer's disease. *J.Neural Transm.Suppl.*(62), 127-133.
- LaRue,A. & Jarvik,L.F. (1980). Reflections of Biological Changes in the Psychological Performance of the Aged. *Age*, 3, 29-32.
- Lawrence,A.D. & Sahakian,B.J. (1995). Alzheimer disease, attention, and the cholinergic system. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 9 Suppl 2, 43-49.
- Linn,R.T., Wolf,P.A., Bachman,D.L., Knoefel,J.E., Cobb,J.L., Belanger,A.J., Kaplan,E.F., & D'Agostino,R.B. (1995). The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13- year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology*, 52, 485-490.
- Lipinska,B., Bäckman,L., Mantyla,T., & Viitanen,M. (1994). Effectiveness of self-generated cues in early Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 809-819.
- Lobo,A., Launer,L.J., Fratiglioni,L., Andersen,K., Di Carlo,A., Breteler,M.M., Copeland,J.R., Dartigues,J.F., Jagger,C., Martinez Lage,J., Soininen,H., & Hofman,A. (2000). Prevalence 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), S4-9.

- Lopez,O.L., Becker,J.T., Somsak,D., Dew,M.A., & DeKosky,S.T. (1994). Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *European Neurology*, 34, 277-282.
- Mangone,C.A., Hier,D.B., Gorelick,P.B., Ganellen,R.J., Langenberg,P., Boarman,R., & Dollear,W.C. (1991). Impaired insight in Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 4, 189-193.
- Markova,I.S. & Berrios,G.E. (2001). The 'object' of insight assessment: relationship to insight 'structure'. *Psychopathology*, 34(5), 245-252.
- Marshall,G.A., Kaufer,D.I., Lopez,O.L., Rao,G.R., Hamilton,R.L., & DeKosky,S.T. (2004). Right subiculum amyloid plaque density correlates with anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(10), 1396-1400.
- Martin,A. (1992). Semantic knowledge in patients with Alzheimer's disease: Evidence for degraded representations. In L.Bäckman (Ed.), *Memory functioning in dementia* Amsterdam: Elsevier.
- Martin,A., Brouwers,P., Lalonde,F., Cox,C., Teleska,P., Fedio,P., Foster,N.L., & Chase,T.N. (1986). Towards a behavioral typology of Alzheimer's patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 594-610.
- Martin,A. & Fedio,P. (1983). Word Production and Comprehension in Alzheimer's Disease: The Breakdown of Semantic Knowledge. *Brain and Language*, 19, 124-141.
- Masur,D.M., Fuld,P.A., Blau,A.D., Crystal,H., & Aronson,M.K. (1990). Predicting development of dementia in the elderly with the Selective Reminding Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 529-538.
- Masur,D.M., Sliwinski,M., Lipton,R.B., Blau,A.D., & Crystal,H.A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44, 1427-1432.
- McGlynn,S.M. & Schacter,D.L. (1989). Unawareness of deficits in neuropsychological syndromes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 143-205.
- 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, 939-944.
- Mendez,M.F., Mendez,M.A., Martin,R., Smyth,K.A., & Whitehouse,P.J. (1990). Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology*, 40, 439-443.
- Michon,A., Deweer,B., Pillon,B., Agid,Y., & Dubois,B. (1994). Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 805-809.
- Migliorelli,R., Teson,A., Sabe,L., Petracca,G., Petracchi,M., Leiguarda,R., & Starkstein,S.E. (1995). Anosognosia in Alzheimer's disease: a study of associated factors. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 7, 338-344.

- Monsch,A.U., Bondi,M.W., Butters,N., Salmon,D.P., Katzman,R., & Thal,L.J. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 49, 1253-1258.
- Morris,J.C., Storandt,M., Miller,J.P., McKeel,D.W., Price,J.L., Rubin,E.H., & Berg,L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58(3), 397-405.
- Morris,R.G. (1996). A Cognitive Neuropsychology of Alzheimer-type Dementia. In R.G.Morris (Ed.), *The cognitive neuropsychology of Alzheimer-type dementia* (pp. 3-10). Oxford: Oxford University Press.
- Moss,M.B., Albert,M.S., Butters,N., & Payne,M. (1986). Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Archives of Neurology*, 43, 239-246.
- Murdoch,B.E., Chenery,H.J., Wilks,V., & Boyle,R.S. (1987). Language disorders in dementia of the Alzheimer type. *Brain and Language*, 31, 122-137.
- Nebes,R.D. (1989). Semantic memory in Alzheimer's disease. *Psychological Bulletin*, 106, 377-394.
- Nebes,R.D. (1992). Cognitive Dysfunction in Alzheimer's Disease. In F.I.Craik & T.A.Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Nebes,R.D. & Brady,C.B. (1990). Preserved Organisation of Semantic Attributes in Alzheimer's Disease. *Psychology and Aging*, 5(4), 574-579.
- Nelson,H.E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12, 313-324.
- Nielsen,H., Lolk,A., Andersen,K., Andersen,J., & Kragh-Sorensen,P. (1999). Characteristics of elderly who develop Alzheimer's disease during the next two years-a neuropsychological study using CAMCOG. The Odense Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(11), 957-963.
- Ober,B.A., Dronkers,N.F., Koss,E., Delis,D.C., & Friedland,R.P. (1986). Retrieval from semantic memory in Alzheimer-type dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 75-92.
- Ott,B.R., Lafleche,G., Whelihan,W.M., Buongiorno,G.W., Albert,M.S., & Fogel,B.S. (1996a). Impaired awareness of deficits in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 10, 68-76.
- Ott,B.R., Noto,R.B., & Fogel,B.S. (1996b). Apathy and loss of insight in Alzheimer's disease: a SPECT imaging study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 8, 41-46.
- Overall,J.E. & Gorham,D.R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10, 799-812.

- Palmer,K., Backman,L., Winblad,B., & Fratiglioni,L. (2003a). Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population based cohort study. *BMJ*, 326(7383), 245.
- Palmer,K., Fratiglioni,L., & Winblad,B. (2003b). What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. *Acta Neurol.Scand.Suppl*, 179, 14-20.
- Perry,R.J. & Hodges,J.R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122, 383-404.
- Perry,R.J. & Hodges,J.R. (2000a). Fate of patients with questionable (very mild) Alzheimer's disease: longitudinal profiles of individual subjects' decline. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11(6), 342-349.
- Perry,R.J. & Hodges,J.R. (2000b). Relationship Between Functional and Neuropsychological performance in Early Alzheimer's Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 14, 1-10.
- Petersen,R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J.Intern.Med.*, 256(3), 183-194.
- Petersen,R.C., Doody,R., Kurz,A., Mohs,R.C., Morris,J.C., Rabins,P.V., Ritchie,K., Rossor,M., Thal,L., & Winblad,B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Petersen,R.C., Smith,G.E., Ivnik,R.J., Kokmen,E., & Tangalos,E.G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, 44, 867-872.
- Petersen,R.C., Smith,G.E., Waring,S.C., Ivnik,R.J., Kokmen,E., & Tangalos,E.G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9 Suppl 1, 65-69.
- 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, 303-308.
- Price,B.H., Gurvit,H., Weintraub,S., Geula,C., Leimkuhler,E., & Mesulam,M. (1993). Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 50, 931-937.
- Qizilbash,N. (2003). Evidence-based Diagnosis. In N.Qizilbash, L.S.Schneider, Chui H., P.Tariot, H.Brody, J.Kaye, & T.Erkinjuntti (Eds.), *Evidence-based Dementia Practice* (pp. 18-25). Oxford: Blackwell Publishing.
- Reed,B.R., Jagust,W.J., & Coulter,L. (1993). Anosognosia in Alzheimer's disease: relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 231-244.
- Regard,M., Strauss,E., & Knapp,P. (1982). Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills*, 55, 839-844.
- Reisberg,B., Ferris,S.H., de Leon,M.J., & Crook,T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.

- Reitan,R.M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Ritchie,K., Artero,S., & Touchon,J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, 56(1), 37-42.
- Robinson-Whelen,S. & Storandt,M. (1992). Immediate and delayed prose recall among normal and demented adults. *Archives of Neurology*, 49, 32-34.
- Rocchi,A., Pellegrini,S., Siciliano,G., & Murri,L. (2003). Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Research Bulletin*, 61(1), 1-24.
- Rosen,W.G., Mohs,R.C., & Davis,K.L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1356-1364.
- Rouleau,I., Salmon,D.P., & Butters,N. (1996). Longitudinal analysis of clock drawing in Alzheimer's disease patients. *Brain and Cognition*, 31, 17-34.
- Rouleau,I., Salmon,D.P., Butters,N., Kennedy,C., & McGuire,K. (1992). Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain and Cognition*, 18, 70-87.
- Royall,D.R., Mahurin,R.K., & Gray,K.F. (1992). Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40, 1221-1226.
- Rubin,E.H., Storandt,M., Miller,J.P., Kinschurf,D.A., Grant,E.A., Morris,J.C., & Berg,L. (1998). A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Archives of Neurology*, 55(3), 395-401.
- Rymer,S., Salloway,S., Norton,L., Malloy,P., Correia,S., & Monast,D. (2002). Impaired awareness, behavior disturbance, and caregiver burden in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 16(4), 248-253.
- Saxton,J., Lopez,O.L., Ratcliff,G., Dulberg,C., Fried,L.P., Carlson,M.C., Newman,A.B., & Kuller,L. (2004). Preclinical Alzheimer disease: neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology*, 63(12), 2341-2347.
- Scheltens,P. & Korf,E.S. (2000). Contribution of neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Current Opinion in Neurology*, 13(4), 391-396.
- Seltzer,B., Vasterling,J.J., Mathias,C.W., & Brennan,A. (2001). Clinical and neuropsychological correlates of impaired awareness of deficits in Alzheimer disease and Parkinson disease: a comparative study. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14(2), 122-129.
- Sevush,S. & Leve,N. (1993). Denial of memory deficit in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 150, 748-751.
- Shimamura,A.P. & Squire,L.R. (1986). Memory and metamemory: a study of the feeling-of-knowing phenomenon in amnesic patients. *Journal of Experimental Psychology: Learning,Memory,and Cognition*, 12, 452-460.

- Sjogren,M., Andreasen,N., & Blennow,K. (2003). Advances in the detection of Alzheimer's disease-use of cerebrospinal fluid biomarkers. *Clin.Chim.Acta*, 332(1-2), 1-10.
- Small,B.J., Fratiglioni,L., Viitanen,M., Winblad,B., & Backman,L. (2000). The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three- and 6-year follow-up of a population-based sample. *Archives of Neurology*, 57(6), 839-844.
- Small,B.J., Herlitz,A., Fratiglioni,L., Almkvist,O., & Backman,L. (1997). Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology*, 11, 413-420.
- Small,G.W., La Rue,A., Komo,S., Kaplan,A., & Mandelkern,M.A. (1995). Predictors of cognitive change in middle-aged and older adults with memory loss. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1757-1764.
- Snowdon,D.A., Kemper,S.J., Mortimer,J.A., Greiner,L.H., Wekstein,D.R., & Markesbery,W.R. (1996). Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *JAMA*, 275(7), 528-532.
- Spaan,P.E., Raaijmakers,J.G., & Jonker,C. (2003). Alzheimer's disease versus normal ageing: a review of the efficiency of clinical and experimental memory measures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(2), 216-233.
- Sprengelmeyer,R., Young,A.W., Calder,A.J., Karnat,A., Lange,H., Homberg,V., Perrett,D.I., & Rowland,D. (1996). Loss of disgust. Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain*, 119, 1647-1665.
- Squire,L.R. & Zouounis,J.A. (1988). Self-ratings of memory dysfunction: different findings in depression and amnesia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 727-738.
- Starkstein,S.E., Chemerinski,E., Sabe,L., Kuzis,G., Petracca,G., Teson,A., & Leiguarda,R. (1997a). prospective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, 171, 47-52.
- Starkstein,S.E., Sabe,L., Chemerinski,E., Jason,L., & Leiguarda,R. (1996). Two domains of anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 61, 485-490.
- Starkstein,S.E., Sabe,L., Cuerva,A.G., Kuzis,G., & Leiguarda,R. (1997b). Anosognosia and procedural learning in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 10, 96-101.
- Starkstein,S.E., Vazquez,S., Migliorelli,R., Teson,A., Sabe,L., & Leiguarda,R. (1995). A single-photon emission computed tomographic study of anosognosia in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 52, 415-420.
- Storandt,M., Botwinick,J., Danziger,W.L., Berg,L., & Hughes,C.P. (1984). Psychometric differentiation of mild senile dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 41, 497-499.
- Stroop,J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.

- Stuss,D.T. & Benson,D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.
- Tabert,M.H., Albert,S.M., Borukhova-Milov,L., Camacho,Y., Pelton,G., Liu,X., Stern,Y., & Devanand,D.P. (2002). Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology*, 58(5), 758-764.
- Thompson,S.A., Graham,K.S., Patterson,K., Sahakian,B.J., & Hodges,J.R. (2002). Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology*, 16(3), 344-358.
- Tierney,M.C., Szalai,J.P., Snow,W.G., Fisher,R.H., Nores,A., Nadon,G., Dunn,E., & St.George Hyslop,P.H. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, 46, 661-665.
- Tounsi,H., Deweer,B., Ergis,A.M., van der Linden,M., Pillon,B., Michon,A., & Dubois,B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13, 38-46.
- Travniczek Marterer,A., Danielczyk,W., Simanyi,M., & Fischer,P. (1993). Ideomotor apraxia in Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 88, 1-4.
- Tröster,A.I., Butters,N., Salmon,D.P., Cullum,C.M., Jacobs,D., Brandt,J., & White,R.F. (1993). The diagnostic utility of savings scores: differentiating Alzheimer's and Huntington's diseases with the logical memory and visual reproduction tests. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 773-788.
- Tulving,E. & Thomson,D.M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*, 80, 352-373.
- Tuokko,H., Vernon Wilkinson,R., Weir,J., & Beattie,B.L. (1991). Cued recall and early identification of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 871-879.
- Van Hoesen,G.W. & Solodkin,A. (1994). Cellular and Systems Neuroanatomical Changes in Alzheimer's Disease. *Annals New York Academy of Sciences*, 747, 12-35.
- Vasterling,J.J., Seltzer,B., Carpenter,B.D., & Thompson,K.A. (1997). Unawareness of social interaction and emotional control deficits in Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 4(4), 280-289.
- Vasterling,J.J., Seltzer,B., Foss,J.W., & Vanderbrook,V. (1995). Unawareness of Deficit in Alzheimer's Disease: Domain-Specific Differences and Disease Correlates. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 8(1), 26-32.
- Visser,P.J., Verhey,F.R., Ponds,R.W., & Jolles,J. (2001). Diagnosis of preclinical Alzheimer's disease in a clinical setting. *International Psychogeriatrics*, 13(4), 411-423.
- Visser,P.J., Verhey,F.R., Scheltens,P., Cruts,M., Ponds,R.W., Van Broeckhoven,C.L., & Jolles,J. (2002). Diagnostic accuracy of the Preclinical AD Scale (PAS) in cognitively mildly impaired subjects. *Journal of Neurology*, 249(3), 312-319.

Vogel,A. & Houmann,K.J. (1999). *Alzheimers sygdom og hukommelse - analyse og standardisering af "Kategorielt styret hukommelsestest"*. Københavns Universitet: specialeafhandling.

Vogel,A., Stokholm,J., Gade,A., Andersen,B.B., Hejl,A.M., & Waldemar,G. (2004). Awareness of deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: do MCI patients have impaired insight? *Dement.Geriatr.Cogn Disord.*, 17(3), 181-187.

Waldemar,G., Bruhn,P., Schmidt,E., Kristensen,M., Lassen,N.A., & Paulson,O.B. (1994). Cognitive profiles and regional cerebral blood flow patterns in dementia of the Alzheimer type. *European Journal of Neurology*, 1, 81-89.

Welsh,K., Butters,N., Hughes,J., Mohs,R., & Heyman,A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, 48, 278-281.

Welsh,K.A., Butters,N., Hughes,J.P., Mohs,R.C., & Heyman,A. (1992). Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 49, 448-452.

Wilson,B.A., Alderman,N., Burgess,P.W., Emslie,H., & Evans,J.J. (1996). *Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADs)*. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.

Appendix A

Anosognosi vurdering

(Bruce R. Reed, JCEN 15: 231-244, 1993)

1. *Fuld indsigt*: Spontan angivelse af eller parathed til at vedkende sig hukommelsesproblemer - med erkendelse af konsekvenserne heraf. Pt. angiver f.eks. at problemerne er udtryk for mere end almindelig aldersbetinget glemsomhed og/eller at de opleves som begrænsende eller frustrerende.
2. *Delvis indsigt*: Ustabil eller forbigående erkendelse af hukommelsesproblemerne –eller usikkerhed vedr. eksistensen heraf. Pt. vedkender sig f.eks. hukommelsesproblemer men erkender ikke konsekvensen heraf.
3. *Ingen indsigt*: Direkte adspurgt benægter pt. hukommelsesproblemer og han/hun kommer heller ikke med spontane bemærkninger, der tyder på en fornemmelse heraf. Åbenlyse tegn på svigt i hukommelsen (f.eks. under testningen) bliver modtaget med ligegyldighed, let undren eller forvirring.
4. *Benægter problemer*: Spørgsmål vedr. hukommelsen udløser kraftig benægtelsen af problemer eller vrede forsikringer om normal funktion. Forsøg på at anfægte denne oplevelse eller undersøge hukommelsen bliver ofte mødt med modstand og vrede.

Tilføjelser (AD-2000):

5. *Ikke relevant*: Pt. oplever ikke hukommelsesproblemer og testresultaterne tyder heller ikke herpå.
6. *Subjektive hukommelsesproblemer*: Pt. oplever hukommelsessvigt, men klarer sig helt upåfaldende i prøverne.
7. *Usikker vurdering*: Pt. klager over hukommelsesproblemer, men testresultater og klinik er usikker.

Appendix B – del I

Vurdering af hukommelse

+/- 1 en smule; +/- 2 noget; +/- 3 markant;

+/- 4 værre (eller bedre) end nogensinde tidligere

	<u>Værre</u>	<u>Uændret</u>	<u>Bedre</u>
1. Min hukommelse er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
2. Min evne til at lede i hukommelsen og huske navne er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
3. Jeg tror, at mine pårørendes og bekendtes vurdering af min hukommelse er, at den er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
4. Min evne til at fastholde det, som jeg har lært, i hukommelsen er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
5. Hvis jeg virkelig gør mig anstrengelse, er min evne til at huske ting	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
6. Tendensen til at erindringer er "lige på tungen", men uden at jeg kan få dem frem, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
7. Min evne til at huske navne og ansigter på dem, som jeg møder, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
8. Min evne til at vide, hvornår det jeg er opmærksom på, også forbliver i hukommelsen, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
9. Min evne til at huske det, der skete for mere end et år siden, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
10. Min evne til at huske det, jeg læser eller ser på fjernsyn, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
11. Min evne til at forstå, hvad andre forklarer mig, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
12. Min evne til at huske, hvad jeg var i gang med, hvis jeg har tænkt på noget andet i kort tid, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
13. Min evne til at være opmærksom på det, som foregår omkring mig, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
14. Hvis jeg om en måned blev bedt om at huske dette spørgeskema, så ville min erindring være	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
15. Min evne til at huske det, som skete for lang tid siden, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
16. Min evne til at huske det, som skete for nogle få minutter siden, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
17. Min evne til at følge, hvad folk siger, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
18. Min almindelige opmærksomhed på det, der sker omkring mig, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
19. Min evne til at huske det, der skete i min barndom, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4
20. Min evne til at svare, når folk stiller mig spørgsmål, er	- 4	- 3	- 2 - 1 0 + 1 + 2 + 3 + 4

Sammenlignet med for 5 år siden

Appendix B – del II

Vurdering af hukommelse

Pårørendeskema (mand)

+/- 1 en smule; +/- 2 noget; +/- 3 markant;

+/- 4 værre (eller bedre) end nogensinde tidligere

1. Hans hukommelse er

2. Hans evne til at lede i hukommelsen og huske navne er

3. Hans tror, at hans pårørendes og bekendtes vurdering af hans hukommelse er, at den er

4. Hans evne til at fastholde det, som han har lært, i hukommelsen er

5. Hvis han virkelig gør sig anstrengelse, er hans evne til at huske ting

6. Tendensen til at erindringer er "lige på tungen", men uden at han kan få dem frem, er

7. Hans evne til at huske navne og ansigter på dem, som han møder, er

8. Hans evne til at vide, hvornår det han er opmærksom på, også forbliver i hukommelsen, er

9. Hans evne til at huske det, der skete for mere end et år siden, er

10. Hans evne til at huske det, han læser eller ser på fjernsyn, er

11. Hans evne til at forstå, hvad andre forklarer ham, er

12. Hans evne til at huske, hvad han var i gang med, hvis han har tænkt på noget andet i kort tid, er

13. Hans evne til at være opmærksom på det, som foregår omkring ham, er

14. Hvis han om en måned blev bedt om at huske dette spørgeskema, så ville hans erindring være

15. Hans evne til at huske det, som skete for lang tid siden, er

16. Hans evne til at huske det, som skete for nogle få minutter siden, er

17. Hans evne til at følge, hvad folk siger, er

18. Hans almindelige opmærksomhed på det, der sker omkring ham, er

19. Hans evne til at huske det, der skete i hans barndom, er

20. Hans evne til at svare, når folk stiller ham spørgsmål, er

Sammenlignet med for 5 år siden

<u>Værre</u>	<u>Uændret</u>	<u>Bedre</u>
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4
- 4	- 3	- 2
- 1	0	+ 1
+ 2	+ 3	+ 4

Category Cued Recall in the diagnosis of very mild Alzheimer's disease

Running title: Category Cued Recall in Alzheimer's disease

Asmus Vogel^{a,b} *, Erik Lykke Mortensen^c, Anders Gade^{a,b}, and Gunhild Waldemar^a

^aMemory Disorders Research Unit, Neuroscience Centre, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Denmark.

^bDepartment of Psychology, University of Copenhagen, Denmark.

^cDepartment of Health Psychology, Institute of Public Health, University of Copenhagen, Denmark.

**Corresponding author:*

Asmus Vogel; Memory Disorders Research Unit, Rigshospitalet, Neuroscience Centre, 6131, 9 Blegdamsvej, 2100 Copenhagen, Denmark.

Tel: +45 3545 6247, Fax: + 45 3545 2446, E-mail: asmus.vogel@rh.hosp.dk

Acknowledgements

The authors thank the Danish 1991 Pharmacy Foundation and the Danish Health Insurance Fund for financial support to the research programs in the Memory Disorders Research Unit. Gunhild Waldemar holds a research professorship supported by the Danish Alzheimer Research Foundation.

Abstract

The objective was to assess the discriminative validity of the Category Cued Recall portion of the Double Memory Test as compared to the Alzheimer's Disease Assessment Scale memory test, which measures free recall. The validity of the tests was investigated in 35 consecutive patients with very mild Alzheimer's disease (AD) and in 28 matched control subjects. Both tests had high sensitivity (>88%) with high levels of specificity (>89%). The tests also had adequate positive and negative predictive values even for low prevalences of AD. In conclusion, Category Cued Recall can be used effectively in the diagnostic assessment of suspected AD. However, the discriminative validity of Category Cued Recall and the ADAS-cog memory test was equivalent. Thus, based on these results Category Cued Recall is not superior to tests with free recall such as the ADAS-cog memory test in diagnostic assessment for AD.

Keywords: Alzheimer's disease, Dementia, Category Cued Recall, Double Memory Test, Episodic memory, ADAS-cog

Introduction

Impairment in episodic memory is the predominant cognitive deficit in Alzheimer's disease (AD) (Almkvist, 1996; Welsh, Butters, Hughes, Mohs, & Heyman, 1991), and impairments in episodic memory can be found several years before a clinical diagnosis of AD can be established (Linn et al., 1995; Masur, Sliwinski, Lipton, Blau, & Crystal, 1994). Memory impairment is a requirement in the diagnostic criteria for AD (American Psychiatric Association, 1994; McKhann et al., 1984) and dementia (American Psychiatric Association, 1994). Thus, memory tests with high sensitivity are required if AD is to be diagnosed at an early stage, but memory tests must also have high specificity to avoid false positive diagnoses.

Episodic memory impairments in AD have been found on different types of memory measures. Delayed free recall is generally a sensitive measure of memory impairment in AD (Storandt, Botwinick, Danziger, Berg, & Hughes, 1984; Welsh et al., 1991; Welsh, Butters, Hughes, Mohs, & Heyman, 1992), but cued recall (Grober, Buschke, Crystal, Bang, & Dresner, 1988; Herlitz, Hill, Fratiglioni, & Bäckman, 1995) and recognition (Fox, Warrington, Seiffer, Agnew, & Rossor, 1998) have also been found to be impaired in mild AD.

The Category Cued Recall portion of the Double Memory Test (Buschke, Sliwinski, Kuslansky, & Lipton, 1997) is based on the principle of encoding specificity (Tulving & Thomson, 1973), which states that cues provided at encoding are most efficient in facilitating later retrieval. Buschke et al. (1997) suggested that patients with dementia have a specific impairment in abilities needed to benefit from encoding specificity. Some studies support this hypothesis. AD patients may benefit from self-generated cues (Lipinska, Bäckman, Mantyla, & Viitanen, 1994) or cues provided by the examiner (Herlitz & Viitanen, 1991), although not to the same degree as healthy elderly. The ability to benefit from cues decrease with increasing severity of dementia (Herlitz, Adolfsson, Backman, & Nilsson, 1991). Some studies have found that tests using semantic cues have good diagnostic

classification properties (Grober et al., 1988; Herlitz et al., 1995; Petersen, Smith, Ivnik, Kokmen, & Tangalos, 1994; Tounsi et al., 1999).

Category Cued Recall has been found to have high sensitivity and specificity in discriminating between healthy control subjects and patients with mild AD (Buschke et al., 1997). Further, Category Cued Recall had better discriminative validity than Item Cued Recall as well as Paired Associates and Logical Memory Test from the Wechsler Memory Scale Revised (Buschke et al., 1997). However, another study focusing on less demented AD patients did not find the Category Cued Recall better at discriminating AD patients from healthy subjects than “Logical Memory” from the Wechsler Memory Scale (Brown & Storandt, 2000). To our knowledge, these are the only two studies that have assessed the validity of Category Cued Recall.

The objective of this study was to investigate the performance of patients with very mild AD on the Category Cued Recall as compared to healthy control subjects. In addition, we wished to compare the discriminative validity of the Category Cued Recall with the memory test from the Alzheimer’s Disease Assessment Scale (ADAS-cog; (Rosen, Mohs, & Davis, 1984)), a commonly used memory test measuring free recall.

Methods

Subjects

In this study we included 35 patients with mild AD and 28 healthy controls. Patients were consecutively recruited from a prospective research program in the Copenhagen University Hospital Memory Clinic, which is an out patient clinic based in neurology.

The program included consecutively all newly referred patients, aged 60 years or above, with a score of 20 or higher on the Mini Mental State Examination (MMSE).

Since the purpose of this study was to assess the discriminative validity of the two tests in patients with very mild AD, only patients with an MMSE score of 23 or above were included. To match the patient

and the control groups on age and education, only individuals between 66 and 79 years of age were included. AD was defined from the NINCDS-ADRDA criteria for “possible” or “probable” AD (McKhann et al., 1984). All included patients with “possible” AD have at follow-up visits progressed to meet the criteria for “probable” AD. Progression to “probable” AD was defined as a decline in functional abilities combined with progression of episodic memory and decline in any other cognitive domain (attention, abstraction, language, visuoperception and visuoconstruction).

Exclusion criteria for this study were a history of schizophrenia, more than one episode of depression, abuse of alcohol and drugs, head trauma, or any severe concomitant disease, which was found disabling for the study program.

Patients had an comprehensive assessment program including neurological and physical examination, laboratory screening tests, electrocardiography, cranial magnetic resonance imaging (MRI), single photon emission computed tomography (SPECT), psychiatric evaluation, a neuropsychological examination, and a rating of dementia using Clinical Dementia Rating (CDR). After completion of the initial study program, the multidisciplinary staff of the Memory Clinic established a consensus diagnostic classification concerning cognitive profile, primary diagnosis and concomitant conditions.

The control group consisted of healthy elderly volunteers recruited by newspaper advertisement. Healthy volunteers were excluded if they had a history of neurological or psychiatric disease, abuse of alcohol or drugs, or head trauma. The basic assessment for control subjects included a physical and neurological examination (including cognitive screening) and a screening for psychiatric symptoms with the Brief Psychiatric Rating Scale (Overall & Gorham, 1962). Further, the controls were assessed with the same neuropsychological battery that was applied in the patient group. Both patients and controls gave informed consent to participate in the study.

Cognitive testing

The memory tests at study were administered by two different examiners who were unaware of the result from the other test. At the first visit to the clinic a neurologist examined the patients and healthy controls. In addition to the clinical examination described above ADAS-cog was also applied.

Neuropsychological assessment was performed on two sessions on different days for patients and in one session for controls. For the patients the Danish Mental Status Test (DMST) was applied at the first visit. This test battery consists of 28 subtests grouped in six cognitive domains, the majority being modifications of internationally well-known cognitive tests (Waldemar et al., 1994). The level of the premorbid intelligence was assessed using Danish Adult Reading Test (DART), a Danish version of the National Adult Reading Test (Nelson & O'Connell, 1978).

The second neuropsychological testing included Category Cued Recall (Buschke et al., 1997), and this session was conducted by a different neuropsychologist who was unaware of the results from the first test session. The results from the first neuropsychological assessment (DMST) were the primary source for the cognitive profile. Thus, results from the Category Cued Recall and the ADAS-cog were not used in the diagnostic classification.

In the paper-version of the Category Cued Recall, which was used in this study, participants were shown a page with four words in each corner and a category cue in the center of the page. Patients and controls were informed that they would see 64 words from 16 different categories (4 words in each category), and that they after the initial acquisition phase should try to remember as many of the presented words as possible. Then, for each page they were asked to identify which of the presented words belonged to the category cue. After participants correctly had identified all 64 words at their own speed, immediate cued recall was administered. The examiner provided the 16 categories one at a time, and patients' responses were noted. After a retention interval of 30 minutes with other cognitive tests (not memory tests), the cued recall procedure was repeated. Possible scores for both immediate and

delayed cued recall were 0-64. The initial learning phase and immediate recall took 10-15 minutes and delayed recall 5-10 minutes.

The ADAS-cog memory test consists of a 10-word list. The participants read the 10 words one by one. Immediately after the 10 words had been read, the participant was asked to recall as many words as possible. After the first trial, the examiner repeated the 10 words, and the participant again recalled as many words as possible. In total, 3 trials were performed, and for each trial the number of words not recalled were noted. The total score was the mean number of unrecalled words for the three trials (rounded to the nearest whole number; range 0-10). After a retention interval of approximately 5 minutes, where the other cognitive tests of the ADAS-cog were performed, delayed recall was administered. For delayed recall patients were asked to recall as many words as possible with no cueing or repetition of the word list. The score is the number of words not recalled (range 0-10). The initial learning phase and immediate recall took 5-10 minutes and delayed recall 2-5 minutes.

Evaluation of diagnostic tests

In general, we have followed the guidelines for evaluating diagnostic tests in evidence-based diagnosis (Qizilbash, 2003). We chose to investigate the following issues in the evaluation of the two tests:

Sensitivity is the proportion of positive patients (in this study defined by the clinical criteria for AD) that are correctly identified by the test. Specificity is the proportion of negatives that are correctly identified by the test. Typically, there is an inverse relation between sensitivity and specificity. If the cut-off score is changed to maximize sensitivity, specificity will decrease. The cut-off score should be determined by the intended use of the test result.

Positive Predictive Value (PPV) is the proportion of patients with a positive test who have the disease, and the Negative Predictive Value (NPV) is the proportion of patients with a negative test that do not have the disease. The PPV and NPV depend on the sensitivity and specificity of the test, but also on the prevalence of the disease in the population being investigated. Since tests will be used in

different populations, PPV and NPV are relevant to know for different prevalences. The PPV and NPV provide information about the likelihood that a person with a positive or negative test has or does not have the disease.

Statistical analyses

Differences between the AD patients and the healthy controls concerning demographic variables and memory ability on Category Cued Recall and ADAS-cog were analysed by independent samples t-test. The Chi-square test was applied when assessing the male-female ratio in healthy controls and patients. A fortran program was used to compute sensitivity and specificity for all possible cut-off values for each test and to find the optimal cut-off scores for classifying patients and controls. Positive Predictive Values and Negative Predictive Values were calculated for possible base rates of AD/dementia of 5%, 10%, 20% and 50% based on the equations described by (Altman, 1991):

Positive Predictive Value =

$$\text{(base rate} \times \text{sensitivity)} / [(\text{base rate} \times \text{sensitivity}) + [(1 - \text{base rate}) \times (1 - \text{specificity})]]$$

Negative Predictive Value =

$$[\text{specificity} \times (1 - \text{base rate})] / [[\text{specificity} \times (1 - \text{base rate})] + [\text{base rate} \times (1 - \text{sensitivity})]]$$

Results

The demographic data and the MMSE and CDR scores are presented in Table 1 for control subjects and for AD patients. No significant differences were found between patients and control subjects for age, education and premorbid intelligence (DART). Further, the percentage of males/females was not significantly different between the patients and healthy controls ($\chi^2 = 0.051$, $p = 0.8$). Performances on the Category Cued Recall and the ADAS-cog memory test for healthy controls and AD patients are shown in Table 2. For Category Cued Recall patients had significantly lower scores than control subjects on immediate ($t(61) = -11.0$, $p < 0.001$) and delayed recall ($t(61) = -10.7$, $p < 0.001$). The ADAS-

cog memory test was also significantly impaired in AD patients compared to healthy controls on both immediate ($t(61)=-10.4$, $p < 0.001$) and delayed recall ($t(61)=13.7$, $p < 0.001$). All possible cut-off values for Category Cued Recall and the ADAS-cog memory test were assessed to find optimal sensitivity and specificity for the two tests, defined as the cut-off score that classified the highest percentage of patients and control subjects correctly. In Table 2 sensitivity and specificity of the two tests are summarized. Both tests had good specificity ($> 89\%$). Also the sensitivity of both tests was satisfactory ($>88\%$) with the high level of specificity. The sensitivity and specificity for the two tests were at an equivalent level.

In Figure 1 the diagnostic classification abilities for immediate and delayed recall on Category Cued Recall and ADAS-cog memory test are graphically displayed using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves. The 4 curves are almost overlapping indicating that the discriminative validity of Category Cued Recall and ADAS-cog memory test are equivalent.

The PPV and NPV of a test depend on the prevalence of cases in the population at study. In Table 3 the PPV and NPV for immediate and delayed recall on Category Cued Recall and ADAS-cog memory test are shown. Generally, both tests had very high NPV with satisfactory levels of PPV. Since PPV and NPV mathematically depend on sensitivity and specificity, PPV and NPV for immediate recall for the two tests were identical, because the tests had the same sensitivity and specificity. For delayed recall the ADAS-cog memory had slightly lower PPV than Category Cued Recall for low base rates, but for high base rates NPV of the ADAS-cog memory test was better than NPV for Category Cued Recall. Thus, in general the PPV and NPV for the two tests were at the same (high) level.

Discussion

Some studies have demonstrated that AD-patients' poor episodic memory performance may be influenced by impaired semantic encoding processes (Herlitz et al., 1991; Lipinska et al., 1994). Thus, tests measuring cued recall and encoding specificity, which partly rely on semantic encoding, may be

particularly effective for diagnosing AD. This has been found in some studies (Grober et al., 1988; Herlitz et al., 1995; Petersen et al., 1994; Tounsi et al., 1999).

Category Cued Recall was designed specifically to identify early AD, and high discriminative validity has been claimed for the test (Buschke et al., 1997). However, only two studies have compared it with other episodic memory test (Brown & Storandt, 2000; Buschke et al., 1997). In line with the previous reports we found that the test discriminates between healthy controls and patients with mild AD with both good sensitivity (> 88%) and good specificity (> 96%). The sensitivity and specificity that we found were at the same level as those found in previous studies (Brown & Storandt, 2000; Buschke et al., 1997).

In this study Category Cued Recall and the ADAS-cog memory tests had equivalent sensitivity and specificity. Buschke et al. (1997) suggested that tests with high encoding specificity will be more accurate than tests with low encoding specificity for a diagnosis of early dementia. They found Category Cued Recall to have superior sensitivity and specificity than Item Cued Recall (which is an equivalent to Category Cued Recall except for no use of encoding specificity) as well as Paired Associates and Logical Memory Test from the Wechsler Memory Scale Revised (Buschke et al., 1997). However, another study found equal discriminative effectiveness for Category Cued Recall and Logical Memory test from Wechsler Memory Scale (Brown & Storandt, 2000). This finding indicated that Category Cued Recall is an effective test in the diagnosis of AD, but that it could not be recommended over a memory test using free recall in very mildly demented patients. Our results are in line with the latter result.

When assessing the discriminative validity of a diagnostic test sensitivity and specificity are important, but also Positive Predictive Value (PPV) and Negative Predictive Value (NPV) are relevant. Buschke et al. (1997) found that Category Cued Recall had much higher PPV and NPV than tests measuring free recall (and without encoding specificity) at several base rates, and they concluded that the relative advantage of Category Cued Recall compared with tests measuring free recall is

greatest when the base rate is low. Our results suggest that the ADAS-cog memory test and Category Cued Recall perform at an equivalent level for several base rates. Thus, based on our results Category Cued Recall cannot be recommended over the ADAS-cog memory test in diagnostic screening for AD.

One important factor for the observed differences may be that the patients in the Buschke et al. (1997) study had more severe dementia than the patients in our study. Unfortunately, this cannot be compared directly as dementia severity was assessed with Blessed Information, Memory and Concentration in the prior study (Buschke et al., 1997), whereas we used MMSE and CDR to rate the degree of dementia. However, as 89% of the patients from this study scored 0.5 on the CDR, it is very likely that our patients had milder dementia than the patients in the previous study, and that the findings from the first study did not extend to patients with very mild AD. This may also explain why a third study (Brown & Storandt, 2000) also including very mildly demented patients also did not find the diagnostic accuracy of Category Cued Recall to be better than classification abilities for Logical Memory (Buschke et al., 1997).

In general, we have followed the guidelines for evaluating diagnostic tests in evidence-based diagnosis (Qizilbash, 2003). Only patients with very mild AD were included since classification of dementia patients is most difficult in the earliest stages. Ideally, a test should be validated in a broad spectrum of patients with different diseases in different stages, especially with a variety of conditions that are commonly confused with the target disease (Qizilbash, 2003). The group of patients (of which the AD patients were a part) did not include other patient groups large enough to conduct analyses on the validity of Category Cued Recall in a larger spectrum of patients. Future studies should assess the validity of the tests including other patient groups than in our study.

Studies have suggested that delayed recall is a more sensitive measure of memory impairment in AD than immediate recall (Welsh et al., 1991). For Category Cued Recall delayed recall was not much more sensitive than immediate recall. This may be a consequence of the many items in Category Cued Recall, which may have reduced the risk that answers from immediate recall were not learned but

simply repeated from short-term memory. An important clinical implication for the use of Category Cued Recall is that the use of delayed recall in many cases may not be necessary.

From a clinical perspective Category Cued Recall was well tolerated by patients, even if it contains 64 items. In this study no significant difficulties were found in identifying words in the semantic categories. Further, Category Cued Recall had good psychometric properties with respect to floor and ceiling effects in both the patient and the control group. Category Cued Recall took 15-25 to administer, and this was considerably longer than ADAS-cog memory test, which was administered in 7-15 minutes.

In conclusion, this study demonstrated that the Category Cued Recall part of the Double Memory Test has adequate sensitivity in discriminating between healthy control subjects and patients with mild AD. Further, Category Cued Recall had high specificity and thus can be used effectively in the diagnostic assessment of suspected AD without high risk of finding false positive cases, which is important for a definitive diagnosis of mild AD. However, Category Cued Recall did not have better discriminative validity than the ADAS-cog memory test. Based on our results Category Cued Recall is not superior to tests with free recall such as the ADAS-cog memory test in diagnostic assessment for AD.

Table 1 Demographic data and results from MMSE and CDR

	<i>Controls</i> (N=28)	<i>Mild AD</i> (N= 35)
<i>Females/ Males</i>	16/12	19/16
<i>Age (mean, SD)</i>	71.8 (3.4)	73.7 (3.7)
<i>Education (mean, SD)</i>	12.3 (2.7)	11.5 (2.8)
<i>DART (mean, SD)</i>	35.2 (8.4)	30.7 (11.2)
<i>MMSE (mean, SD), range</i>	29.4 (0.8), range 27-30	27.4 (2.2)*, range 23-29
<i>CDR score (number)</i>		
<i>0</i>	28	0
<i>0.5</i>	0	31
<i>1</i>	0	4

* Significant difference from controls by independent samples t-test (p < 0.01)

Table 2: Recall by controls and AD-patients, sensitivity and specificity

	<i>Recall</i>			
	Mild AD (N=35)	Controls (N=28)	Sensitivity	Specificity
<i>Category Cued Recall immediate recall</i>	17.46 (6.31)*	34.57 (6.31)	88.6%	96.4%
<i>Category Cued Recall delayed recall</i>	15.11 (5.76)*	32.64 (7.23)	91.4%	96.4%
<i>ADAS-cog memory test immediate recall</i>	5.83 (1.29)*	2.82 (0.91)	88.6%	96.4%
<i>ADAS-cog memory test delayed recall</i>	7.77 (1.61)*	2.04 (1.71)	100%	89.3%

Figures for recall are presented as means, SD in parentheses

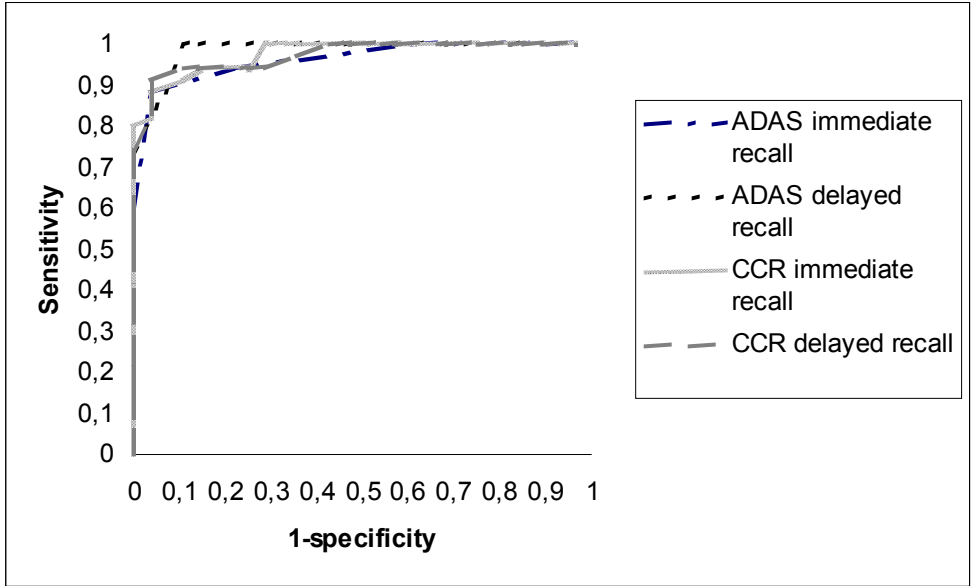
* Significant difference from controls by independent samples t-test ($p < 0.001$)

Table 3: Predictive values for immediate and delayed recall of Category Cued Recall and ADAS-cog-memory tests for varying base rates of AD.

Baserate	<i>Positive Predictive Value</i>				<i>Negative Predictive Value</i>			
	CCR-IR	CCR-DR	ADAS-IR	ADAS-DR	CCR-IR	CCR-DR	ADAS-IR	ADAS-DR
5%	56.4	57.2	56.4	33.0	99.4	99.6	99.4	100
10%	73.2	73.8	73.2	50.9	98.7	99.0	98.7	100
20%	86.6	86.4	86.6	70.0	97.1	97.8	97.1	100
50%	96.1	96.2	96.1	90.0	89.4	91.8	89.4	100

CCR-IR = Category Cued Recall, immediate recall; CCR-DR = Category Cued Recall, delayed recall; ADAS-IR = ADAS-cog memory test, immediate recall; ADAS-DR = ADAS-cog memory test, delayed recall

Figure 1: ROC curves for immediate and delayed recall on Category Cued Recall and ADAS-cog memory test.



References

Almkvist, O. (1996). Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 165, 63-71.

Altman, D. G. (1991). *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4 ed.) Washington: American Psychiatric Association.

Brown, L. B. & Storandt, M. (2000). Sensitivity of Category Cued Recall to Very Mild Dementia of the Alzheimer Type. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 529-534.

Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G., & Lipton, R. B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48, 989-997.

Fox, N. C., Warrington, E. K., Seiffer, A. L., Agnew, S. K., & Rossor, M. N. (1998). Presymptomatic Cognitive Deficits in Individuals at Risk of Familial Alzheimer's Disease: A Longitudinal Prospective Study. *Brain*, 121, 1631-1639.

Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38, 900-903.

Herlitz, A., Adolfsson, R., Backman, L., & Nilsson, L. G. (1991). Cue utilization following different forms of encoding in mildly, moderately, and severely demented patients with Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 15, 119-130.

Herlitz, A., Hill, R. D., Fratiglioni, L., & Bäckman, L. (1995). Episodic memory and visuospatial ability in detecting and staging dementia in a community-based sample of very old adults. *J.Gerontol.A.Biol.Sci.Med.Sci.*, 50, M107-13.

Herlitz, A. & Viitanen, M. (1991). Semantic organization and verbal episodic memory in patients with mild and moderate Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 559-574.

- Linn, R. T., Wolf, P. A., Bachman, D. L., Knoefel, J. E., Cobb, J. L., Belanger, A. J. et al. (1995). The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13- year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology*, 52, 485-490.
- Lipinska, B., Bäckman, L., Mantyla, T., & Viitanen, M. (1994). Effectiveness of self-generated cues in early Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 809-819.
- Masur, D. M., Sliwinski, M., Lipton, R. B., Blau, A. D., & Crystal, H. A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44, 1427-1432.
- 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, 939-944.
- Nelson, H. E. & O'Connell, A. (1978). Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex*, 14, 234-244.
- Overall, J. E. & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10, 799-812.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, 44, 867-872.
- Qizilbash, N. (2003). Evidence-based Diagnosis. In N.Qizilbash, L. S. Schneider, Chui H., P. Tariot, H. Brodaty, J. Kaye, & T. Erkinjuntti (Eds.), *Evidence-based Dementia Practice* (pp. 18-25). Oxford: Blackwell Publishing.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1356-1364.

Storandt, M., Botwinick, J., Danziger, W. L., Berg, L., & Hughes, C. P. (1984). Psychometric differentiation of mild senile dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 41, 497-499.

Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A. M., van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A. et al. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13, 38-46.

Tulving, E. & Thomson, D. M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*, 80, 352-373.

Waldemar, G., Bruhn, P., Schmidt, E., Kristensen, M., Lassen, N. A., & Paulson, O. B. (1994). Cognitive profiles and regional cerebral blood flow patterns in dementia of the Alzheimer type. *European Journal of Neurology*, 1, 81-89.

Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, 48, 278-281.

Welsh, K. A., Butters, N., Hughes, J. P., Mohs, R. C., & Heyman, A. (1992). Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 49, 448-452.