



Den åldrande

När vi åldras försämras minnet för de allra flesta, men hur mycket varierar kraftigt mellan olika individer. Med hjälp av hjärnabbildning och minnestester kan förloppet studeras och ge viktig kunskap. Läs mer i denna artikel av **Nina Karalija**, postdoktor, och **Lars Nyberg**, professor, båda vid Institutionen för strålningsvetenskaper vid Umeå universitet.

Det är väl känt att minnet försämras när vi åldras. Detta drabbar de flesta, men försämringsgraden varierar betydligt mellan individer. Ytterligheterna i denna skala framträder tydligt då man jämför individer vid hög ålder, där vissa uppvisar kraftig försämring medan andra i princip oförändrad minnesprestation. Ansträngningar och resurser har riktats mot att identifiera faktorer och hjärnmekanismer som styr dessa förlopp. Sådan kunskap är eftersträfvansvärd då den möjliggör utformning av interventioner som syftar till att mildra minnesförsämring. Forskare har beskrivit ålderinducerad minnesförsämring som en av vår tids svåraste utmaningar, då vår befolkning blir allt äldre. Konsekvenser av kognitiv försämring inkluderar försämrad livskvalitet och minskad självständighet, samt höga samhällsekonomiska kostnader.

Vid Umeå center for Functional Brain Imaging (UFBI) bedrivs två stora åldrandestudier, Betula och COBRA (Cognition, Brain, and Aging), där kohorterna genomgår regelbunden hjärnabbildning och minnesprestationsutvärdering under stora delar av livsspannet. COBRA-studien har dopaminsystemets ålderskänslighet i fokus och är en gemensam insats av forskare vid Umeå universitet, Karolinska Institutet samt Max Planck-institutet i Berlin.

HJÄRNAVBDNINGSTEKNIK MÖJLIGGÖR STUDIER AV DEN ÅLD RAND E HJÄRNAN

Hjärnabbildningsteknik är ett centralt verktyg i kartläggning av ålderinducerade hjärnförändringar. Med hjälp av teknik som magnetisk resonanstomografi (MR) och positronemissionstomografi (PET) kan man undersöka förändringar i volym av grå och vit substans, skador i hjärnan, hjärnaktivering vid vila och minnesuppgift, hjärnans blodgenomströmning, diffusion av vätska i vit substans, samt hjärnans neurokemi och me-



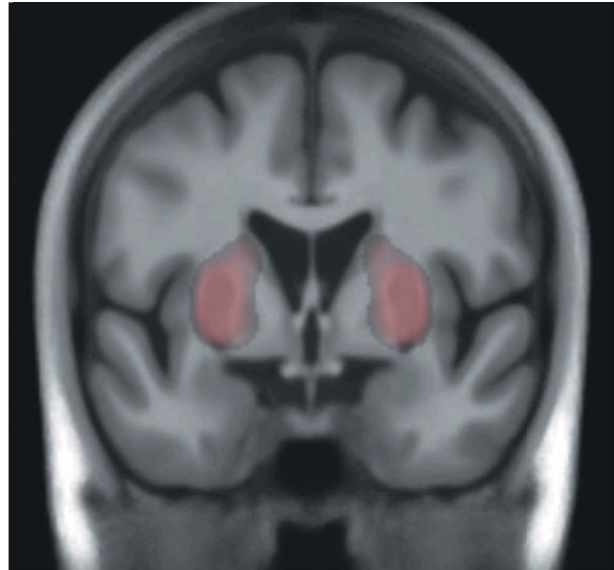
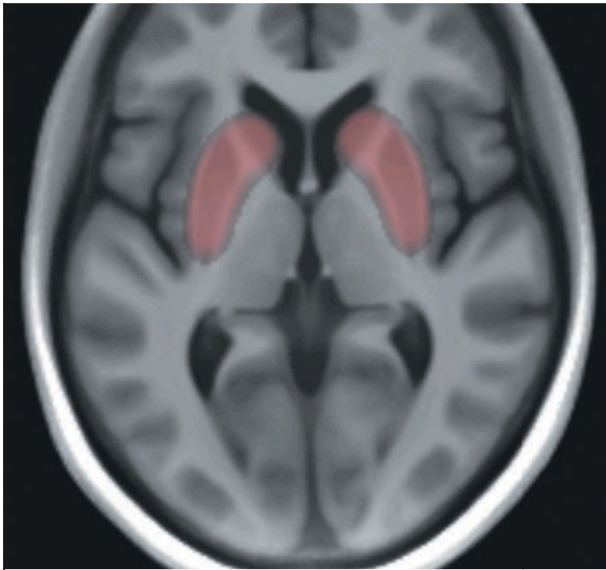


Bild 1 och 2. PET och MR-bilder som koregistrerats (lagts ovanpå varandra). I bilderna visualiseras bindning av liganden ^{11}C -raclopride till dopamin D2-receptorer i striatum (rött; axial respektive coronal vy).

”Resultat från hjärnabbildning kan relateras till resultat från minnestest, vilket möjliggör hjärnkaraktärisering av kognitiva hög- respektive lågpresterare.”

tabolism. Resultat från hjärnabbildning kan relateras till resultat från minnestest, vilket möjliggör hjärnkaraktärisering av kognitiva hög- respektive lågpresterare.

Åldrandestudier har i hög utsträckning bedrivits med tvärsnittsdesign, där man jämför minnesprestation hos yngre respektive äldre personer. För att kunna uttala sig om ålderinducerade hjärnförändringar som ger upphov till försämrade minnesprestation krävs emellertid en longitudinell design, där man följer förändringar inom individer över tid. Detta möjliggör kontroll av individuella prestationsnivåer och effekter av ålderinducerade förändringar, vilket är av yttersta vikt. Vi som individer är heterogena vad gäller hjärnans beskaffenhet och kognitiv prestation, vilket beror på genetik, livsstilsvanor och erfarenheter. Exempelvis predicerar hög utbildningsnivå bättre minnesprestation, men det förklarar inte interindividuella förändringar över tid. Således har longitudinella och tvärsnittsstudier visat motstridiga resultat. Detta innebär att mycket av vår nuvarande kunskap gällande den åldrande hjärnan kan till dels vara felaktig.

I syfte att öka förståelsen av den åldrande hjärnan och mekanismerna som ger upphov till minnesnedsättning startades åldrandestudierna Betula¹ (1988) och senare COBRA² (2012) vid Umeå universitet. I dessa genomgår kohorterna regelbundna hjärn- och minnesundersökningar över långa tidsperioder. Vissa personer i Betula har genomgått tester under 6 konsekutiva testomgångar över 30 års tid, och totalt

har över 4.500 individer deltagit i denna studie. Den unika aspekten av COBRA består i longitudinell utvärdering av hjärnans dopaminsystem med positronemissionstomografi (PET) och dopamin D2-receptorliganden ^{11}C -raclopride. Detta är den största humana dopaminstudien i nutid (181 personer) och genomförs med syfte att karaktärisera dopaminsystemets ålderskänslighet samt dess centrala roll för kognitiva funktioner.³

DET ÄLDRADE MINNET

Olika minnesformer uppvisar varierande grad av åldersförändring. Semantiskt minne (världslig kunskap) och procedurminne (exempelvis att cykla eller dansa) är ofta välbevarade funktioner, medan episodiskt långtidsminne, samt även arbetsminne, är exempel på ålderskänsliga minnesfunktioner. Arbetsminne ligger till grund för förmågan att lagra och uppdatera information över en kort tid. Ett exempel ur vardagen kan vara att memorera ett telefonnummer en kort stund innan man har möjlighet att skriva upp det. Episodiskt långtidsminne är, som namnet antyder, minnet av episoder som har inträffat under livets lopp och beskriver förmågan att sammanlänka en viss händelse till tid och plats. Denna minnesfunktion uppvisar störst ålderskänslighet och har enligt tvärsnittsstudier indikerats vara en fortlöpande process genom hela det vuxna livet. I Betulastudien har upprepad utvärdering av minnesprestation inom individer över tid uppvisat ett annorlunda mönster, där stabilitet i episodisk minnesprestation ses upp till cirka 60 års ålder för många individer, varefter försämring påbörjas.⁴ Försämring av arbets- och episodminne har kopplats samman med strukturella, funktionella och neurokemiska hjärnförändringar.

ÅLDERINDUCERADE HJÄRNFÖRÄNDRINGAR

BÖR STUDERAS LONGITUDINELLT

Ett av de mest väldokumenterade fynden kring den åldrande hjärnan är minskad volym av både grå och vit substans. Vä-

nadsförlusten är särskilt framträdande i hippocampus, nucleus caudatus och i främre hjärnbarken. Vissa individer uppvisar lägre grad av årlig vävnadsförlust, vilket kan vara ett tecken på fördelaktigt åldrande. Hjärnans vaskulära system genomgår tydliga ålderinducerade förändringar, där ökat blodtryck och kalcifiering av hjärnans blodkärl tillför en stresskomponent. En konsekvens kan bestå i minskad blodgenomströmning, vilket i sin tur kan ge upphov till skador i vit substans och därmed påverka hjärnans signalering och aktivering.

Vid hjärnaktivering krävs en ökad mängd syre och glukos till det aktiverade området, vilket kan mätas med funktionell MR via observationer av andelen oxygenerat och deoxygenerat blod i det aktiva området. Hjärnaktivering kan mätas både i vila och då deltagare utför en minnesuppgift och ger en inblick i hur hjärnans områden samvarierar, vilka områden som rekryteras vid en viss uppgift, samt dess aktiveringsgrad. Åldrande förknippas med förändrade hjärnaktiveringsmönster, med såväl minskad som ökad hjärnaktivering hos äldre jämfört med yngre. Det senare har tolkats som kompensatoriska mekanismer till ålderinducerade hjärnförändringar, men kan också avspegla kohorteffekter och inklusion av selekterade äldre högpresterare. Nyberg och kollegor demonstrerade uppgregering av frontal hjärnaktivering hos äldre individer då data utvärderades tvärsnittligt, medan longitudinell intraindividuell granskning vittnade om en minskning av aktivering över tid.⁵ Sådana diskrepanser pekar på

"Episodiskt långtidsminne är, som namnet antyder, minnet av episoder som har inträffat under livets lopp och beskriver förmågan att sammanlänka en viss händelse till tid och plats."

vikten av longitudinella studier för tillförlitliga slutsatser rörande åldersrelaterade hjärn- och minnesförändringar.

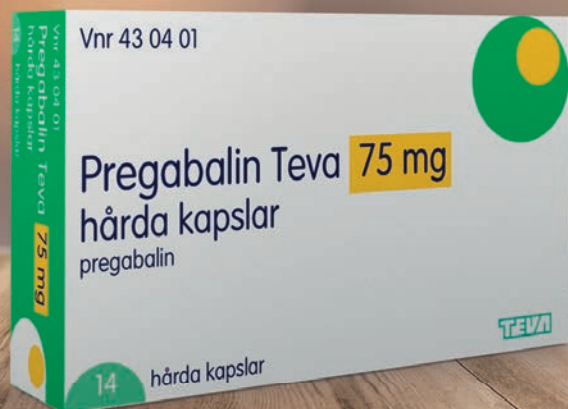
Andra åldersrelaterade förändringar innefattar förekomst av proteininklusioner, samt minskad koncentration av neurotransmittorer och dess receptorer. Hjärnans dopaminerga system har beskrivits som ett av hjärnans mest ålders känsliga nätverk och dessutom en viktig komponent för kognitiva processer.³ Förlust av dopaminerga neuron och dess receptorer har i tvärsnittsstudier uppskattats till 5–10 procent per årtionde. Longitudinella observationer saknas vad gäller dopaminsystemets ålders känslighet.

DOPAMINSYSTEMET ÄR EN CENTRAL AKTÖR FÖR EPISODMINNESPRESTATION

Tidigare har farmakologiska interventioner påvisat att blockad och stimulering av dopaminreceptorer resulterar i försäm-

Pregabalin Teva

– det generiska alternativet med lägst pris*



* jämfört med övriga generiska pregabalinalternativ i samma styrkor och förpackningsstorlekar, samt lägst pris per kapsel oavsett förpackningsstorlek i styrkorna 25 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg och 300 mg.
Referens: www.tlv.se nov 2016.

Pregabalin Teva (Pregabalin) hårda kapslar 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg och 300 mg. Rx (F). ATC-kod: N03AX16. Terapeutiska indikationer: 1) Epilepsi; Pregabalin Teva är indicerat som tilläggsbehandling för vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. 2) Generaliserat ångestsyndrom; Pregabalin Teva är indicerat för behandling av generaliserat ångestsyndrom hos vuxna. Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner, innefattande fall av angioödem. Behandlingen med pregabalin ska avbrytas omedelbart vid symtom på angioödem, såsom svullnad av ansikte, i och runt munnen eller

svullnad av de övre luftvägarna. Fall av felaktig användning, missbruk och beroende har rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med tidigare missbruksproblem och patienten bör följas upp för symtom av felaktig användning, missbruk eller beroende av pregabalin. Senaste översyn av produktresumén 2015-06-25. För aktuellt pris, dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet samt övrig information se www.fass.se. Teva, Kungstorget 8, 251 10 Helsingborg, 042-121100, info@teva.se.

rad respektive förbättrad arbetsminnesprestation. Neurologiska sjukdomar som drabbar dopaminsystemet utmärks ofta av kognitiv dysfunktion. I syfte att bidra med kunskap om dopaminsystemets ålderskänslighet över tid och huruvida det förklarar förändringar i bland andra, episod- och arbetsminnesprestation, startades COBRA-studien. I denna kartläggs deltagarnas dopamin D2-receptorstatus i hjärnan via PET-undersökningar och liganden ^{11}C -raclopride, samt minnesprestation under tre olika tidpunkter över ett decennium. Efter avslutandet av den första testsessionen (2012–2014) kunde vi demonstrera stor variation i dopamin D2-receptortillgänglighet mellan individer som alla var cirka 65 år,² vilket tidigare även visats för yngre kohorter. Vidare fann vi att de med hög dopamin D2-receptortillgänglighet i nucleus caudatus och hippocampus, två viktiga områden för kognition, presterade bättre i tester av episodiskt minne.⁶ Dessa personer hade också en större hippocampusvolym. Våra fynd kompletterar tidigare observationer av hippocampus roll i episodminnesprestation och kan sammanfattas med att förutom minskad volym och aktivering av hippocampus hos lågpresterare, verkar individuella skillnader i dopaminsystemet bidra till nedsatt funktion.

GENETISKA OCH LIVSSTILSMÄSSIGA FAKTORER PÅVERKAR ÅLDERANDET AV HJÄRNAN OCH MINNET

Bevarandet av minnesfunktioner vid åldrandet beror sannolikt på både de resurser man har vid yngre ålder, samt graden av ålderinducerade hjärnförändringar. Ärftliga faktorer förklarar mycket av individuella skillnader i kognitiv prestation vid hög ålder, men även livsstilsvanor och synergistiska effekter dessa emellan. I Betula och COBRA utvärderas effekter av genetisk variation och livsstilsvanor mot ålderinducerade hjärn- och minnesprestationsförändringar. Tidigare har socialt och intellektuellt stimulerande aktiviteter associerats till förändringar i både grå och vit substans hos yngre såväl som äldre personer, vilket tyder på hjärnans livslånga plasticitet. Betulafynd har demonstrerat att högre grad av fysiskt aktivitet skyddar mot ålderinducerade hjärnförändringar, såsom förlust av grå substans och minskad blodgenomströmning. Dessutom verkar personer som lever i samboskap vara skyddade från kognitiv nedsättning till högre grad än ensamlevande. Andra fynd vittnar om att de som lever i områden med höga halter av avgaser löper större risk för demens. Sammanfattningsvis bidrar dessa resultat till insikt om att sociala, intellektuella och fysiska livsstilsval modulerar åldrandet av hjärnan och minnet, vilket antyder att det finns möjligheter till att förebygga ett negativt förlopp.

FRAMTIDA STRATEGIER

Det sker ständig progress i forskning av den åldrande hjärnan och minnet, tack vare tekniska framsteg och satsning på stora, samfinansierade studier. Det råder enighet om att förutsättningen för förståelse för de processer som ger upphov till heterogenitet i minnets ålderskänslighet inkluderar multimodala, longitudinella observationer av dessa händelseförlopp i stora populationer. Som ett led i detta, väljer vissa studier att tillgängliggöra sina databanker för andra forskare, vilket erbjuder möjlighet att testa hypoteser och reliabiliteten

i sina fynd i flera kohorter. Andra storskaliga satsningar innefattar multisite-studier. Betula ingick i ett sådant samarbete, där helgenomanalyser utfördes i drygt 32.000 individer i syfte att identifiera gener som predicerar hjärnans åldrande och kognitiv prestation.⁷ Vad gäller teknisk utveckling, finns ett stort värde att kombinera imagingmodaliteter. I Umeå har det nyligen installerats en PET/MR-hybridkamera, där hjärnans struktur, funktion och kemi kan studeras parallellt. Detta möjliggör för karaktärisering av temporala samband mellan hjärnans processer, exempelvis hur tillgänglighet av signalsubstanter, som dopamin, eller dess receptorer påverkar hjärnaktivering.



Foto: MIKAEL STERNSTEDT

NINA KARALIJA

Postdoktor, Institutionen för strålningsvetenskaper, Umeå universitet
nina.karalija@umu.se



Foto: MATTIAS PETERSSON

LARS NYBERG

Professor, Institutionen för strålningsvetenskaper och Institutionen för integrativ medicinsk biologi, Umeå universitet
lars.nyberg@umu.se

REFERENSER

1. Nilsson L-G, Bäckman L, Erngrund K, Nyberg L, Adolfsson R, Bucht G, Karlsson S, Widing M, Winblad B. The betula prospective cohort study: Memory, health, and aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 1997; 4:1-32.
2. Nevalainen N, Riklund K, Andersson M, Axelsson J, Ogren M, Lovden M, Lindenberger U, Backman L, Nyberg L. COBRA: A prospective multimodal imaging study of dopamine, brain structure and function, and cognition. *Brain Res* 2015; 1612:83-103.
3. Bäckman L, Nyberg L, Lindenberger U, Li SC, Farde L. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30:791-807.
4. Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, Lindenberger U, Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci* 2012; 16:292-305.
5. Nyberg L, Salami A, Andersson M, Eriksson J, Kalpouzos G, Kauppi K, Lind J, Pudas S, Persson J, Nilsson L-G. Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:22682-22686.
6. Nyberg L, Karalija N, Salami A, Andersson M, Wählin A, Kaboovand N, Kohncke Y, Axelsson J, Rieckmann A, Papenberg G, Garrett DD, Riklund K, Lovden M, Lindenberger U, Bäckman L. Dopamine D2 receptor availability is linked to hippocampal-caudate functional connectivity and episodic memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113:7918-7923.
7. Adams HH, Hibar DP, Chouraki V, Stein JL, Nyquist PA, Renteria ME, Trompet S, Arias-Vasquez A, Seshadri S, Desrivieres S, Beecham AH, Jahanshad N, Wittfeld K, Van der Lee SJ, Abramovic L, et al. Novel genetic loci underlying human intracranial volume identified through genome-wide association. *Nat Neurosci* 2016. doi: 10.1038/nn.4398. [Epub ahead of print].