

# Relasjonen mellom hjerneatrofi og svekket episodisk hukommelse over det voksne livsløpet

En longitudinell MRI-studie

Susie Fu & Knut Eiliv Ødegård Øverbye



Hovedoppgave levert til graden Cand. Psychol.

Psykologisk Institutt

UNIVERSITETET I OSLO

Vår 2013



# Relasjonen mellom hjerneatrofi og svekket episodisk hukommelse over det voksne livsløpet

- En longitudinell MRI-studie

*Hovedoppgave levert til graden Cand. Psychol.*

*Psykologisk Institutt*

*Universitetet i Oslo*

*Vår 2013*

*Susie Fu & Knut Eiliv Ødegård Øverbye*

© Susie Fu & Knut Eiliv Ødegård Øverbye

2013

Relasjonen mellom hjerneatrofi og svekket episodisk hukommelse over det voksne livsløpet –  
en longitudinell MRI-studie

Susie Fu & Knut Eiliv Ødegård Øverbye

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

IV

# Sammendrag

**Forfattere:** Susie Fu og Knut Eiliv Ødegård Øverbye

**Tittel:** Relasjonen mellom hjerneatrofi og svekket episodisk hukommelse over det voksne livsløpet – en longitudinell MRI-studie

**Veiledere:** Professor Anders M. Fjell og professor Kristine B. Walhovd

**Bakgrunn:** Formålet med denne oppgaven er å undersøke om volumetriske hjerneendringer i sentrale hukommelsesstrukturer er relatert til endringer i episodisk hukommelse over det voksne livsløpet. Denne studien er den første studien av sitt slag som undersøker dette longitudinelt for aldre fra 20 til 83 år, og ikke bare for mindre aldersgrupper. Noen tidligere studier har funnet slike sammenhenger blant eldre mennesker, men det er foreløpig ingen studier som har undersøkt om denne sammenhengen er unik for de eldre. Det er uklart om den gradvise reduksjonen i regionalt hjernevolum som kan ses blant yngre og middelaldrende mennesker, også vil reflekteres i redusert episodisk hukommelse. **Metode:** 215 friske forsøkspersoner mellom 20 og 83 år gjennomgikk strukturell magnetisk resonanstomografi (MRI) og en nevropsykologisk test av episodisk hukommelse (CVLT-II) på to ulike tidspunkt, med et gjennomsnittlig tidsintervall på 3,56 år. Sammenhengen mellom endringer i strukturelle hjernemål og CVLT II-skårer ble undersøkt over hele aldersspennet, og gruppevis for deltakere over og under 60 år. **Resultater:** Det ble funnet signifikante sammenhenger mellom svekket episodisk hukommelse og atrofi av precuneus, supramarginal gyrus og midtre temporal gyrus for hele utvalget sett som helhet. De samme korrelasjonene ble funnet for deltakerne over 60 år, men disse var betraktelig sterkere. Når aldersgruppen under 60 år ble undersøkt alene, var det eneste signifikante funnet en negativ sammenheng mellom endring i hippocampalt volum og antall treff ved CVLT II-gjenkjenning, hvilket også ble funnet for utvalget som helhet. Medieringsanalyser ga ikke hold for at verken episodisk hukommelse eller strukturelle hjerneendringer medierte effekten av noen av de observerte sammenhengene. **Konklusjon:** Våre resultater indikerer at atrofi i precuneus, supramarginal gyrus og midtre temporal gyrus henger sammen med endringer i episodisk hukommelse for ulike perioder av livsløpet. Tilsvarende sammenhenger ble ikke funnet for andre sentrale hukommelsesstrukturer. Resultatene antyder at å inkludere videre aldersspenn og flere ulike hjernestrukturer enn hva som tradisjonelt er blitt gjort, vil være fruktbart for fremtidige nevrokognitive studier av episodisk hukommelse.



# Forord

Denne studien er en del av et pågående longitudinelt prosjekt, *Kognisjon og plastisitet gjennom livet*, ved Universitetet i Oslo, ledet av professor Anders Martin Fjell og professor Kristine Beate Walhovd. Første runde av datainnsamlingen foregikk i perioden juli 2006 til mai 2008, og oppfølgingsundersøkelsene ble gjort i perioden mars 2011 til april 2012. Begge undertegnede har vært involvert i bearbeiding og statistiske analyser av alle data, og en av de undertegnede har også vært involvert i gjennomføring av undersøkelser og preprosessering av MR-bilder ved oppfølgingsundersøkelsene.

Vi ønsker først og fremst å takke våre veiledere, professor Anders Martin Fjell og professor Kristine Beate Walhovd, for deres gode råd og smittende engasjement gjennom hele prosessen, samt for å gi oss muligheten til å være involvert i et spennende og omfattende prosjekt.

En spesiell takk rettes også til Andreas Berg Storsve, for hans uvurderlige metodekunnskap og nyttige innspill i utformingen av oppgaven. Takk også til Christian Krog Tamnes for teknisk kunnskap og bistand, til alle som har vært med på datainnsamlingen, og til venner og familie som har bidratt med korrekturlesing.

Til slutt ønsker vi å takke alle deltakerne i studien.





# Innholdsfortegnelse

<b>Introduksjon .....</b>	<b>1</b>
Hva er episodisk hukommelse? .....	1
Episodisk hukommelse og aldring .....	2
Nevrale korrelater til episodisk hukommelse .....	5
Hippocampus .....	7
Parahippocampal gyros .....	9
Entorhinal korteks .....	9
Anterior cingulate korteks .....	10
Posterior cingulate korteks .....	10
Precuneus .....	11
Supramarginal gyros .....	11
Midtre temporal gyros .....	11
Sammenheng mellom endring i hjernestrukturer og endring i episodisk hukommelse .....	11
Er aldersrelaterte endringer i episodisk hukommelse mediert av hjerneanatomiske endringer? .....	13
Årsaksforklaring med krysseksjonell eller longitudinell data .....	14
Egnetheten av krysseksjonell metode .....	14
Rasjonale og forskningsspørsmål .....	15
<b>Metode .....</b>	<b>17</b>
Utvalg .....	17
Materiale og prosedyrer .....	18
CVLT-II .....	18
MR-avbildningsparametre .....	19
Morformetriske analyser av kortikal tykkelse .....	19
Morformetriske analyser av kortikalt og subkortikalt volum .....	20
Statistiske analyser .....	20
T-tester av endring .....	20
Forberedelser til longitudinelle sammenligninger .....	21
Sammenheng mellom endring i hjernestruktur og endret hukommelse .....	21

Sammenligning av hjerne-hukommelseskorrelasjoner på tvers av ulike aldersgrupper .....	22
Endring i hjerne/hukommelseskorrelasjoner over livsløpet .....	22
Medieringsanalyser .....	23
<b>Resultater .....</b>	<b>24</b>
Resultater for hele utvalget .....	24
Atferdsresultater .....	24
Hjernemål .....	25
Sammenheng mellom atferdsdata og strukturelle hjernedata .....	26
Resultater for aldersgrupper over og under 60 år .....	27
Atferdsresultater .....	27
Endring i CVLT II-skårer fra t1 til t2 .....	28
Resultater fra strukturell MR for gruppene over og under 60 år .....	29
Endring i hjernestrukturer fra t1 til t2 .....	29
Sammenheng mellom atferdsdata og strukturelle hjernedata .....	31
Interaksjoner mellom hjerneendringer og alder på episodisk hukommelse .....	34
Sammenheng mellom atferdsdata og strukturelle hjernedata ved moving average ...	35
Medieringsanalyser .....	37
<b>Diskusjon .....</b>	<b>39</b>
Oppsummering og diskusjon av atferdsresultater og strukturelle hjernemål .....	40
Atferdsresultater .....	40
Strukturelle hjernemål .....	41
H1: Nedsatt episodisk hukommelse vil henge sammen med reduksjon i volum og tykkelse av sentrale strukturer innen det episodiske hukommelsesnettverket .....	42
H2: Det vil være en relativt svak sammenheng mellom hjerneatrofi og reduksjon i episodisk hukommelse før 60 år, etterfulgt av en sterkere sammenheng fra rundt 60 år .....	48
H3: Endring i hukommelsesfunksjon med økende alder er mediert av hjerneanatomiske endringer .....	53
Begrensninger med studien .....	55
<b>Konklusjon .....</b>	<b>58</b>
<b>Referanser .....</b>	<b>59</b>
<b>Vedlegg .....</b>	<b>72</b>





## Introduksjon

Mange mennesker rapporterer at hukommelsen deres blir dårligere etter hvert som de blir eldre (Jorm et al., 1994). Selv om påstanden om at mange former for hukommelse svekkes med alder er godt underbygget empirisk (Davis et al., 2003; Rönnlund, Nyberg, Bäckman, Nilsson, 2005), eksisterer det fremdeles flere uavklarte spørsmål om hvordan aldring og hukommelse henger sammen. Noen pressende spørsmål er hvilke underliggende prosesser som forårsaker svekket hukommelse ved aldring (Salthouse, 2011b), hva som skiller normal fra patologisk aldring (Head, Snyder, Girton, Morris & Buckner, 2004) og når i livet svekkelse i hukommelse vanligvis oppstår (Nilsson, Sternäng, Rönnlund & Nyberg, 2009; Salthouse, 2009; Schaie, 2009). Om det blir funnet svar på noen eller alle av disse spørsmålene vil det ha store praktiske implikasjoner. Det vil for eksempel kunne bidra til å skape bedre diagnostisering av demens, informere om når i livet hukommelsestrening har mest utbytte, øke forståelsen av styrker og begrensninger ved Eldres kognitive kapasitet i arbeidslivet og mye mer.

Målet med denne oppgaven er å undersøke om endring i hukommelse er en kontinuerlig prosess, og å studere hvorvidt denne endringen kan forklares av endringer i nevralt strukturer som er kritiske for hukommelse. I hvilken grad svekkelse i hukommelse er noe som skjer over hele livsløpet, eller kun forekommer sent i livet, er noe som er hett debattert i hukommelseslitteraturen (Nyberg, Lövdén, Riklund, Lindenberger & Bäckman, 2012; Salthouse, 2009). Longitudinelle studier som tar for seg endringer over tid, både av hukommelsesfunksjon og av nevralt strukturer, er et av de aller beste virkemidlene vi har til å belyse slike spørsmål om kausalitet og endring, men gode longitudinelle studier av denne typen er imidlertid nærmest ikke-eksisterende (Fjell & Walhovd, 2010; Salthouse, 2011b). Vår hovedoppgave baserer seg på et longitudinelt datasett med nevrokognitive testresultater og strukturelle MR-bilder av forsøkspersoner med et aldersspenn på 20-83 år. Vi har derfor mulighet til å belyse en rekke svært aktuelle spørsmål og bidra i en stor pågående debatt om sammenhengen mellom aldring og hukommelsesfunksjon.

### **Hva er episodisk hukommelse?**

Episodisk hukommelse regnes i dag som et av de viktigste nevrokognitive hukommelsessystemene (Schacter & Tulving, 1994). Som et hukommelsessystem er episodisk hukommelse definert som vår evne til å erindre personlige erfaringer knyttet opp til tid og sted, samt å forestille oss fremtidige hendelser (Schacter & Tulving, 1994; Tulving, 2002). Det er vanlig å skille episodisk hukommelse fra semantisk hukommelse, som er vår evne til å erindre

faktakunnskap om verden uavhengig av konteksten ved innlæring (Schacter & Tulving, 1994; Tulving, 1985). Generell kunnskap, som for eksempel at Oslo er Norges hovedstad, er hentet fra semantisk hukommelse, mens erfaringer knyttet til kontekst, som for eksempel hva man hadde til middag i går, er gjenhentet fra episodisk hukommelse. Episodisk hukommelse blir ofte operasjonalisert innen hukommelsesforskning som en forsøkspersons evne til å lære deklarativ informasjon, for eksempel en liste med ord, og på et senere tidspunkt erindre hvilke ord som ble lest opp under innlæring (Wheeler, Stuss & Tulving, 1997).

### **Episodisk hukommelse og aldring**

Forskning innen kognitiv aldring fokuserer ofte på episodisk hukommelse, da episodisk hukommelse er en kognitiv funksjon som er spesielt sårbar for aldring (Dickerson & Eichenbaum, 2010). Sammenlignet med yngre mennesker skårer friske eldre mennesker i snitt dårligere på hukommelsesmål av blant annet utsatt gjenkalling (Davis et al., 2003) og umiddelbar gjenkalling (Nyberg, Nilsson, Olofsson & Bäckman, 1997), og har økt antall falske positive under gjenkjenning (Huh, Kramer, Gazzaley & Delis, 2006). Gjenkalling regnes som et mer sensitivt mål på aldring enn gjenkjenning (Nyberg et al., 2003).

Det eksisterer imidlertid store interindividuelle ulikeheter i hvor mye hukommelsen svekkes ved aldring hos ulike mennesker. Selv om hukommelsesvansker ofte er rapportert ved normal aldring, er det noen eldre som presterer like bra som yngre mennesker på standardiserte hukommelsestester, et funn som taler for at alvorlig hukommessvikt ikke er en uunngåelig konsekvens av høy alder (Davis et al., 2003; Harrison, Weintraub, Mesulam & Rogalski, 2012; Rapp & Amaral, 1992). Svekket hukommelse med økt alder er allikevel regelen snarere enn unntaket, og det er derfor interessant å undersøke når denne typen endring forventes å forekomme ved normal aldring.

Aldersrelatert endring i episodisk hukommelse er i hovedsak blitt undersøkt med krysseksjonelle studier (Nyberg et al., 2012). I disse studiene er det ofte blitt observert en lineær nedgang i episodisk hukommelse med økende alder (Li et al., 2004; Rönnlund et al., 2005; Schroeder & Salthouse, 2004). Samlet gir krysseksjonelle studier et inntrykk av at nedgang i episodisk hukommelse starter allerede fra 20-30 års alder (Salthouse, 2003; Salthouse, 2009).

Aldersrelatert svekkelse i episodisk hukommelse er også blitt observert i longitudinelle studier, men krysseksjonelle og longitudinelle design gir ofte inkonsistente funn (Nyberg et al., 2012; Salthouse, 2009; Salthouse, 2010b). Dette kan blant annet ses i en studie gjort av Rönnlund et al. (2005), der aldersrelatert endring i episodisk hukommelse ble undersøkt både krysseksjonelt og longitudinelt. Krysseksjonelle analyser viste en lineær aldersrelatert

svekkelse av episodisk hukommelse fra 35 år, mens longitudinelle analyser viste nærmest ingen svekkelse av episodisk hukommelse før 60 år. Andre longitudinelle studier rapporterer aldersrelatert svekkelse i episodisk hukommelse som kan ses fra man er 55 år (Zelinsky & Burnight, 1997), 67 år (Schaie, 1994) og 70 år (Salthouse, 2010c). Mangelen på konsistente funn mellom krysseksjonelle og longitudinelle studier skaper uvisshet om blant annet hvilke aldersgrupper man antar det vil være mest informativt å studere, og når i livet man tenker eventuelle forebyggende tiltak mot hukommelsesvikt burde iverksettes (Salthouse, 2009).

Hvordan skal man forstå diskrepansen mellom krysseksjonelle og longitudinelle studier? En mulig forklaring er at diskrepansen ikke er så stor som de overnevnte studiene antyder, fordi læringseffekter i longitudinelle studier maskerer aldersrelatert svekkelse i episodisk hukommelse (Salthouse, 2010b). Ved å justere for læringseffekt i de longitudinelle resultatene, rapporterte Salthouse (2009) resultater som i større grad var i overenstemmelse med krysseksjonelle studier, med aldersrelatert kognitiv svekkelse antydnet fra tidlig i voksenlivet. Det er imidlertid andre longitudinelle studier som ikke støtter denne hypotesen – studier der læringseffekter er blitt kontrollert for, og som viser at endring i episodisk hukommelse i liten grad forekommer før omtrent 60 år (Rönnlund et al, 2005; Schaie, 2005). Disse studiene antyder at diskrepansen mellom krysseksjonelle og longitudinelle studier heller kan forklares av kohorteffekter i krysseksjonelle utvalg, som for eksempel ulik utdanningsnivå i forskjellige kohorter (Rönnlund et al, 2005).

Uenigheten mellom krysseksjonelle og longitudinelle studier går ut på at disse studiene gir diskrepante funn på nøyaktig når i livet svekket hukommelse inntreffer, men det er likevel klar enighet om at økt alder er assosiert med svekkelse i episodisk hukommelse. At det er blitt funnet større interindividuell variabilitet blant eldre relativt til yngre mennesker, kan tyde på at aldring fører til ulik grad av kognitive og nevroanatomiske endringer hos forskjellige mennesker (Davis et al., 2003). Store interindividuelle forskjeller blant eldre (Davis et al., 2003; Harrison et al., 2012; Rapp & Amaral, 1992, men se også Salthouse, 2012), samt gjentatte observasjoner på at like skader i hjernen ikke alltid fører til de samme kognitive vanskene hos mennesker (Katzman et al., 1989), har dannet grunnlag for flere modeller om reserve (Nyberg et al., 2012; Stern, 2002):

Det er vanlig å inndele modellene om reserve etter hvorvidt de er passive eller aktive (Stern, 2002). Modellen om hjernereserve er en passiv modell, og postulerer at individuelle forskjeller i hjernen (størrelse på hjernen, antall nevrone forbindelser, synapsetetthet og lignende) gjør at mennesker har ulike terskler for å utvikle hjernepatologi (Satz, 1993). Bare en

viss tykkelse og volum av en struktur er etter denne modellen nødvendig for at strukturen skal utføre sin funksjon optimalt, og hjerneatrofi vil påvirke kognisjon først etter volum og tykkelse har blitt redusert til en viss terskel. Følgende antas det at endring i hukommelse knyttet til normal aldring vil påvirke individer ulikt, da noen mennesker har en økt hjernekapasitet som vil støtte normal kognitiv funksjon over lengre tid sammenlignet med andre (Nyberg et al., 2012). En persons sårbarhet for hjernepatologi tenkes derfor å være knyttet til individuelle forskjeller i hjernekapasitet, og er følgende en passiv prosess (Stern, 2002).

Aktive modeller postulerer at atrofi i hjernen kan kompenseres aktivt enten ved at hjernen tar i bruk kognitive prosesser som prosesserer informasjon mer effektivt (modellen om kognitiv reserve) eller ved at hjernen tar i bruk andre hjernestrukturer eller nettverk for å kompensere for de skadede hjernestrukturane (modellen om kompensasjon) (Stern, 2002). Ifølge modellen om kognitiv reserve, vil individuelle forskjeller i hukommelsesvansker skyldes at enkelte individer veier opp for hukommelsesvanskene mer effektivt sammenlignet med andre.

Selv om de ulike modellene om reserve gir ganske ulike prediksjoner på hvordan hjernepatologi påvirker funksjon, må ikke disse modellene nødvendigvis være motstridende konsepter. Stern (2002) foreslår at en kombinasjon av både passive og aktive modeller vil være best egnet til å forklare forskjellene som ses blant mennesker med kognitive vansker, der både opprettholdelse av hjerneintegritet og kognitiv kompensasjon spiller inn. Det er derfor informativt å undersøke sammenhengen mellom hjernestruktur og hukommelse.

I en krysseksjonell studie gjort av Nyberg, Bäckman, Erngrund, Olofsson og Nilsson (1996) ble alderseffekten på episodisk hukommelse undersøkt mens demografiske (kjønn, utdanningsnivå), intellektuelle (terningsmønster fra WAIS) og biologiske variabler (blodtrykk, status av vitamin B<sub>12</sub>) ble kontrollert for. Alder viste en residualeffekt på episodisk hukommelse til tross for denne korreksjonen, og Nyberg et al. (1996) antar at denne effekten kan forklares av aldersrelaterte endringer i kritiske hjernestrukturer for episodisk hukommelse. Også Salthouse (2009), som står på motsatt side av Rönnlund et al. (2005) og Schaie (2005) i debatten om hvorvidt aldersrelaterte reduksjoner i hukommelse forekommer tidlig i livet, har pekt på viktigheten av å studere strukturelle hjerneendringer for å forstå aldersrelaterte endringer i hukommelse. Å opparbeide detaljert kunnskap om den mulige sammenhengen mellom volumetriske endringer i hjernen og reduksjon i hukommelsesevner er derfor avgjørende.

Studier med hjerneavbildningsteknikker har vist at høyere alder er korrelert med reduksjoner i kortikal tykkelse og volum (Fjell, Westlye et al., 2009; Raz et al., 2005), og at



reduksjoner i volum og tykkelse av kortikale og subkortikale strukturer hos eldre kan være omfattende etter kun ett år (Fjell, Walhovd et al., 2009). Vi ønsker i neste del av oppgaven å belyse hvilke hjernestrukturer som er assosiert med episodisk hukommelse og, for disse hjernestrukturane, om aldersrelaterte endringer er vist å påvirke episodisk hukommelse.

### **Nevrale korrelater til episodisk hukommelse**

Innen kognitiv nevrovitenskap har utviklingen av hjerneavbildningsteknikker de siste 20 årene bidratt til å øke vår forståelse av sammenhengen mellom episodisk hukommelse og dens nevralt korrelater (Cabeza & Nyberg, 2003). Det er stor enighet blant nevrokognitive forskere om at hukommelsesfunksjonen er styrt av et omfattende nettverk av hjernestrukturer. Dette inkluderer den mediale temporallappen (MTL), som er et anerkjent hukommelsesnettverk bestående av hippocampus, parahippocampal gyrus, entorhinal- og perirhinal korteks (Squire & Zola-Morgan, 1991). MTL-strukturane inngår igjen i et større hukommelsesnettverk med nevralt forbindelser til kortikale områder i frontal og parietal korteks (Buckner & Wheeler, 2001). fMRI-studier har vist at flere parietale områder er aktivert ved episodisk gjenkalling, blant annet posterior cingulate korteks, precuneus (Wagner, Shannon, Kahn & Buckner, 2005), supramarginal gyrus (Liang, Wang, Yang & Li, 2012) og midtre temporal gyrus (Hassabis, Kumaran & Maguire, 2007). Alle de nevnte strukturane er blitt beskrevet som deler av det episodiske hukommelsesnettverket (Hassabis et al. 2007).

Eksperimentelle studier med rotter og apekatter, og lesjonsstudier med mennesker har styrket hypotesen om at MTL er assosiert med episodisk hukommelse (Scoville & Milner, 1957; Squire, 1992; Squire & Zola-Morgan, 1991). Studier av mennesker med mild kognitiv svikt og Alzheimers sykdom har også vist at disse lidelsene er spesielt assosiert med temporale og parietale områder av hjernen, inkludert MTL-strukturane, posterior cingulate korteks, precuneus, supramarginal korteks og midtre temporal gyrus (Convit et al., 2000; Fjell et al., 2008; Karas, et al., 2007; Köhler et al., 1998).

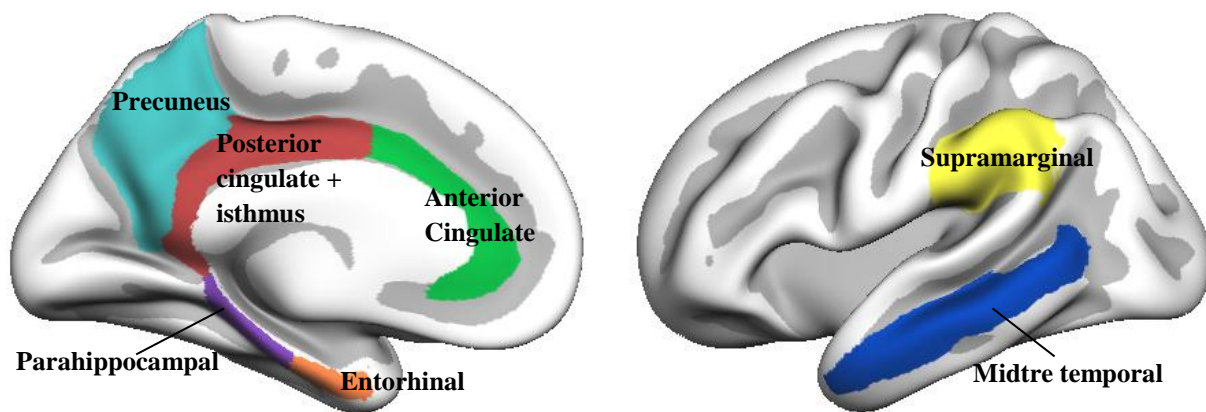
Alzheimers sykdom rammer spesielt mennesker fra omtrent 65 år, og er kjennetegnet av vedvarende hukommelsesvansker som stadig forverres (Berg et al., 1982). Det er imidlertid fortsatt uklart om endringene i de nevnte hjernestrukturane kun forekommer som et resultat av begynnende kognitiv svikt og Alzheimers sykdom, og dermed ikke gjenspeiler strukturelle hjerneendringer som forekommer ved normal kognitiv aldring (Head et al., 2004). I en krysseksjonell studie av Head et al. (2004) ble det rapportert markante reduksjoner i MTL-strukturer hos mennesker med Alzheimers sykdom, mens reduksjonene i de samme strukturane var små ved normal aldring. Dette taler for at strukturelle hjerneendringer ved

normal aldring og ved Alzheimers sykdom kan være to ulike prosesser. En longitudinell studie rapporterte at ved normal aldring, er økt alder assosiert med akselererende atrofi i hjernestrukturer som er sårbare ved Alzheimers sykdom, men at det over livsløpet også forekommer hjerneatrofi i strukturer som ikke er knyttet til sykdommen (Fjell, Walhovd et al., 2009). Ved normal aldring fremkommer det altså hjerneatrofi som har likheter med, men som likevel er forskjellig fra, det man ser ved Alzheimers sykdom. Hjerneatrofi med økt alder kan derfor enten følge et normalt løp eller være patologisk (Small, Tsai, DeLaPaz, Mayeux & Stern, 2002). Det er uansett knyttet mye usikkerhet rundt i hvilken grad hjerneatrofi ved normal aldring og Alzheimers sykdom er forskjellige. Vår studie har mulighet til å undersøke nærmere hvilken sammenheng atrofi i MTL-strukturene og andre sentrale hjerneregioner har med episodisk hukommelse ved normal aldring.

Det er verdt å merke seg at mange av hjernestrukturene nevnt ovenfor overlapper med hjernestrukturene som inngår i default mode-nettverket, som er hypotetisert å bestå av blant annet medial prefrontal korteks, anterior og posterior cingulate korteks, precuneus, midtre temporal gyrus og MTL-strukturene (Andrews-Hanna, Reidler, Sepulcre, Poulin & Buckner, 2010; Buckner, Andrews-Hanna & Schacter, 2008; Greicius et al., 2008; Mazoyer et al., 2001). Hjernestrukturene i default mode-nettverket er vist å være aktivert i hvileperioden mellom kognitive oppgaver, der forsøkspersoner blir bedt om å holde seg avslappet og passive (Mazoyer et al., 2001, Shulman et al., 1997). Det er fortsatt usikkerhet knyttet til hvordan default mode-nettverket støtter kognitive funksjoner. I en studie foreslår Andrews-Hanna et al. (2010) at default mode-nettverket kan deles opp i to subsystemer, MTL-subsystemet og dMPFC-subsystemet (dorsal medial prefrontal korteks), på bakgrunn av kognitiv funksjon. Kort beskrevet sammenfaller aktiveringen som ses i MTL-subsystemet under hvileperioden med den aktiveringen som ses når forsøkspersoner blir bedt om å gjenkalle minner eller forestille seg fremtidige hendelser. Aktiveringen av dMPFC-subsystemet under hvileperioden sammenfaller med aktiveringen som ses ved selvrefererende og sosiale kognitive prosesser. Andrews-Hanna et al. (2010) konkluderer med at mennesker i passive perioder gjerne har selvrelevante tanker der de ofte gjenkaller fortiden eller planlegger fremtiden. Siden det er overlappende hjernestrukturer mellom default mode-nettverket og det episodiske hukommelsesnettverket, er det blitt hypotetisert at endret funksjonell aktivitet i default mode-nettverket kan være en sensitiv biomarkør for Alzheimers sykdom (Greicius, Srivastava, Reiss & Menon, 2004).

En omfattende review av artikler som beskriver relasjonen mellom episodisk hukommelse og de overnevnte hjernestrukturene er utenfor denne oppgavens formål, men en

kortere gjennomgang av de aktuelle strukturene vil være nødvendig, da dette danner grunnlaget for mange av hypotesene vi ønsker å utforske. Aktuelle hjernestrukturer er som følger: MTL-strukturer: Hippocampus, parahippocampal gyrus og entorhinal korteks; frontale strukturer: Anterior cingulate korteks; parietale strukturer: Posterior cingulate korteks, precuneus, supramarginal gyrus; temporale strukturer: Midtre temporal gyrus. Dette utvalget av strukturer er en avgrensning som er implisert i episodisk hukommelse på tvers av flere funksjonelle hjerneavbildningsstudier og lesjonsstudier. Vi antar derfor at de spiller en sentral rolle i normal hukommelsesfunksjon. Dette betyr imidlertid ikke at andre områder ikke også har en sentral rolle, som for eksempel orbitofrontal korteks. Vi har i denne oppgaven likevel valgt å fokusere på de nevnte områdene og strukturene, siden det er spesielt god evidens for at disse er relevante for episodisk hukommelse. Se figur 1 for en representasjon av plasseringen i hjernen for de kortikale strukturene vi har valgt å undersøke.



**Figur 1.** En representasjon av plasseringen i hjernen av de undersøkte strukturene. Kun venstre hemisfære er vist i figuren, men hjernemål fra begge hemisfærer er inkludert i analysene. Kun kortikale strukturer er inkludert.

Gjennomgangen av de ulike hjernestrukturer vil følge samme oppsett, der vi først belyser hvordan den enkelte strukturen er assosiert med episodisk hukommelse. Vi vil deretter belyse relasjonen mellom alderrelaterte endringer i denne strukturen og episodisk hukommelse, om dette tidligere er blitt undersøkt. Mye forskning har fokusert på MTL-strukturene, blant annet fordi disse er spesielt sårbare i Alzheimers sykdom, og fordi MTL-skader som følge av ulike tilstander, som for eksempel temporallappsepilepsi (Viskontas, McAndrews & Moscovitch, 2000) og hypoksi (Yonelinas et al., 2002), fører til omfattende amnesi. Det er få studier som har sett på relasjonen mellom strukturell hjernevolum og hukommelse utenfor MTL-strukturene (Van Petten, 2004).

**Hippocampus.** Kasusstudier av mennesker med vedvarende eller forbigående

anterograd amnesi (svikt i evnen til å danne nye episodiske minner) har vist at hippocampus er avgjørende for episodisk hukommelse (DeJong, Itabashi & Olson, 1969; Scoville & Milner, 1957; Squire, 2009; Victor & Agamanolis, 1990). Hvilken eksakt funksjon hippocampus har i forhold til konsolidering av minner er en pågående debatt. I en review-artikkel konkluderer Squire og Bayley (2007) med at den nåværende hukommelseslitteraturen peker mot at hippocampus har en midlertidig rolle for lagring av både episodiske og semantiske minner, før disse blir konsolidert til neokortikale områder for permanent lagring. En annen teori postulerer at hippocampus alltid er aktivert ved gjenkalling av episodiske minner. Disse minnene blir reinnkodet og distribuert over en større del av hippocampus for hver gjentatte gjenkalling, og eldre minner med flere reinnkodinger vil følgelig være mindre sårbare for glemsel sammenlignet med nyere minner ved en hippocampusskade (Moscovitch, Nadel, Winocur, Gilboa & Rosenbaum, 2006). Det foreligger flere andre teorier, men det som er relevant for vår oppgave er at alle disse teoriene er enige om at hippocampus spiller en avgjørende rolle for episodisk hukommelse over det tidsrommet vi ønsker å undersøke (Moscovitch et al., 2006).

I en review-artikkel av Van Petten (2004) ble 33 studier som tar for seg relasjonen mellom episodisk hukommelse og hippocampalt volum undersøkt. Van Petten (2004) rapporterer at studier av barn, tenåringer og unge voksne viser en negativ relasjon mellom episodisk hukommelse og hippocampalt volum. I studier av friske, eldre mennesker er resultatene preget av enorm variabilitet mellom deltakerne, med få resultater som peker mot en positiv sammenheng mellom episodisk hukommelse og hippocampalt volum med økende alder. Van Petten (2004) forventet a priori at funnene skulle samsvare med det nevropsykologiske perspektivet. Dette perspektivet går ut på at forutsatt at en hjerne er normal og intakt vil den kunne støtte normal kognitiv funksjon, og at all hjerneatrofi vil føre til svekket kognisjon. Siden resultatene fra review-artikkelen var inkonsistente med det nevropsykologiske perspektivet foreslo Van Petten en revidert versjon som tok i betraktning de nye funnene:

With revision, the hypothesis would specify that, to the extent that a small hippocampus reflects tissue loss in old age (rather than pre-existing differences due to developmental factors), poor memory will result, and a positive correlation between hippocampal volume and memory performance will be observed (2004, s. 1406).

Det sentrale blir da å identifisere hvilke interindividuelle ulikheter i hippocampalt volum som skyldes atrofi snarere enn ulike nevroanatomiske utgangspunkt. Dette er en problemstilling longitudinelle studier er best egnet til å belyse, da krysseksjonelle studier kun måler hjernevolum på ett enkelt tidspunkt, og gjør det dermed vanskeligere å avgjøre om variabilitet i

hjernevolum skyldes alderrelatert endring eller ulike utgangspunkt hos forskjellige mennesker (Van Petten, 2004). Studier som har sett på dette forholdet longitudinelt, vil bli belyst senere i denne oppgaven.

**Parahippocampal gyrus.** Cabeza og Nyberg (2000) skriver i en review-artikkel at parahippocampal gyrus viser større aktivering i studier hvor forsøkspersonene bes forestille seg hendelser fra sitt eget liv sammenlignet med studier der deltakerne skal erindre stimuli fra eksperimentelle hukommelsesoppgaver. Parahippocampal gyrus er også blitt vist å aktiveres ved vellykket gjenkjenning av verbale stimuli, uten tilsvarende aktivering ved mislykket gjenkjenning (Daselaar et al., 2001). Dette kan tyde på at parahippocampal gyrus har en rolle innen lagring eller konsolidering av informasjon, men ikke i forsøket på å gjenhente informasjonen (Daselaar et al., 2001).

I en studie med eldre, friske mennesker ble det rapportert ingen signifikant korrelasjon mellom parahippocampalt volum og hukommelse. Det ble derimot funnet en signifikant relasjon mellom parahippocampalt volum og navnsetting hos eldre mennesker med påvist Alzheimers sykdom (Petersen et al., 2000). Nullkorrelasjoner mellom parahippocampalt volum og episodisk hukommelse hos eldre mennesker er også blitt rapportert av blant annet Köhler et al. (1998). I en krysseksjonell studie med deltakere fra 21-81 år ble det ikke funnet en signifikant sammenheng mellom parahippocampalt volum og hukommelse når alder ble kontrollert for (Tisserand, Visser, van Boxtel & Jolles, 2000).

Van Petten et al. (2004) rapporterte i en studie imidlertid en relasjon mellom høyre parahippocampal gyrus og tre av åtte hukommelsestester/deltester. Overraskende nok var samtlige av korrelasjonene negative, slik at mindre parahippocampalt volum var korrelert med bedre episodisk hukommelse.

Volumetriske studier av parahippocampal gyrus tyder derfor på at sammenhengen mellom parahippocampal gyrus og episodisk hukommelse ikke nødvendigvis er knyttet til parahippocampalt volum.

**Entorhinal korteks.** Dyrestudier har vist at entorhinal korteks er kilden til mesteparten av de kortikale forbindelsene til hippocampus, og er dermed en sentral struktur i det viktigste nettverket som fører informasjon mellom neokorteks og hippocampus (Squire & Zola-Morgan, 1991; van Strien, Cappaert & Witter, 2009). Entorhinal korteks har lenge vært betraktet som i hovedsak en enkel input-output modul for hippocampus, men nyere forskning tyder på at entorhinal korteks har mer komplekse funksjoner, som integrering av spatiell input med annen

input for hukommelsesprosessering (van Strien et al., 2009).

En studie gjort av Rodrigue og Raz (2004) på friske, eldre forsøkspersoner fant at større reduksjon i entorhinalt volum over en fem års periode predikerte svakere skåre på tester av episodisk hukommelse. En annen studie med friske, eldre forsøkspersoner viste at deltakere med lavere skåre på en ordlistetest, hadde to år senere signifikant mindre entorhinalt volum enn deltakere med høyere skåre (Rosen et al., 2003).

Ved normal aldring er det ofte blitt rapportert relativt små endringer i entorhinal korteks sammenlignet med andre hjernestrukturer (Fjell, Westly et al., 2009; Good et al., 2001; Raz et al., 2005), men det er også blitt observert en akselerert reduksjon av entorhinal korteks sent i livet (Fjell et al., 2012; Raz et al., 2005). Samlet tyder disse funnene på at en akselerert endring i entorhinalt volum sent i livet er knyttet til svekket hukommelsesfunksjon. Det blir interessant å undersøke om dette også er tilfellet i vår studie. I tillegg er det interessant å undersøke om en sammenheng også eksisterer for yngre deltakere.

**Anterior cingulate korteks.** Lesjoner i anterior cingulate korteks er assosiert med et økt antall konfabuleringer i hukommelsesoppgaver (Turner, Cipolotti, Yousry & Shallice, 2008). Hvorvidt anterior cingulate korteks spiller en aktiv rolle i lagring av minner, eller om den innehar en eksekutiv rolle i integrering og koordinering av andre moduler involvert i lagring er uklart (Restivo, Vetere, Bontempi & Ammassari-Teule, 2009). I en studie på rotter ble det vist at anterior cingulate korteks var involvert ved gjenkalling av 36 dager gamle spatielle minner, men ikke når det kun var én dag siden innlæring (Frankland, Bontempi, Talton, Kaczmarek & Silva, 2004). Squire og Bayley (2007) foreslår at minner lagret i hippocampus blir gradvis konsolidert til kortikale strukturer, som blant annet anterior cingulate korteks, over tid.

En studie undersøkte nevroanatomiske forskjeller mellom eldre. En gruppe eldre på  $\geq 80$  år ble valgt ut på grunnlag av å ha resultater på hukommelsestester tilsvarende forsøkspersoner fra 50-65 år (Harrison et al., 2012). Denne gruppen hadde ingen signifikant atrofi over korteks globalt sammenlignet med gruppen på 50-65 år, og hadde også signifikant tykkere venstre anterior cingulate korteks. Harrison et al. (2012) foreslår at tykkere anterior cingulate korteks kan motvirke aldringsrelaterte reduksjoner i hukommelse.

**Posterior cingulate korteks.** Konsistente funn viser at posterior cingulate korteks er aktivert ved vellykket episodisk gjenkalling (Cabeza & Nyberg, 2000). Flere PET-studier har vist at aktivering av posterior cingulate korteks er assosiert med vellykket gjenkalling av autobiografiske minner (Fink et al., 1996; Maddock, Garrett & Buonocore, 2001). Andre

studier har knyttet posterior cingulate korteks til gjenkalling av emosjonelle stimuli, blant annet emosjonsladede ord (Maddock, 1999; Maddock, Garrett & Buonocore, 2003).

**Precuneus.** Ifølge Cavanna og Trimble (2006) er precuneus et av de minst undersøkte områdene av korteks. Dette skyldes blant annet at precuneus ligger i relativt dypt inne i hjernen, noe som gjør den vanskelig å studere uten hjerneavbildningsteknikker, og også fordi precuneus sjelden blir skadet ved slag eller ulykker, hvilket gir få muligheter til lesjonsstudier.

Precuneus er antatt å være assosiert med gjenkalling av visualiserbar informasjon (Fletcher, Shallice, Frith, Frackowiak & Dolan, 1996; Halsband et al., 1998). Andre studier viser imidlertid at precuneus også aktiveres ved gjenkalling av abstrakt informasjon (Krause et al., 1999; Schmidt et al., 2002). Det er blitt hypotetisert at precuneus er nødvendig for vellykket episodisk gjenkalling, igangsatt av prefrontale hjernestrukturer (Krause et al., 1999). I en review-artikkel av Cavanna og Trimble (2006) ble precuneus hypotetisert til å bestå av to funksjonelt ulike deler, der aktivering av posterior precuneus i hovedsak var assosiert med vellykket gjenkalling, mens anterior precuneus var assosiert med gjenkalling ved hjelp av mental visualisering.

**Supramarginal gyrus.** Cabeza, Ciaramelli, Olson og Moscovitch (2008) skriver i en review at supramarginal gyrus, og posterior parietal korteks forøvrig, først har blitt anslått å være viktig for hukommelse kun etter at bruk av funksjonell hjerneavbildning er blitt vanlig. Under gjenhenting av minner ser supramarginal gyrus ut til å ha økt aktivering ved uambiguøs gjenkalling, versus i tilfeller hvor forsøkspersonen er mer usikker på om en presentert stimulus har blitt vist før (Cabeza et al., 2008). Supramarginal gyrus ser ut til å være viktig for å styre oppmerksomhet under gjenhenting av minner, hvilket er viktig for effektiv gjenhenting (Ciaramelli, Grady & Moscovitch, 2008).

**Midtre temporal gyrus.** Convit et al. (2000) antyder at midtre temporal gyrus er blant de første temporale neokortikale områdene som blir påvirket ved Alzheimers sykdom. Innen hukommelsesforskning blir midtre temporal gyrus ofte knyttet til semantisk prosessering (Cabeza & Nyberg, 2000; Hoffman, Pobric, Drakesmith & Ralph, 2012; Martin & Chao, 2001). En studie av Yonelinas, Hopfinger, Buonocore, Kroll og Baynes (2001) har vist at midtre temporal gyrus er mer aktivert ved gjenkjenning av eldre materiale enn nyere materiale.

**Sammenheng mellom endring i hjernestrukturer og endring i episodisk hukommelse**  
Mange av studiene som undersøker hvordan endringer i hjernevolum påvirker kognisjon er

kryssseksjonelle eller semilongitudinelle (der man undersøker hjerneatrofi på to ulike tidspunkter, men kun måler kognisjon ved ett av tidspunktene, eller omvendt), og det finnes veldig få longitudinelle studier som både undersøker hjerneatrofi og kognisjon på to eller flere tidspunkter. En slik metode ville være best egnet til å belyse det kausale forholdet mellom aldersrelaterte endringer i kognisjon og i hjernen (Fjell & Walhovd, 2010).

I en review-artikkel rapporterte Salthouse (2011b) fem longitudinelle studier som har undersøkt sammenhengen mellom endring i hjernen og endring i hukommelse. Samtlige ble gjort med friske deltakere for å undersøke endring av hukommelse ved normal aldring.

Resultatene fra disse studiene har vært inkonsistente:

Endring i episodisk hukommelse er blitt assosiert med endring i hippocampalt volum (Kramer et al., 2007), tap av globalt hjernevolum (Schmidt et al., 2005) og positiv endring i tykkelse av noen MTL-områder i høyre hemisfære, inkludert fusiform gyrus, inferior lateral ventrikkel og temporal gyrus (Murphy et al., 2010). Andre studier rapporterte ingen sammenheng mellom endring i episodisk hukommelse og endring i hippocampalt volum (Cohen, Small, Lalonde, Friz & Sunderland, 2001; Du et al., 2006) og entorhinalt volum (Du et al., 2006).

Andre forskere som har undersøkt denne sammenhengen longitudinelt er Persson et al. (2012) og Fjell et al. (2012). Persson et al. (2012) rapporterte en positiv sammenheng mellom endring i hippocampalt volum og endring i episodisk hukommelse, der redusert hippocampalt volum er assosiert med dårligere skårer på hukommelsesmål. I studien av Fjell et al. (2012) ble det rapportert en positiv sammenheng mellom endring i entorhinalt volum og endring i episodisk hukommelse.

Semilongitudinelle studier er blant annet blitt gjort av Ylikoski et al. (2000) og Rodrigue og Raz (2004). Ylikoski et al. (2000) rapporterte ingen sammenheng mellom endring i episodisk hukommelse og endring i hippocampalt volum og temporalt volum, mens Rodrigue og Raz (2004) rapporterte en sammenheng mellom endring i entorhinalt volum og endring i hukommelse.

Alle studiene nevnt i avsnittet ovenfor ble gjort med en begrenset aldersgruppe med deltakere fra omtrent 50 år og oppover, og tok som regel for seg relativt få hjernestrukturer hypotetisert til å være tilknyttet hukommelse. ”Det virker som om ingen studier er blitt gjort hvor sammenhengen  $\Delta B - \Delta C$  er blitt undersøkt som en funksjon av alder” (Salthouse, 2011b, s. 773, egen oversettelse), der  $\Delta B$  er endring i hjernestrukturer over tid og  $\Delta C$  er endring i kognisjon over tid, deriblant episodisk hukommelse.

Til tross for at det foreligger konsistente funn om at økt alder er assosiert med dårligere



hukommelse, og at hjernevolum reduseres med høyere alder, foreligger det altså svært få studier som har undersøkt sammenhengen mellom endring i hjernen og endring i hukommelse. Vår studie er imidlertid den første studien av sitt slag som dekker hele det voksne livsløpet. Som nevnt ovenfor, er det noen studier som har funnet en sammenheng blant eldre mennesker, men det er foreløpig ingen studier som har undersøkt om denne sammenhengen er unik for de eldre. Det er uklart om den gradvise reduksjonen i hjernevolum som kan ses blant yngre og middelaldrende mennesker, også vil reflekteres i reduserte hukommelseskårer. Dette er et nødvendig steg for å fastslå når i livet hjerneatrofi er assosiert med svekket hukommelse, og bedre kunne forstå det nevrobiologiske grunnlaget for kognitive endringer ved normal aldring. Det er nettopp disse spørsmålene vi ønsker å belyse med denne oppgaven. Vi vil undersøke om volumetriske endringer i sentrale hukommelsesstrukturer vil resultere i endringer i hukommelsesmål over hele det voksne livsløpet.

### **Er aldersrelaterte endringer i episodisk hukommelse mediert av hjerneanatomiske endringer?**

En variabel er en medierende variabel dersom relasjonen mellom en uavhengig og en avhengig variabel er helt eller delvis forklart av denne variabelen (Baron & Kenny, 1986). En vanlig antakelse innen nevrokognitiv forskning er at aldersbetinget endring i kognisjon er mediert av strukturelle hjerneendringer (Fjell & Walhovd, 2010). I en review-artikkel rapporterer Salthouse (2011b) en del studier der medieringsanalyser er blitt utført for å vurdere denne antakelsen statistisk. Det er imidlertid få studier som har vurdert alternative forklaringsmodeller, som for eksempel hvorvidt relasjonen mellom alder og hjernestruktur er mediert av kognisjon (Salthouse, 2011b).

Det kan også hypotetiseres at den kausale retningen mellom hjernestrukturer og kognitiv fungering ikke forklares med en mediatorvariabel, men at sammenhengen mellom variablene kun eksisterer fordi begge er uavhengig relatert til endring i alder. En annen forklaring vil være at det kausale forholdet skyldes en fjerde variabel (livsstil, utdanning e.l.) som er relatert til både alder, hjernestrukturer og kognisjon (Salthouse, 2011b).

Ifølge Salthouse (2011b) er det få tilfeller der antakelsen om at strukturelle hjerneendringer er en medierende variabel forklarer resultatene bedre enn alternative forklaringsmodeller. For å kunne avgjøre den kausale retningen, bør man derfor prøve å utelukke alternative forklaringsmodeller. Først når flere modeller peker mot samme resultat, kan den hypotetiserte kausale retningen sies å være mer sannsynlig enn andre alternative forklaringsmodeller.

## **Årsaksforklaring med krysseksjonell eller longitudinell data**

Som tidligere nevnt viser longitudinelle og krysseksjonelle studier ulike funn angående når i livet svekkelse i episodisk hukommelse starter. Forskning innen kognitiv aldring har lenge vært dominert av krysseksjonelle studier, blant annet fordi dette forskningsdesignet raskt og kostnadseffektivt kan undersøke et vidt aldersspenn. Hovedbegrensningen er at dataene ikke har mulighet til å vise kausale sammenhenger, men kun korrelasjoner mellom variabler (Raz, 2005). Det blir derfor uklart hva den temporale relasjonen mellom alder, hjernevariabler og kognitive variabler er. Det er vanlig å anta at longitudinelle studier er en bedre metode for å belyse den temporale relasjonen mellom disse variablene, da dataene i longitudinelle studier er hentet på to eller flere ulike tidspunkt med de samme forsøkspersonene (Salthouse, 2011b).

**Egnetheten av krysseksjonell metode.** Det er en pågående debatt blant nevropsykologiske forskere om hvorvidt krysseksjonell metode er godt egnet til nevrokognitiv aldringsforskning, tatt i betraktning de inkonsistente funnene mellom krysseksjonelle og longitudinelle studier. Salthouse (2011b) mener at krysseksjonelle studier er en rimeligere og mer tidsbesparende metode, og et godt første steg for å belyse relasjonen mellom hjerne og kognisjon. Man kan bruke slike krysseksjonelle data til å hypoteseteste ulike medierings- og modereringsmodeller, der de mest lovende modellene blir fulgt opp med longitudinelle studier.

I en studie gjort av Raz et al. (2005) ble endringer i regionalt hjernevolum målt både krysseksjonelt og longitudinelt, for så å sammenligne resultatene fra disse metodene. Krysseksjonelle data viste en tendens til å underestimere i hvilken grad ulike hjernestrukturer krymper. Dette gjaldt spesielt for inferior parietallapp, en hjernestruktur assosiert med episodisk hukommelse, der krysseksjonelle data ikke fanget opp reliabel endring, mens longitudinelle data fant robust endring. Dette funnet impliserer at longitudinelle data kan fange opp resultater knyttet til kognitiv aldring som krysseksjonelle data ikke fanger opp, og at longitudinelle studier ikke nødvendigvis burde ta krysseksjonelle funn som utgangspunkt (Raz & Lindenberger, 2011).

Longitudinelle studier har også egne metodiske svakheter. For det første er selektiv drop-out et vanlig problem. Manglende motivasjon, dødelighet blant de eldste og flytting blant de yngre er vanlige årsaker for drop-out (Raz, 2005). Dette fører til en systematisk seleksjon i utvalget, der slutt deltakerne i snitt er friskere, mer intelligente og mindre deprimerte enn drop-outs (Lindenberger, Singer & Baltes, 2002). Et annet problem er at longitudinelle studier innen kognitiv aldring ofte fokuserer på de yngste og/eller de eldste i stedet for å undersøke hele livsløpet. Dermed risikerer man at den kritiske endringen i episodisk hukommelse skjer utenfor

det longitudinelle intervallet man undersøker (Salthouse, 2011b). Siden longitudinelle studier av aldring ikke kan gjøres eksperimentelt, er longitudinell data i seg selv heller ikke tilstrekkelig for å trekke kausale konklusjoner (Salthouse, 2011a).

Salthouse (2011a) mener at den beste løsningen på dette problemet vil være å basere fremtidig forskning på både krysseksjonelle og longitudinelle data, der man legger større vekt på studier hvor resultater fra begge metoder viser lignede resultater. I tillegg må man kunne gjenkjenne begrensninger knyttet til de ulike metodene og ta dem i betraktning når man skal diskutere resultatene.

### **Rasjonale og forskningsspørsmål**

Vi ønsker med denne oppgaven å undersøke sammenhengen mellom hjerneanatomiske endringer og prestasjoner på tester av episodisk hukommelse i et livsløpsperspektiv. Som tidligere nevnt har flere studier tatt for seg hvordan tykkelse og volum av hjernestrukturer korrelerer med hukommelse, og også hvordan henholdsvis hukommelse og hjernestrukturer endrer seg over livet. Noen studier har også sett på hvordan disse endringene ser ut til å henge sammen med hverandre, men ingen har studert dette longitudinelt over hele det voksne livsløpet. Da alder ikke kan manipuleres eksperimentelt er longitudinelle metoder den beste måten vi har til å undersøke kausalitet i slike spørsmål. Derfor har vi med denne oppgaven en unik mulighet til å kaste lys over hvordan aldring, hukommelse og nevroanatomi henger sammen, hvilket for tiden er et hett debattert felt.

Med utgangspunkt i den gjennomgåtte litteraturen, ønsker vi med denne oppgaven å belyse følgende hypoteser:

***H1: Nedsatt episodisk hukommelse vil henge sammen med reduksjon i volum og tykkelse av sentrale strukturer innen det episodiske hukommelsesnettverket.***

Innen forskningslitteraturen foreligger det foreløpig ikke klare resultater som svarer på denne hypotesen, da de få longitudinelle studier som har studert sammenhengen mellom atrofi av hjernestrukturer og reduksjon i episodisk hukommelse er inkonsistente (Salthouse, 2011b). Det er derfor viktig at flere longitudinelle studier undersøker denne sammenhengen. Salthouse (2011b) mener at det er mulig å finne mer konsistente funn med en grundigere metode, som ved for eksempel å inkludere flere forsøkspersoner, ha flere gjentestinger og studere et videre aldersspenn.

Det er få studier som har sett på relasjonen mellom volum og hukommelse utenfor MTL-strukturene (Van Petten et al., 2004). Det vil derfor være interessant, i tillegg til å undersøke MTL-strukturene, å undersøke hvorvidt eventuelle endringer i andre sentrale

strukturer innenfor det episodiske hukommelsesnettverket (anterior cingulate korteks, posterior cingulate korteks, precuneus, supramarginal gyrus og midtre temporal gyrus) er assosiert med endringer i episodisk hukommelse. Alle strukturer som vil bli undersøkt her er med ulike metoder vist å være knyttet til hukommelse, som vist i studier av Alzheimers sykdom og med funksjonell hjerneavbildning. Det er derfor rimelig å forvente at reduksjon i noen av disse strukturene vil henge sammen med svekket episodisk hukommelse.

***H2: Det vil være en relativt svak sammenheng mellom hjerneatrofi og reduksjon i episodisk hukommelse før 60 år, etterfulgt av en sterkere sammenheng fra rundt 60 år.***

Spørsmålet om når i livet aldersrelatert svekkelse i hukommelse starter er en meget aktuell debatt (Nilsson et al., 2009; Salthouse, 2009; Schaie, 2009). Vi forventer at sammenhengen mellom hjerneatrofi og episodisk hukommelse vil være sterkere for deltakere over 60 år enn deltakere under 60, da tidligere longitudinelle studier av hukommelse indikerer reduksjon fra omtrent 60 år (Nyberg et al., 2012; Rönnlund et al., 2005).

Selv om dette er kjernen i en meget aktuell debatt, er det få studier som har prøvd å belyse dette spørsmålet ved å studere sammenhengen mellom atrofi av hjernestrukturer og reduksjon i episodisk hukommelse. Vår studie har en unik mulighet til å belyse dette spørsmålet, da den i tillegg til hukommelsesmål, også tar i bruk hjerneavbildningsteknikker. Vi har derfor mulighet til å belyse når endring i episodisk hukommelse starter, og om denne endringen faktisk henger sammen med endring i hjernestrukturer. Ved å se på hele det voksne livsløpet, har vi også mulighet til å belyse relasjonen mellom strukturelle hjerneendringer og kognitive endringer i midten av livet, hvilket er et område som er blitt lite studert tidligere (Salthouse, 2011b). Dette vil belyse hvorvidt sammenhengen mellom endring i hjernestruktur og endring i hukommelsesfunksjon er unikt i alderdom eller en generell effekt på tvers av hele livsløpet.

***H3: Endring i hukommelsesfunksjon med økende alder er mediert av hjerneanatomiske endringer.***

Det er noen kryssseksjonelle studier som har sett på relasjonen mellom alder og hukommelse, med globalt eller regionalt hjernevolum som medierende variabel (Salthouse, 2011b), men som diskutert ovenfor er medieringsanalyser av kryssseksjonelle data kontroversielle (Raz et al., 2005; Raz & Lindenberger, 2011). Det er også få studier som har undersøkt om alternative modeller vil forklare relasjonen bedre, og analyser av disse resultatene etter andre modeller, har vist at disse i noen tilfeller forklarer resultatene bedre enn modellen der hjernevolum er en medierende variabel for alder på hukommelse (Salthouse, 2011b).

Vi ønsker å undersøke resultatene våre etter alle de nevnte medieringsmodellene, og forventer at alle våre medieringsanalyser vil gi resultater i overstemmelse med at strukturelle hjerneendringer medierer mye av relasjonen mellom alder og episodisk hukommelse. Det at vi undersøker longitudinelt over hele livsløpet, gir oss en unik mulighet til å se på det kausale forholdet mellom økt alder, endring i episodisk hukommelse og strukturelle hjerneendringer.

## Metode

### Utvalg

Utvalget er hentet fra et pågående longitudinelt forskningsprosjekt kalt "Kognisjon og plastisitet gjennom livet" ved universitetet i Oslo. Studien er tilrådd av regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst).

Deltakerne ble rekruttert gjennom avisannonser, og blant studenter og ansatte ved universitetet i Oslo. Inklusjonskriteriene var at deltakerne var høyrehendte, mellom 20 og 83 år og hadde norsk som morsmål. Før inklusjon i studien ble potensielle deltakere ekskludert dersom de rapporterte nevrologiske eller psykiske lidelser som kunne ha innvirkning på sentralnervøs funksjon. Disse inkluderte slag, alvorlig traumatisk hodeskade, ubehandlet hypertensjon og diabetes. Andre eksklusjonskriterier var bruk av psykofarmaka innen de siste 2 årene og bekymringer for egen hukommelsesfunksjon. Informert samtykke var innhentet fra alle deltakerne før testing.

Deltakerne ble testet på to ulike tidspunkt, med oppfølging ~4 år ( $M = 3.56$ ,  $\text{min.} = 2.67$ ,  $\text{max.} = 4.75$ ) etter første testing (heretter kalt t1 og t2). Til sammen 281 personer gjennomførte testing ved t1, mens oppfølgingsstudien ved t2 ble gjennomført av 215 personer (retention = 77 %). Se vedlegg for beskrivelse av demografiske variabler og nevropsykologiske testresultater for drop-outs og stay-ins.

For å estimere generelt evnenivå ble deltakerne ved t1 og t2 testet med Weschler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (ordforståelse, likheter, matriser, terningmønster) (Wechsler, 1999), der alle deltakerne skåret innen normal IQ ( $IQ > 85$ ,  $\text{min.} = 93$ ,  $\text{max.} = 145$ ). I tillegg fylte deltakerne ut Beck Depresjonsinventorium (BDI) (Beck & Steer, 1987) og ble testet med Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) ved t1. Ved t2 ble deltakerne kun retestet med MMSE. En skåre på  $< 16$  på BDI og en skåre på  $> 25$  på MMSE ble satt som inklusjonskriterier. For t1 skåret alle deltakerne  $< 16$  på BDI og  $> 25$  på MMSE, og ingen av deltakerne ble ekskludert på bakgrunn av disse testene. For t2 var det én person som skåret 17 på MMSE, som ble ekskludert fra videre analyser i studien.

Tre personer ble ekskludert på grunn av manglende MR-undersøkelse og/eller nevropsykologisk testdata. Ytterligere fem personer ble ekskludert fordi disse viste en endring på > 10% på MMSE. Inklusjonskriterier for California Verbal Learning Test – Second Edition (CVLT-II) (Delis, Kramer, Kaplan & Ober, 2004) er gjengitt i avsnittet *Materiale og prosedyrer* under. Ingen ble ekskludert på bakgrunn av atferdskriterier i forbindelse med hukommelsesoppgavene. Alle MR-bildene var evaluert av en spesialist i nevreradiologi, og ingen av bildene viste tegn på skader eller patologiske tilstander. For demografiske data med de resterende 206 deltakerne se tabell 1.

## **Materiale og prosedyrer**

**CVLT-II.** California Verbal Learning Test er blitt vurdert som et valid mål på episodisk verbal læring og hukommelse (Delis, Freeland, Kramer & Kaplan, 1988), og er et hukommelsesmål som vanlig benyttes innen nevropsykologisk forskning (f.eks. Alexander, Stuss & Fansabedian, 2003). Den norske oversettelsen av CVLT-II er vist å i hovedsak bevare de psykometriske egenskapene til den amerikanske versjonen (Bosnes, 2007).

Testen ble gjennomført som beskrevet i manualen (Delis, Kramer, Kaplan & Ober, 2000). Testen ble administrert av en testleder. Testleder leste opp en liste med 16 ord (Liste A) for forsøkspersonen, med en hastighet på ett ord hvert andre sekund. Etter at listen var ferdig opplest ble forsøkspersonen bedt om å gjenta alle ord hun kunne huske fra listen. Testleder gjentok samme prosedyre 5 ganger. Deretter leste testleder en annen liste (Liste B) som forsøkspersonen også skulle gjenta. Uten å lese den første listen på nytt, ble så forsøkspersonen bedt om å gjengi Liste A fra hukommelsen – først uten stikkord, deretter med stikkord ("cuing"). Etter 20 minutters opphold ble forsøkspersonen igjen bedt om å gjengi Liste A. Dette ble etterfulgt av et gjenkjenningparadigme der testleder leste en liste med 44 ord, og forsøkspersonen svarte hvorvidt ordene var med i Liste A. Etter et opphold på ytterligere 10 minutter gjennomgikk forsøkspersonen et "tvunget valg"-paradigme der hun ble bedt om å angi hvilket av to ord som var med i Liste A. Til sammen 16 slike ordpar ble lest høyt for forsøkspersonen.

For å minimere læringseffekter ble deltakerne testet med original form ved t1, og alternativ form ved t2.

Betingelsene som følges av denne prosedyren er som følgende: Liste A innlæring, umiddelbar gjenkalling, 30 minutters gjenkalling, gjenkjenning, falske positive ved gjenkjenning og tvungen gjenkjenning.

Inklusjonskriterier for CVLT-II var t-skåre >30 på både innlæring og 30 minutters

gjenkalling for t1 og t2 og en endring <60% på innlæring og 30 minutters gjenkalling fra t1 til t2. Som tidligere nevnt ble én av deltakerne ekskludert på bakgrunn av disse kriteriene.

**MR-avbildningsparametre.** MR-undersøkelsene ved t1 og t2 ble begge utført ved Rikshospitalet Universitetssykehus i Oslo. Opptakene ble gjort på en 1,5 Tesla Siemens Avanto scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Tyskland) med 12-kanalers hodespole. Pulssekvensene for de morfometriske analysene var to repeterte 3D T1-vektede Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE). Parametrene var følgende: Repetition time (TR)/echo time (TE)/time to inversion (TI)/flip angle (FA) = 2400 ms/3,61 ms/1000 ms/8°, matrise = 192 x 192, field of view = 192. Hvert volum bestod av 160 sagittale snitt (vokselstørrelse = 1,25 x 1,25 x 1,20 mm). Hvert av opptakene varte i 7 minutter og 42 sekunder. Et gjennomsnittsbilde av begge opptaksrundene ble senere konstruert for å øke signal-to-noise ratio (SNR).

**Morformetriske analyser av kortikal tykkelse.** Programmet Freesurfer versjon 5.1 ble benyttet for å estimere kortikal tykkelse (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>) (Dale, Fischl & Sereno, 1999; Dale & Sereno, 1993; Segonne et al., 2004) Ved hjelp av intensitets- og kontinuitetsinformasjon fra hele hjernevolumet, kan man skape en representasjon av skillet mellom grå- og hvitsubstans og en representasjon av den kortikale overflaten. Avstanden mellom disse representasjonene ble deretter regnet ut for hvert punkt over hele overflaten for å estimere kortikal tykkelse (Dale & Sereno, 1993; Dale et al., 1999). De resulterende kartene over kortikal tykkelse var konstruert på en slik måte at de ikke var begrenset til oppløsningen i MR-bildene, og kunne oppdage forskjeller mellom grupper på under millimeternivå (Fischl & Dale, 2000).

Denne prosessen er blitt validert histologisk (Rosas et al., 2002) og manuelt (Kuperberg et al., 2003).

En automatisert prosedyre ble utført for å dele rekonstruksjonene inn i ulike kortikale områder. For å gjøre reliable estimater av volum og tykkelse ble bildene prosessert med longitudinell strøm (Reuter et al., 2012) i FreeSurfer. Mer spesifikt ble hjernebildene fra t1 og t2 prosessert med utgangspunkt i en hjernemal fri for bias, basert på felles informasjon fra begge tidspunkt (Reuter & Fischl, 2011), noe som markant øker reliabilitet og statistisk styrke (Reuter et al., 2012). Alle vokslar i hvert bilde ble tilegnet ulike områder ved å sammenligne deres plassering på bildene med plasseringen av kortikale områder på et manuelt konstruert atlas, og slik beregne hvilke områder de mest sannsynlig hørte inn under (en utdypende

beskrivelse av prosedyren finnes i Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004). På denne måten ble den rekonstruerte overflaten inndelt i 33 ulike kortikale områder i hver hemisfære. Hvert område ble deretter undersøkt manuelt for å sikre nøyaktighet. Gjennomsnittlig tykkelse for hvert område ble så kalkulert.

Av disse 33 kortikale områdene valgte vi ut følgende 9 områder for videre analyser: Parahippocampal gyrus, precuneus, supramarginal gyrus, entorhinal korteks, posterior cingulate korteks, isthmus av cingulate gyrus, midtre temporal gyrus og rostral- og caudal anterior cingulate korteks.

**Morformetriske analyser av kortikalt og subkortikalt volum.** For å estimere volum av hjernestrukturer ble en automatisert segmenteringsprosedyre beskrevet av Fischl et al. (2002) tatt i bruk. Denne har mye til felles med metoden brukt til inndeling av kortikale områder nevnt ovenfor (Fischl et al., 2004), hvor vokslene i bildene blir tilegnet ulike strukturer ved å sammenligne med et manuelt konstruert atlas. Denne prosedyren er blitt vist å være like nøyaktig som om man hadde segmentert hjernestrukturene manuelt (Fischl et al., 2002), men som tidligere ble hvert foreslåtte område inspisert manuelt for å sikre nøyaktighet.

Intrakranielt volum ble estimert for å kontrollere for ulike hodestørrelser hos ulike deltakere. Intrakranielt volum er vist å være av ganske variende størrelser blant ulike mennesker, og består blant av cerebrospinal væske, hjernevev og hjernehinne. Prosedyren som ble brukt for å estimere intrakranielt volum er blitt beskrevet av Buckner et al. (2004).

De samme områdene som ble valgt ut for analyser av kortikal tykkelse, samt hippocampus, ble også valgt ut for analyser av volum.

Strukturene som Freesurfer kategoriserte som rostral og caudal anterior cingulate korteks ble manuelt slått sammen til en felles struktur – anterior cingulate korteks. Posterior cingulate korteks og isthmus av cingulate gyrus ble også manuelt slått sammen til en felles struktur – posterior cingulate korteks. Dette ble gjort for både mål av volum og tykkelse.

## **Statistiske analyser**

**T-tester av endring.** En paret T-test ble utført på skårer for WASI ordforståelse, WASI matriser, mini mental status, fullskala-IQ, alle CVLT II delskårer og på gjennomsnittlige årlige prosentendringer for alle aktuelle hjernestrukturer for å se hvorvidt de hadde endret seg signifikant fra t1 til t2. Dette ble gjort for å vurdere hvorvidt utvalget hadde forandret seg signifikant på disse testene.

Vi testet også om de undersøkte hjernestrukturene endret seg signifikant ulikt fra resten



av korteks. Dette ble gjort ved at gjennomsnittet av endring i volum og tykkelse av de resterende kortikale strukturene inndelt med FreeSurfer 5.1 ble regnet ut, og T-tester ble benyttet for å se om de undersøkte strukturene endret seg signifikant ulikt fra dette gjennomsnittet.

**Forberedelser til longitudinelle sammenligninger.** For å lage endringsmål for atferd brukte vi råskårer på CVLT II på t2 med de respektive råskårene på t1 regret ut, og videre analyser ble gjort på de standardiserte residualene. På denne måten ses endring hos den enkelte deltakeren som standardavvik relativt til gruppegjennomsnittet, korrigert for skårene ved t1. Tid mellom t1 og t2 ble også regret ut for hver deltaker for å ta høyde for sannsynlig større læringseffekter og mindre aldersrelaterte reduksjoner for deltakere med kortere intervaller mellom testtidspunkt.

Som longitudinelt endringsmål for hjernestrukturer brukte vi gjennomsnittlig prosentendring i kortikal tykkelse og volum av hver enkelt struktur per år, hvilket er et en mye brukt indeks i forskning på strukturelle hjeneendringer. Vi regrerte ut effekten av endringer i supratentorialt volum, for å teste om effektene som ble observert er spesifikke til de valgte hjernestrukturerne, og dermed forklarer varians utover det som forklares av globale hjerneendringer.

Lateralt occipitalt volum og tykkelse ble valgt som kontrollstrukturer for å vurdere om eventuelle korrelasjoner mellom endring i hjernestrukturer og CVLT-skårer var spesifikke for de utvalgte strukturene. Lateral occipital kompleks er et område som er involvert i prosessering av visuelle stimuli (Grill-Spector, Kourtzi & Kanwisher, 2001), og vi forventer derfor at den har liten sammenheng med episodisk hukommelse for verbale stimuli.

**Sammenheng mellom endring i hjernestruktur og endret hukommelse.** Det ble for hele utvalget kjørt partielle korrelasjoner, etter at supranentorialt volum var regret ut, mellom endringer i volum og tykkelse av de aktuelle hjernestrukturerne, og endringer i delskårer på CVLT II. Alle de partielle korrelasjonene ble kontrollert for kjønn og alder, og p-verdiene ble justert for multiple sammenligninger med Bonferroni-korreksjon.

For å kontrollere for mulige utliggere ble det generert studentized deleted residualer for alle korrelasjoner mellom hjernemål og CVLT-mål for alle forsøkspersoner. Deltakere som avvek fra gjennomsnittet med mer enn to standardavvik i enten positiv eller negativ retning på en enkelt korrelasjon ble ekskludert fra resultatene for denne korrelasjonen.

Dette ble gjort for å forhindre at enkelte avvikende skårer skulle påvirke de observerte

sammenhengene.

**Sammenligning av hjerne-hukommelseskorrelasjoner på tvers av ulike aldersgrupper.** Utvalget ble i tillegg delt inn i to grupper, med deltakere over og under 60 år, for å undersøke om det er en ulik sammenheng mellom volum og tykkelse av hjernestrukturer før og etter 60 års alder, basert på at tidligere longitudinelle studier har indikert at endringer i hukommelsesfunksjon ser ut til å øke etter omtrent denne alderen (Rönnlund et al., 2005; Salthouse, 2010c; Schaie, 1994; Zelinsky & Burnight, 1997).

For å avgjøre om de to gruppene var like nok til å være sammenlignbare ble T-tester utført på skårer fra t1 i MMSE, BDI, t-skårer for terningmønster, ordforståelse, likheter og matriser, samt antall år utdanning og fullskala, verbal og utførings-IQ. T-tester ble også brukt for å se om aldersgruppene var signifikant ulike på de ulike CVLT II-endringsmålene. Årlig endring av råskårer i CVLT-deltester hos hver av aldersgruppene ble T-testet for å se om disse endret seg signifikant også når ikke kontrollert for variasjon på t1, og differansen mellom aldersgruppene her ble også T-testet. T-tester ble gjort for å undersøke om gjennomsnittlig prosentvis endring av de ulike hjernestrukturane var signifikant forskjellig for de to aldersgruppene, samt T-tester for å undersøke om gruppene var signifikant ulike med henhold til denne endringen.

Som for hele utvalget ble det for de to aldersgruppene også kjørt partielle korrelasjoner mellom endringer i volum og tykkelse av de aktuelle hjernestrukturane, og endringer i delskårer på CVLT II. Alle de partielle korrelasjonene ble kontrollert for kjønn og alder, og ble justert for multiple sammenligninger med Bonferroni-korreksjon. Tilsvarende utliggeranalyser ble gjort ved disse korrelasjonene som ved hele utvalget, som nevnt over.

For aldersgruppene over og under 60 år ble Fisher r-to-z transformation brukt til å sammenligne korrelasjonene mellom endring i volum og tykkelse av hjernestrukturer og endring i CVLT II-skårer hos de to aldersgruppene. Kun korrelasjoner som var signifikante for minst én av aldersgruppene ble undersøkt på denne måten. Ved Fisher r-to-z transformation konverteres korrelasjonskoeffisientene til en Z-verdi som kan brukes til å vurdere hvorvidt to korrelasjonskoeffisienter er signifikant ulike fra hverandre. På denne måten er det mulig å avgjøre om gruppene var signifikant ulike på korrelasjonene mellom endring i tykkelse og volum av de aktuelle hjernestrukturane og endring i CVLT II-skårer.

**Endring i hjerne/hukommelseskorrelasjoner over livsløpet.** I tillegg ble det for hele utvalget gjort regresjonsanalyser for å undersøke om det forekom interaksjonseffekter mellom strukturelle hjerneendringer og alder på endring i CVLT II-delskårer. Mens

aldersgruppeanalysen nevnt ovenfor kun viser om gruppene skiller seg fra hverandre, vil en regresjonsanalyse av interaksjoner gjort på denne måten vise i hvilken grad endring i korrelasjoner mellom endring av hjernestrukturer og CVLT-skårer over livet passer med en kurvelineær, eksponensiell endring. Funn av slike interaksjonseffekter vil underbygge at sammenhengene er ulike for yngre og eldre deltakere, og gi ytterligere hold for at det er hensiktsmessig å undersøke aldersgruppene separat. Kun hjerne/hukommelseskorrelasjoner som var signifikante for minst én av aldersgruppene ble undersøkt på denne måten. Dette ble testet ved modellen  $\text{hukommelsesendring} = C + \beta_1(\text{alder}) + \beta_2(\text{nevroanatommisk endring}) + \beta_3(\text{alder} \times \text{nevroanatommisk endring})$ . Eventuelle signifikante bidrag fra interaksjonen  $\beta_3(\text{alder} \times \text{nevroanatommisk endring})$  vil tyde på at sammenhengen mellom strukturelle hjerneendringer og CVLT II-delskårer varierer som en funksjon av alder.

Moving average er blitt brukt for å kunne undersøke sammenhengene mellom strukturell hjerneendring og endring i hukommelse over hele det voksne livsløpet. Ved moving average undersøkes overlappende grupper på variablene av interesse, slik at en mer finkornet undersøkelse av utvalget kan gjøres uten at N i hver gruppe blir for lav. Kun hjernestrukturer og CVLT II delskårer som viste signifikante korrelasjoner for enten aldersgruppen over eller under 60 år ble inkludert i denne analysen. I våre analyser ble det benyttet grupper med et aldersspenn på 20 år, med 10 års overlapp mellom gruppene. Basert på alder ved t1 er første gruppe fra 20-40 år, andre gruppe fra 25-45 år etc. På denne måten ble totalt 10 overlappende aldersgrupper konstruert for hele utvalget, og analysene ble kjørt innen hver aldersgruppe separat.

**Medieringsanalyser.** Medieringsanalyser ble utført for å vurdere hvilke modeller som best forklarte sammenhengene mellom alder, kognisjon og strukturelle hjernemål. Alle analysene ovenfor av sammenhenger mellom strukturelle hjerneendringer og endring i hukommelse er kontrollert for alder. Det finnes flere muligheter for hvordan alder, hukommelse og hjernevolum henger sammen. For å undersøke dette så vi på partielle korrelasjoner mellom to av disse variablene av gangen, og sammenlignet dette med samme korrelasjon med den siste variabelen regrert ut. For eksempel ble det gjort partielle korrelasjoner mellom alder og hukommelse med kun kjønn regrert ut, og deretter mellom alder og hukommelse med kjønn samt volum og tykkelse for ulike hjernestrukturer regrert ut, med egne analyser for hver struktur. Om å regrere ut en tredje variabel skaper en betraktelig reduksjon i sammenhengen mellom de to andre variablene, åpner dette for at sammenhengen mellom de to variablene kan forklares av variasjonen i den tredje. Om hypotesen at effekten av aldring på hukommelse

medieres av hjernevolum- og tykkelse er korrekt, vil man forvente en større reduksjon av å kontrollere for hjernemål enn for kontroll av alder eller hukommelse. Om den største reduksjonen forekommer når vi kontrollerer for hukommelse, er dette i overensstemmelse med at kognitiv fungering medierer effekten av alder på hjernevolum/tykkelse. Om den største reduksjonen forekommer ved kontroll for alder passer resultatene bedre med en modell hvor hjernevolum/tykkelse og hukommelse er uavhengig assosiert med økt alder (Salthouse, 2011b).

CVLT II 30 minutter ble brukt av hukommelsesmålene for å undersøke mediering. Slike medieringsanalyser ble først utført for krysseksjonelle data fra tidspunkt 1, for samtlige av de undersøkte hjernestrukturane. Vi undersøkte også mediering for de longitudinelle endringsmålene, men da kun for strukturer hvis endring ble funnet å ha minst én signifikant korrelasjon med endring i CVLT II 30 minutter for hele utvalget. Denne analysen ble gjort for å undersøke om en eventuell aldersbetinget akselerasjon i endring av hukommelsesskårer var mediert av økende årlig atrofi i hjernestrukturer over livet. Den motsatte muligheten ble også undersøkt, med endring i hukommelsesskårer som mediator for strukturelle hjerneendringer. Det ble også undersøkt om korrelasjoner mellom endring i hjernestrukturer og endring i hukommelsesmål var forklart av uavhengige korrelasjoner med alder.

## **Resultater**

### **Resultater for hele utvalget**

**Atferdsresultater.** Tabell 1 viser resultater fra nevropsykologiske tester på tidspunkt 1 og tidspunkt 2 for hele utvalget, samt endringen mellom t1 og t2 for tester gjort på begge tidspunkt. En paret T-test viste signifikant ulike resultater fra t1 til t2 for fullskala IQ, mini mental status, WASI ordforståelse, CVLT II innlæring og CVLT II umiddelbar gjenkalling for  $p < .01$ .

	t1		t2		t2 – t1
N	206		206		-
Kjønn (Kvinner/Menn)	121/85		121/85		-
Alder	50.25	(16.55)	53.80	(16.49)	3.55
Utdanning	15.91	(2.61)	-	-	-
BDI <sup>a</sup>	4.52	(3.93)	-	-	-
FSIQ	115.78	(8.59)	119.11	(9.79)	3.33*
VIQ	112.38	(9.11)	-	-	-
PIQ	117.21	(10.23)	-	-	-
MMS	29.42	(0.73)	29.17	(0.99)	-0.25*
WASI Ordforståelse <sup>bc</sup>	57.10	(7.27)	58.73	(6.83)	1.63*
WASI Likheter <sup>bc</sup>	58.85	(5.77)	-	-	-
WASI Terningmønster <sup>bc</sup>	59.41	(7.50)	-	-	-
WASI Matriser <sup>bc</sup>	62.13	(6.03)	62.75	(6.50)	0.63
CVLT II Innlæring	56.50	(11.55)	58.08	(10.99)	1.57*
CVLT II umiddelbar gjenkalling	12.37	(2.89)	12.85	(2.86)	0.48*
CVLT II 30 minutter gjenkalling	12.83	(2.76)	13.07	(2.70)	0.23
CVLT II Gjenkjenning treff	15.34	(2.62)	15.30	(0.99)	-0.04
CVLT II Gjenkjenning FP	1.59	(2.88)	1.37	(2.12)	-0.21

**Tabell 1.** Nevropsykologiske testresultater for hele utvalget. Standardavvik (SD) i parentes.

<sup>a</sup> = mangler 11 deltakere; <sup>b</sup> = mangler 15 deltakere; <sup>c</sup> = T-skårer. \* = Skårene på t1 og t2 var signifikant ulike for  $p < 0.01$

T-tester for årlig prosentendring i CVLT II-skårer i hele utvalget viste små, men signifikante positive endringer for innlæring ( $t = 3.63$ ,  $p < .01$ ,  $df = 205$ ), umiddelbar gjenkalling ( $t = 4.22$ ,  $p < .01$ ,  $df = 205$ ) og 30-minutters gjenkalling ( $t = 2.69$ ,  $p < .01$ ,  $df = 205$ ). Det var ingen signifikante endringer for treff eller falske positive ved gjenkjenning.

**Hjernemål.** T-tester utført på alle longitudinelle prosentendringsmål av de aktuelle hjernestrukturere viste at alle strukturer minket signifikant i volum og tykkelse for  $p < 0.01$  for utvalget som helhet (se tabell 2).

		M	SD	p
Parahippocampal gyrus	Tykkelse	-0.32 %	0.80 %	<.001
	Volum	-0.59 %	0.85 %	<.001
Precuneus	Tykkelse	-0.46 %	0.91 %	<.001
	Volum	-0.65 %	1.05 %	<.001
Supramarginal gyrus	Tykkelse	-0.39 %	0.81 %	<.001
	Volum	-0.59 %	0.90 %	<.001
Entorhinal korteks	Tykkelse	-0.18 %	0.88 %	.003
	Volum	-0.33 %	1.17 %	<.001
Midtre temporal gyrus	Tykkelse	-0.42 %	0.69 %	<.001
	Volum	-0.60 %	0.78 %	<.001
Posterior cingulate korteks	Tykkelse	-0.39 %	0.61 %	<.001
	Volum	-0.64 %	0.76 %	<.001
Anterior cingulate korteks	Tykkelse	-0.36 %	0.78 %	<.001
	Volum	-0.45 %	0.88 %	<.001
Hippocampus	Volum	-0.41 %	0.64 %	<.001

**Tabell 2.** Gjennomsnittlig årlig endring i hjernestrukturer for hele utvalget. df = 204.

T-tester gjort for å vurdere strukturelle endringer i de aktuelle kortikale strukturene relativt til endringer i resten av korteks viste signifikant mindre endring i volum og tykkelse av entorhinal korteks og signifikant mer endring i volum av posterior cingulate korteks og isthmus for  $p < 0.05$ . Ingen av disse signifikansverdiene overlevde imidlertid Bonferroni-korreksjon for multiple sammenligninger.

**Sammenheng mellom atferdsdata og strukturelle hjernedata.** Partielle korrelasjoner mellom longitudinelle atferdsdata og longitudinelle strukturelle hjernedata, kontrollert for kjønn og alder ga flere signifikante funn for utvalget som helhet (Se tabell 3). Endringer i 30 minutters gjenkalling i CVLT II var korrelert med endringer i volum og tykkelse av precuneus, supramarginal gyrus og midtre temporal gyrus, slik at større reduksjon i tykkelse og volum hang sammen med relativt redusert hukommelse på tidspunkt 2. Det ble også funnet signifikante korrelasjoner mellom endring i umiddelbar gjenkalling og endringer i midtre temporal gyrus samt volum av precuneus og supramarginal gyrus, men disse overlevde ikke korreksjon for multiple sammenhenger med Bonferroni-metoden. Flere sammenhenger ble også funnet, som heller ikke overlevde Bonferroni-korreksjon.

		Innlæring	Umiddelbar gjenkalling	Gjenkalling 30 min	Gjenkjenning treff	Gjenkjenning FP
Parahippocampal gyros	Tykkelse	-.078	-.008	.089	.100	-.027
	Volum	-.081	-.012	.043	.094	-.045
Precuneus	Tykkelse	.052	.103	<u>.187</u>	.026	-.092
	Volum	.106	<u>.163</u>	<b>.244</b>	.034	-.099
Supramarginal gyros	Tykkelse	.000	.082	<u>.167</u>	.048	-.074
	Volum	.019	.113	<b>.210</b>	.050	-.092
Entorhinal korteks	Tykkelse	-.039	.024	.049	<u>.169</u>	.018
	Volum	-.047	.003	.056	.083	.046
Midtre temporal gyros	Tykkelse	.071	<u>.167</u>	<b>.283</b>	<u>.149</u>	-.087
	Volum	.026	<u>.169</u>	<b>.340</b>	.131	-.052
Posterior cingulate korteks	Tykkelse	.059	.077	.072	.000	-.056
	Volum	.051	.067	.105	.005	-.085
Anterior cingulate korteks	Tykkelse	.018	.054	.119	<u>.146</u>	-.082
	Volum	.006	-.072	.068	.089	.004
Hippocampus	Volum	-.109	-.109	-.084	<b>-.246</b>	.102
Kontrollstruktur: Lateral occipital korteks	Tykkelse	-.063	.133	.139	.057	.090
	Volum	-.043	<u>.149</u>	<u>.188</u>	.107	.078

**Tabell 3.** Korrelasjoner mellom årlig prosentvis endring i hjernestrukturer og endring i CVLT II-delskårer. Fet skrift = signifikant ved  $p < .05$ , Bonferroni-korrigert for multiple sammenligninger; understreket = signifikant ved  $p < .05$ , men korrelasjonen overlevde ikke justering for multiple sammenligninger. Variasjonen i endring av supratentorielt volum er blitt regnet ut fra de longitudinelle hjernevariablene. Resultater som etter studentisering hadde residualer på over to standardavvik fra gjennomsnittet er ikke inkludert. Antall frihetsgrader = 188-195.

## Resultater for aldersgrupper over og under 60 år

**Atferdsresultater.** Tabell 4 viser resultater fra nevropsykologiske tester og demografiske variabler for aldersgruppene over 60 år og under 60 år, samt en T-test av gruppeeffekt for de to aldersgruppene. Ved t1 var det en signifikant forskjell mellom deltakere under 60 år og over 60 år i MMSE, BDI, terningmønster, ordforståelse, likheter, verbal IQ og fullskala IQ. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i utdanning, matriser og utførings-IQ.

	Under 60		Over 60		t	p
N	142		64			
Kjønn (Kvinner/Menn)	88/54		33/31			
Alder	42.00	(12.66)	68.54	(6.33)		
Utdanning	15.70	(2.20)	16.38	(3.32)	-1.478	.143
BDI <sup>a</sup>	<u>4.08</u>	(3.72)	<u>5.48</u>	(4.20)	-2.360	.019
FSIQ	<b>114.60</b>	(7.42)	<b>118.38</b>	(10.34)	-2.630	.010
VIQ	<b>110.58</b>	(8.64)	<b>116.39</b>	(8.92)	-4.430	.000
PIQ	117.59	(9.12)	116.38	(12.39)	.702	.484
MMS	<b>29.54</b>	(0.77)	<b>29.17</b>	(0.69)	3.373	.001
WASI Ordforståelse (t-skåre) <sup>b</sup>	<b>55.93</b>	(7.36)	<b>59.86</b>	(6.31)	-3.515	.001
WASI Likheter (t-slåre) <sup>b</sup>	<b>57.95</b>	(5.98)	<b>60.96</b>	(4.64)	-3.760	.000
WASI Terningmønster (t-skåre) <sup>b</sup>	<u>60.11</u>	(7.29)	<u>57.77</u>	(7.81)	1.988	.048
WASI Matriser (t-skåre) <sup>b</sup>	62.13	(5.18)	62.11	(7.71)	.026	.979

**Tabell 4.** Demografiske variabler og nevropsykologiske testresultater målt på tidspunkt 1 for gruppen over 60 år og gruppen under 60 år. Standardavvik (SD) i parentes. <sup>a</sup> = BDI-skårer mangler for 9 deltakere under 60 år, og 2 deltakere over 60 år <sup>b</sup> = WASI-testskårer mangler for 8 deltakere under 60 år, og 7 deltakere over 60 år. Fet skrift = gruppene er signifikant forskjellige ved  $p < .01$ ; understreket = gruppene er signifikant forskjellige ved  $p < .05$ .

**Endring i CVLT II-skårer fra t1 til t2.** T-tester på årlig endring i råskårer viste at gruppen under 60 år hadde signifikant positive endringer på alle CVLT II-delskårer foruten treff og falske positive ved gjenkjenning, mens gruppen over 60 år ikke hadde signifikante endringer på noen CVLT II-delskårer. Kun endring i råskårer på 30 minutters gjenkalling var signifikant ulike mellom de to aldersgruppene (se tabell 5).

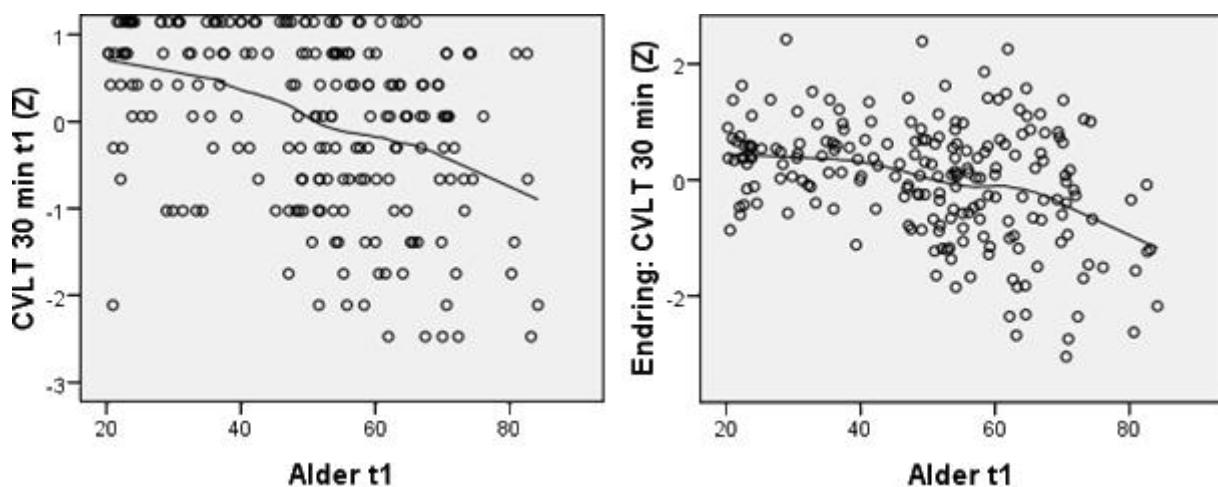
T-tester på endringsmål i CVLT II-resultater viste at de to aldersgruppene var signifikant forskjellige på endring i innlæring ( $t = 4.19$ ,  $p < 0.01$ ), umiddelbar gjenkalling ( $t = 4.14$ ,  $p < 0.01$ ), 30 minutters gjenkalling ( $t = 4.67$ ,  $p < 0.01$ ) og falske positive ved gjenkjenning ( $t = 2.46$ ,  $p = 0.03$ ), men ikke på antall rette ved gjenkjenning. Alle signifikante forskjeller skyldtes at deltakerne under 60 år i snitt hadde forbedret sine resultater fra t1 til t2 mens deltakerne over 60 i snitt hadde svakere resultater eller ingen endring.



	Under 60 år <sup>a</sup>			Over 60 år <sup>b</sup>			diff
	M	SD	p	M	SD	p	
Innlæring	<b>0.63</b>	<b>2.35</b>	<b>.002</b>	-0.05	2.86	.887	0.68
Umiddelbar gjenkalling	<b>0.20</b>	<b>0.59</b>	<b>&gt;.001</b>	0.00	0.80	.993	0.20
30 minutters gjenkalling	<b>0.15</b>	<b>0.51</b>	<b>.001</b>	-0.15	0.91	.202	0.30*
Gjenkjenning: Treff	0.00	0.81	.950	-0.02	0.57	.747	0.02
Gjenkjenning: FP	0.08	0.56	.083	0.00	1.14	.979	0.08

**Tabell 5:** Gjennomsnittlig årlig endring i CVLT II-råskårer for aldersgrupper over og under 60 år. Fet skrift = signifikant ved  $p < 0.01$ . \* = signifikant forskjell mellom utvalgene.

Figur 2 viser longitudinelle og krysseksjonelle z-skårer, sett i forhold til alder på t1. Venstre figur viser Z-skårer på CVLT II 30 minutter på t1. De krysseksjonelle skårene på t1 ser ut til å vitne om en lineær nedgang i skårer over livsløpet. Høyre figur viser Z-skårer for longitudinelle endringsvariabler av CVLT II 30 minutter gjenkalling. Denne figuren antyder at gjennomsnittlig endring i de viste hukommelsestestene økete gradvis over livsløpet for vårt utvalg.



**Figur 2:** Venstre: Krysseksjonelle Z-skårer for CVLT II 30 minutter på t1. Høyre: Z-skårer av endringsskårer for CVLT II 30 minutter. Endringsskårer var laget ved å regnere ut råskårer på t1 og tid gått mellom t1 og t2 fra råskårer på t2. LOESS-kurver er vist for alle figurene.

## Resultater fra strukturell MR for gruppene over og under 60 år

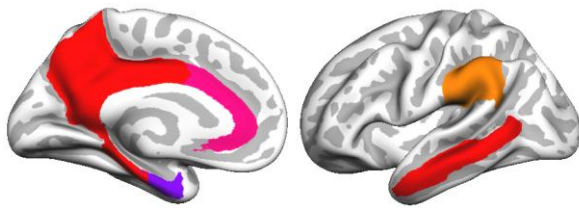
**Endring i hjernestrukturer fra t1 til t2.** For gruppen under 60 år viste alle strukturer foruten entorhinal korteks signifikant endring i både volum og tykkelse for  $p < 0.01$ . For entorhinal korteks var kun endring i volum signifikant, og da for  $p < 0.05$ . Gruppen over 60 år

hadde signifikant endring i tykkelse og volum av alle hjernestrukturer for  $p < 0.01$ . Kun volum og tykkelse av entorhinal korteks og volum av hippocampus var signifikant ulikt mellom de to aldersgruppene (se tabell 6). Figur 3 gir en grafisk representasjon av resultatene presentert i tabell 6. Figur 4 viser longitudinell endring i volum av hippocampus og precuneus for hver enkelt forsøksperson sett over livsløpet. Fra figurene blir det tydelig hvordan volum i begge strukturer faller kryssseksjonelt med økt alder, og også en tendens til at den longitudinelle atrofien er mer markert for eldre forsøkspersoner.

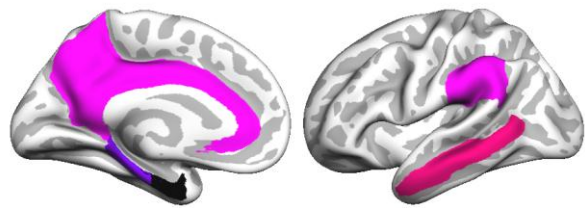
		Under 60 år <sup>a</sup>			Over 60 år <sup>b</sup>			diff
		M	SD	p	M	SD	p	
Parahippocampal gyus	Tykkelse	-0.27 %	0.73 %	>.001	-0.43 %	0.93 %	.001	-0.16 %
	Volum	-0.53 %	0.79 %	>.001	-0.73 %	0.97 %	>.001	-0.21 %
Precuneus	Tykkelse	-0.40 %	0.87 %	>.001	-0.58 %	0.98 %	>.001	-0.19 %
	Volum	-0.57 %	0.99 %	>.001	-0.81 %	1.15 %	>.001	-0.23 %
Supramarginal gyus	Tykkelse	-0.38 %	0.71 %	>.001	-0.41 %	1.00 %	.002	-0.03 %
	Volum	-0.60 %	0.81 %	>.001	-0.57 %	1.10 %	>.001	0.03 %
Entorhinal korteks	Tykkelse	-0.03 %	0.82 %	.622	-0.51 %	0.92 %	>.001	-0.48 %*
	Volum	-0.20 %	1.18 %	.040	-0.62 %	1.13 %	>.001	-0.41 %*
Midtre temporal gyus	Tykkelse	-0.43 %	0.66 %	>.001	-0.40 %	0.75 %	>.001	0.02 %
	Volum	-0.57 %	0.75 %	>.001	-0.68 %	0.85 %	>.001	-0.11 %
Posterior cingulate korteks	Tykkelse	-0.37 %	0.56 %	>.001	-0.41 %	0.88 %	>.001	-0.04 %
	Volum	-0.57 %	0.68 %	>.001	-0.78 %	0.90 %	>.001	-0.21 %
Anterior cingulate korteks	Tykkelse	-0.37 %	0.75 %	>.001	-0.34 %	0.85 %	.002	0.03 %
	Volum	-0.46 %	0.92 %	>.001	-0.43 %	0.77 %	>.001	0.04 %
Hippocampus	Volum	-0.24 %	0.48 %	>.001	-0.79 %	0.79 %	>.001	-0.55 %*

**Tabell 6:** Gjennomsnittlig årlig endring i hjernestrukturer for gruppene over og under 60 år. <sup>a</sup> = df: 62, <sup>b</sup> = df: 141  
\* = signifikant forskjell mellom aldersgruppene.

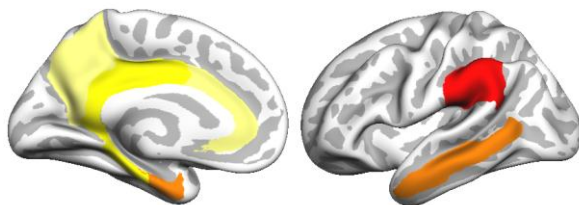
**Under 60 år - volum**



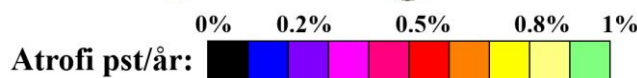
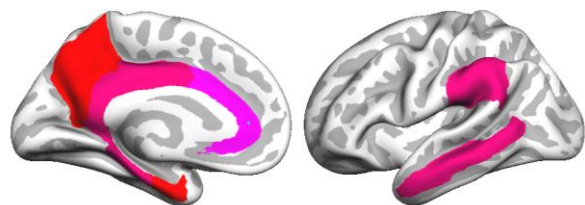
**Under 60 år - tykkelse**



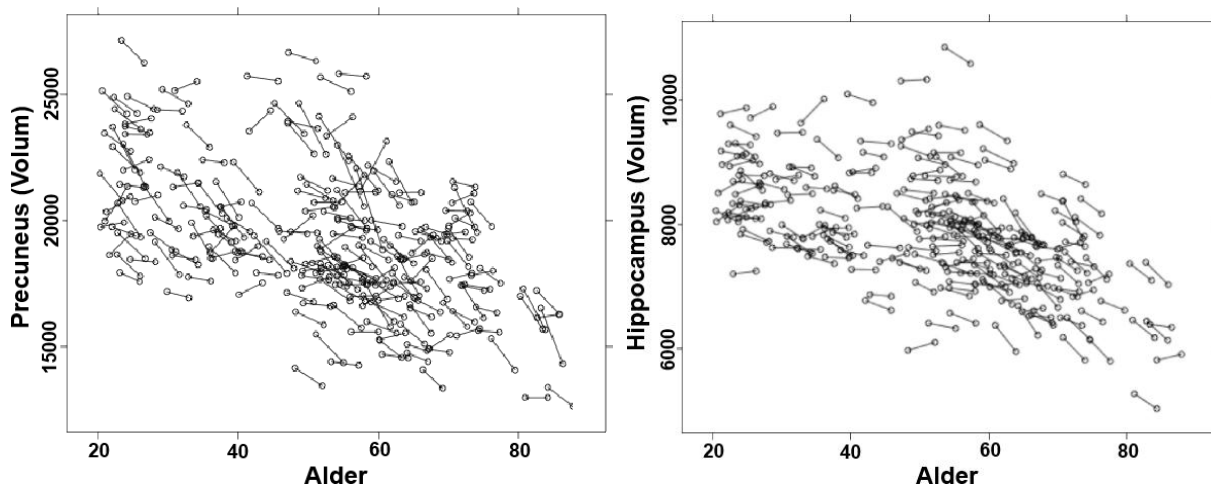
**Over 60 år - volum**



**Over 60 år - tykkelse**



**Figur 3.** Representasjoner av hjernen fargekodet for gjennomsnittlig årlig prosentvis negativ endring i tykkelse og volum av de undersøkte hjernestrukturene. Resultatene er for gjennomsnittet av begge hjernehalvdel. Øverst til venstre: Gjennomsnittlig årlig atrofi i hjernevolum for deltagere under 60 år. Kun kortikale strukturer er inkludert. Øverst til høyre: Gjennomsnittlig årlig atrofi i tykkelse av hjernestrukturer for deltagere under 60 år. Nederst til venstre: Gjennomsnittlig årlig atrofi i hjernevolum for deltagere over 60 år. Nederst til høyre: Gjennomsnittlig årlig atrofi i tykkelse av hjernestrukturer for deltagere over 60 år.



**Figur 4:** Volumetriske endringer mellom t1 og t2 for precuneus (venstre) og hippocampus (høyre). Enheter for volum er kvadratmillimeter.

**Sammenheng mellom atferdsdata og strukturelle hjernedata.** For deltagere under 60 år ble det funnet en signifikant negativ sammenheng mellom volum av hippocampus og antall treff ved gjenkjenning ( $r = -.244$ ,  $p = .004$ ,  $df = 133$ ). Ingen andre signifikante korrelasjoner var funnet som overlevde korreksjon for multiple sammenligninger med Bonferroni-metoden for denne aldersgruppen. Deltakere med studentiserte residualer på over to

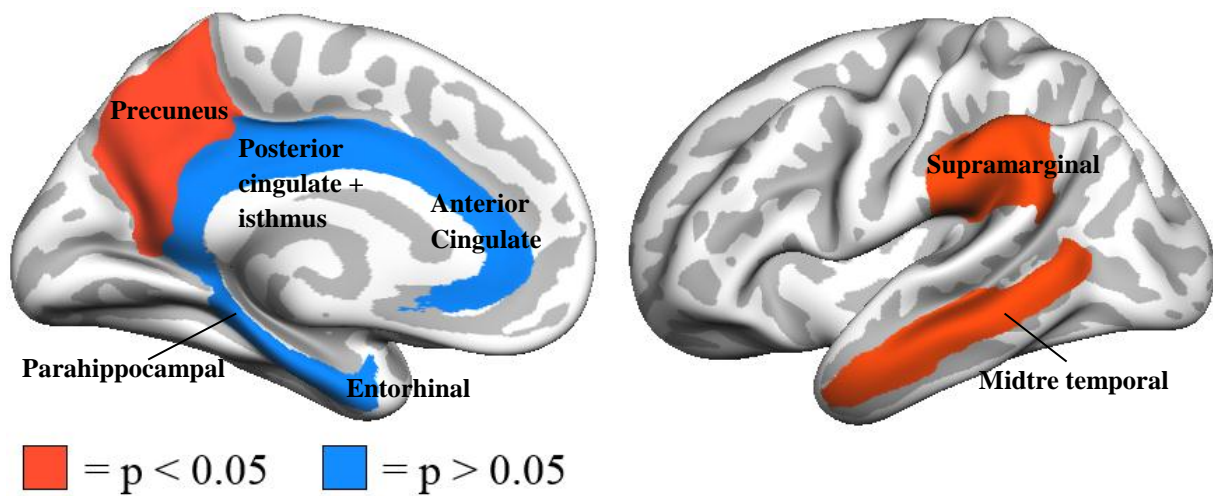
standardavvik fra gjennomsnittet ble ikke inkludert i analysene, men ble ekskludert parvis. Antall frihetsgrader varierte følgende mellom 131 og 135.

Hos gruppen over 60 år korrelerte endring i 30 minutters gjenkalling positivt med endringer i tykkelse og volum av precuneus og endring i volum av supramarginal gyrus og midtre temporal gyrus. Endring i umiddelbar gjenkalling korrelerte positivt med endring i volum av precuneus. Flere andre sammenhenger var også funnet mellom endring i volum og tykkelse av hjernestrukturer og endring i resultater i CVLT II, men disse overlevde ikke Bonferroni-korreksjon for multiple sammenligninger (Se Tabell 7). Figur 5 viser en grafisk representasjon av de undersøkte kortikale hjernestrukturene, fargekodet for hvorvidt endring i hver hjernestruktur var signifikant korrelert med endring i CVLT II 30 minutters gjenkalling. Figur 6 viser sammenhengene mellom endring i z-skårer på CVLT II 30 minutter fra tid 1 til tid 2 og gjennomsnittlig årlig endring i volum av precuneus og midtre temporal gyrus. Figurene er ikke kontrollert for kjønn eller alder.

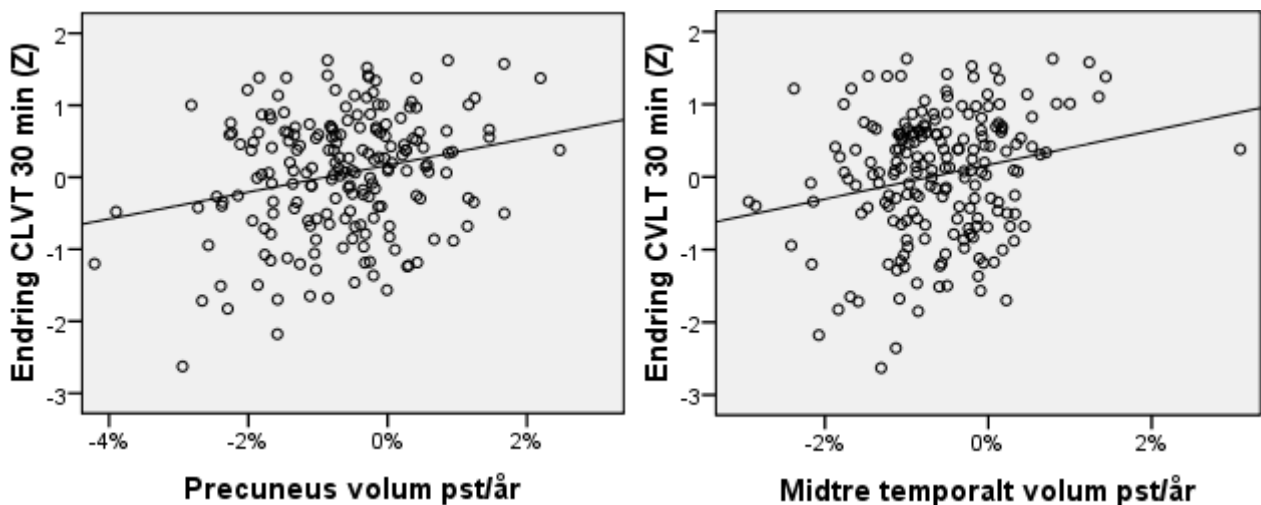
		Innlæring	Umiddelbar gjenkalling	Gjenkalling 30 min	Gjenkjenning hits	Gjenkjenning FP
Parahippocampal gyrus	Tykkelse	-.131	.056	.244	.146	-.095
	Volum	-.178	.026	.184	.209	-.139
Precuneus	Tykkelse	<u>.275</u>	<b>.424</b>	<b>.457</b>	.060	-.129
	Volum	<u>.347</u>	<b>.513</b>	<b>.504</b>	.056	-.127
Supramarginal gyrus	Tykkelse	.113	<u>.356</u>	<u>.346</u>	.087	-.032
	Volum	.190	<b>.383</b>	<b>.377</b>	.083	-.050
Entorhinal korteks	Tykkelse	-.131	.027	.136	.194	.088
	Volum	-.120	-.157	.041	-.006	.020
Midtre temporal gyrus	Tykkelse	.141	<u>.289</u>	<u>.349</u>	.254	-.072
	Volum	.205	<u>.349</u>	<b>.469</b>	.192	-.059
Posterior cingulate	Tykkelse	.019	.127	.053	.008	-.078
	Volum	.130	.226	.221	-.036	-.141
Anterior cingulate korteks	Tykkelse	-.137	.127	.130	.222	-.065
	Volum	-.011	.059	.029	.129	-.005
Hippocampus	Volum	-.218	-.148	-.039	<u>-.269</u>	.054
Kontrollstruktur: Lateral occipital korteks	Tykkelse	.017	.250	.269	.148	.223
	Volum	.045	<u>.276</u>	<u>.315</u>	.222	.124

**Tabell 7.** Korrelasjoner mellom årlig prosentvis endring i hjernestrukturer og endring i CVLT II-delskårer for deltakere over 60 år. Fet skrift = signifikant ved  $p < .05$ , Bonferroni-korrigert for multiple sammenligninger; understreket = signifikant ved  $p < .05$ , men korrelasjonen overlevde ikke justering for multiple sammenligninger.

Variasjonen i endring av supratentorialt er blitt regret ut fra de longitudinelle hjernevariablene. Resultater som etter studentisering hadde residualer på over to standardavvik fra gjennomsnittet er ikke inkludert. Antall frihetsgrader = 50-57.



**Figur 5.** En representasjon av hjernen med de undersøkte strukturene fargekodet etter p-verdier for korrelasjoner mellom endring i hjernevolum og endring i CVLT 30 minutter for forsøkspersoner over 60 år. P-verdiene er korrigert for multiple sammenligninger. Kun kortikale strukturer er inkludert.



**Figur 6:** Gjennomsnittlig prosentendring per år på alder for volum av precuneus og volum av midtre temporal gyrus.

Sammenligninger av aldersgruppene på korrelasjoner mellom endringer i hjernemål og endringer i CVLT II-skårer via Fisher r-to-z transformation viste at gruppene var signifikant forskjellige på flere av korrelasjonene (se Tabell 8). Atrofi i volum og tykkelse av precuneus var signifikant sterkere positivt korrelert med reduserte skårer på 30 minutters og umiddelbar gjenkalling for deltakere over 60 år enn for yngre deltakere. Atrofi i tykkelse av supramarginal gyrus var også signifikant sterkere positivt korrelert med reduserte skårer på 30 minutters og

umiddelbar gjenkalling for deltakere over 60 sammenlignet med yngre deltakere.

Korrelasjonen mellom endring i volum av midtre temporal gyrus og endring i CVLT II umiddelbar gjenkalling var ikke signifikant ulik for deltakere over og under 60 år. Volum av hippocampus var ikke signifikant ulikt korrelert med antall treff ved CVLT II gjenkjenning for aldersgruppene.

		Umiddelbar gjenkalling		30 min gjenkalling		Gjenkjenning treff	
		Z	p	Z	p	Z	p
Precuneus	Tykkelse	<b>3.32</b>	<b>&gt;.001</b>	<b>3.17</b>	<b>.001</b>	NaN	NaN
	Volum	<b>3.78</b>	<b>&gt;.001</b>	<b>3.23</b>	<b>.001</b>	NaN	NaN
Supramarginal gyrus	Volum	<b>2.98</b>	<b>.003</b>	<b>2.12</b>	<b>.003</b>	NaN	NaN
Midtre temporal gyrus	Volum	NaN	NaN	1.93	.054	NaN	NaN
Hippocampus	Volum	NaN	NaN	NaN	NaN	-.016	.873

**Tabell 8.** Sammenligning av endring i hjernemål og endringer i CVLT II-skårer mellom aldersgruppene over og under 60 år. Fet skrift = signifikant ved  $p < .05$ , Bonferroni-korrigert for multiple sammenligninger; NaN (not a number) = Ingen av aldersgruppene viste signifikante korrelasjoner mellom longitudinelle CVLT II- og hjernemål, og ble derfor ikke sammenlignet.

### Interaksjoner mellom hjerneendringer og alder på episodisk hukommelse

Resultater for regresjonsanalyser av interaksjonseffekter mellom alder og prosentendring i kortikalt volum på endring i CVLT II-delskårer er vist i tabell 9. Signifikante interaksjoner med alder ble funnet for endring i tykkelse av precuneus med endring i umiddelbar gjenkalling og 30 minutters gjenkalling, og for endring i volum av precuneus og supramarginal gyrus med endring i umiddelbar gjenkalling. Ingen andre signifikante interaksjoner ble funnet. Resultatene samsvarte meget godt med resultatene fra gruppeanalysene.

		Umiddelbar gjenkalling		30 min gjenkalling		Gjenkjenning treff	
		$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Precuneus	Tykkelse	<u>-.493</u>	<u>.026</u>	-.388	.087	NaN	NaN
Alder		<b>-.394</b>	<b>&gt;.001</b>	<b>-.317</b>	<b>&gt;.001</b>	NaN	NaN
Precuneus x alder		<b>.629</b>	<b>.005</b>	<b>.586</b>	<b>.010</b>	NaN	NaN
Precuneus	Volum	<u>-.481</u>	<u>.038</u>	-.243	.304	NaN	NaN
Alder		<b>-.399</b>	<b>&gt;.001</b>	<b>-.331</b>	<b>&gt;.001</b>	NaN	NaN
Precuneus x alder		<b>.669</b>	<b>.004</b>	<u>.490</u>	<u>.040</u>	NaN	NaN
Supramarginal gyrus	Volum	<u>-.503</u>	<u>.040</u>	-.114	.644	NaN	NaN
Alder		<b>-.375</b>	<b>&gt;.001</b>	<b>-.349</b>	<b>&gt;.001</b>	NaN	NaN
Supramarginal gyrus x alder		<b>.637</b>	<b>.009</b>	.323	.188	NaN	NaN
Midtre temporal gyrus	Volum	NaN	NaN	-.018	.932	NaN	NaN
Alder		NaN	NaN	<b>-.372</b>	<b>&gt;.001</b>	NaN	NaN
Midtre temporal gyrus x alder		NaN	NaN	.344	.107	NaN	NaN
Hippocampus	Volum	NaN	NaN	NaN	NaN	-.113	.637
Alder		NaN	NaN	NaN	NaN	<b>-.396</b>	<b>&gt;.001</b>
Hippocampus x alder		NaN	NaN	NaN	NaN	-.143	.540

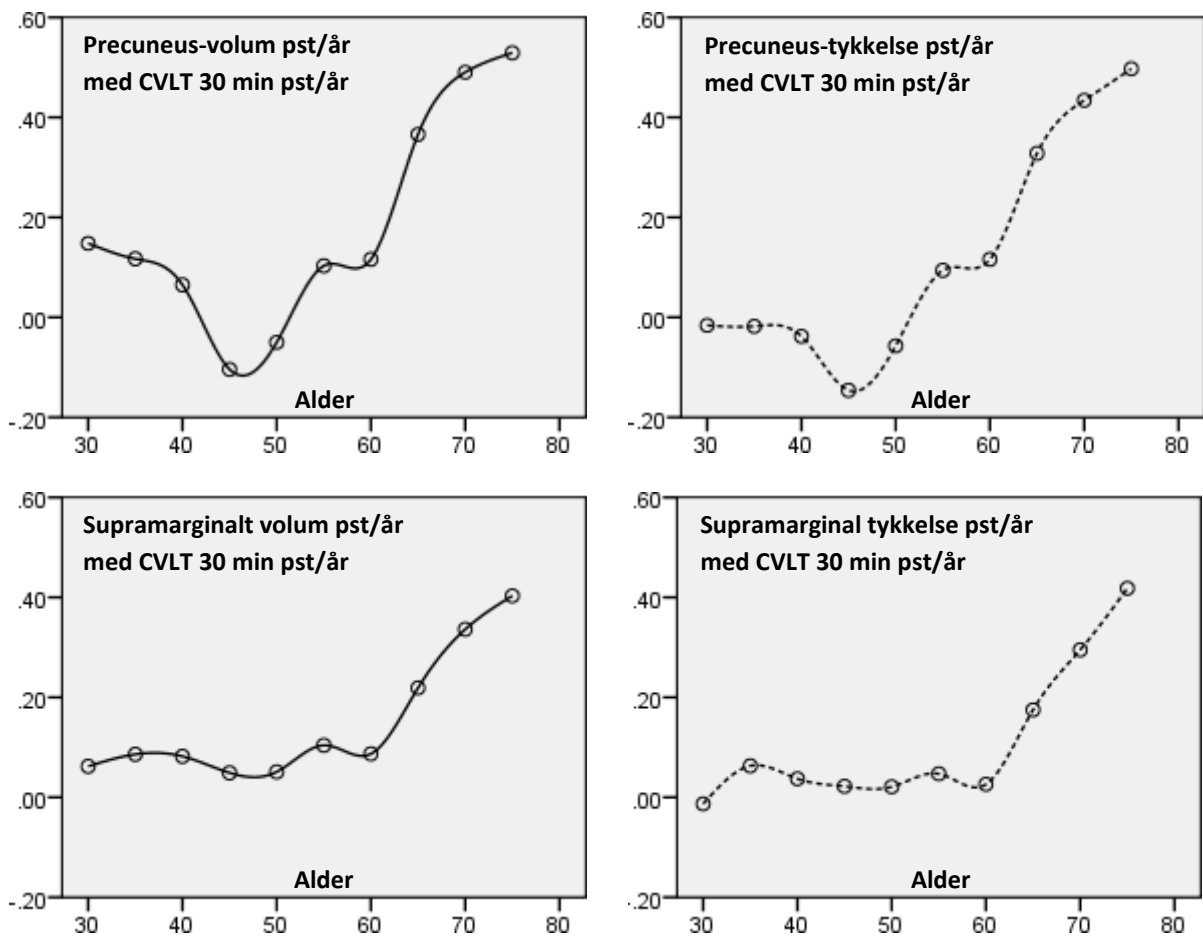
**Tabell 9.** Standardisert partiell beta for aldersinteraksjoner med strukturelle hjerneendringer på endring i CVLT II-delskårer. Fet skrift = signifikant ved  $p < .05$ , Bonferroni-korrigert for multiple sammenligninger; understreket = signifikant ved  $p < .05$ , men korrelasjonen overlevde ikke justering for multiple sammenligninger. NaN (not a number) = Ingen av aldersgruppene viste signifikante korrelasjoner mellom longitudinelle CVLT II- og hjernemål, og ble derfor ikke sammenlignet.

### Sammenheng mellom atferdsdata og strukturelle hjernedata ved moving average

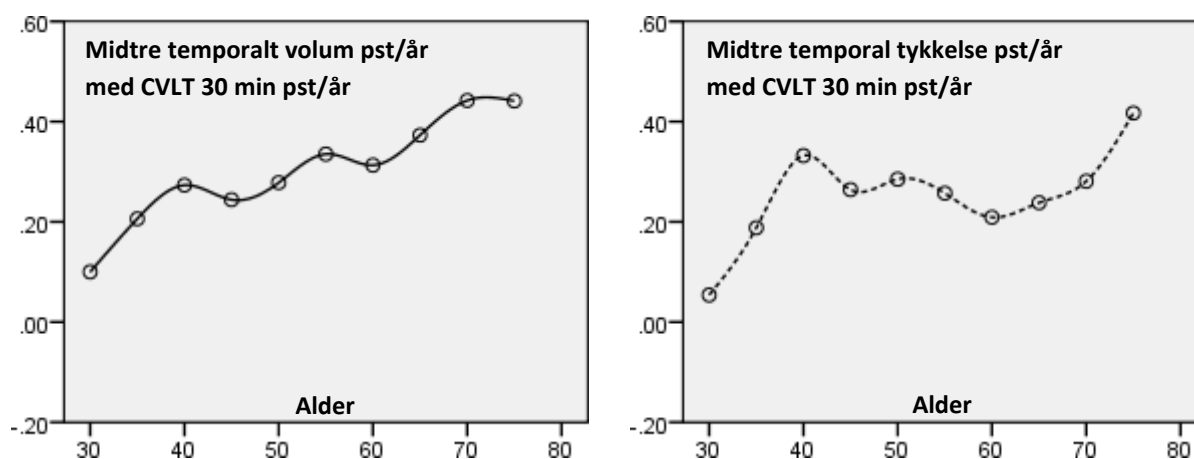
Figur 4 viser hvordan korrelasjonene mellom strukturelle hjerneendringer i utvalgte hjernestrukturer og endringer i CVLT II-delskårer forandrer seg over livsløpet for overlappende aldersgrupper delt inn med moving average. Gruppene har aldersspenn på 20 år, med 15 år overlapp med henholdsvis foregående og påfølgende gruppe. Deltakere med studentiserte residualer på over to standardavvik fra gjennomsnittet ble ikke inkludert i analysene, men ble ekskludert parvis. Kun korrelasjoner mellom hjernestrukturer og CVLT II delskårer som var signifikante for enten aldersgruppen over eller under 60 år ble inkludert i analysen.

Kun resultater for CVLT II 30 minutter er inkludert i figur 7, og her kun for strukturer som viste minst én signifikant korrelasjon. Figurene viser hvordan endring i precuneus og supramarginal gyrus har liten eller ingen sammenheng med endring i CVLT 30 minutter over

store deler av livsløpet, men at denne sammenhengen øker brått senere i livet. Et skille ser ut til å gå for begge strukturer ved omkring 60 års alder for volum og tykkelse av begge strukturer. Endring i volum og tykkelse av midtre temporal gyrus viser en økt sammenheng tidligere i livet. For volum ser sammenhengen ut til å øke svakt gjennom hele livet, mens sammenhengen med tykkelse synes å øke relativt brått til omkring 40 års alders, men holder seg øyensyntlig relativt stabil deretter. Analyser for CVLT II umiddelbar gjenkalling viste lignende tendensnr, men med færre signifikante verdier. Endringer i antall treff ved gjenkjenning ga ingen signifikante resultater for moving average analyser av de undersøkte strukturene.







**Figur 7.** Korrelasjoner mellom årlig prosentvis endring i hjernestrukturer og endring i CVLT II-delskårer for moving average aldersgrupper, med aldersspenn på 20 år. Y-aksene på samtlige grafer gir korrelasjoner mellom endring i hjernestruktur og CVLT II 30 minutter gjenkalling. X-aksene viser den midtre alderen i hvert alderssegment. Figure til venstre viser resultater for hjernevolum (hele linjer), og figurene til høyre for tykkelse (stiplede linjer). Resultater som etter studentisering hadde residualer på over to standardavvik fra gjennomsnittet er ikke inkludert.

### Medieringsanalyser

Tabell 10 viser resultater fra medieringsanalyser av korrelasjoner mellom alder (A), CVLT 30 minutter (C) og strukturelle hjernemål (B) målt på t1. Å kontrollere for strukturelle hjernemål (A-C.B) svekket korrelasjonene mellom alder og hukommelse (A-C) noe for de fleste hjerneområder, men effekten var liten. Likeledes ble korrelasjonene mellom alder og hjernemål (A-B) lite svekket ved å kontrollere for variasjon i CVLT II 30 minutters råskårer (A-B.C). Å kontrollere for effekten av alder (B-C.A) reduserte derimot korrelasjonene mellom hukommelse og hjernemål (B-C) kraftig; nok til at alle signifikante sammenhenger ble gjort ikke-signifikante.

		A-C	A-C.B	A-B	A-B.C	B-C	B-C.A
Parahippocampal gyms	Tykkelse	<b>-.369</b>	<b>-.351</b>	<b>-.259</b>	<b>-.229</b>	.128	.037
	Volum	<b>-.369</b>	<b>-.333</b>	<b>-.433</b>	<b>-.404</b>	<u>.169</u>	.011
Precuneus	Tykkelse	<b>-.369</b>	<b>-.326</b>	<b>-.553</b>	<b>-.531</b>	<u>.185</u>	-.024
	Volum	<b>-.369</b>	<b>-.308</b>	<b>-.594</b>	<b>-.568</b>	<b>.213</b>	-.008
Supramarginal gyms	Tykkelse	<b>-.369</b>	<b>-.295</b>	<b>-.675</b>	<b>-.652</b>	<b>.233</b>	-.024
	Volum	<b>-.369</b>	<b>-.316</b>	<b>-.599</b>	<b>-.576</b>	<b>.203</b>	-.024
Entorhinal korteks	Tykkelse	<b>-.369</b>	<b>-.351</b>	<b>-.232</b>	<b>-.198</b>	.134	.054
	Volum	<b>-.369</b>	<b>-.369</b>	-.029	-.020	.029	.020
Midtre temporal gyms	Tykkelse	<b>-.369</b>	<b>-.318</b>	<b>-.690</b>	<b>-.674</b>	<b>.209</b>	-.068
	Volum	<b>-.369</b>	<b>-.277</b>	<b>-.660</b>	<b>-.630</b>	<b>.254</b>	.014
Posterior cingulate	Tykkelse	<b>-.369</b>	<b>-.311</b>	<b>-.642</b>	<b>-.620</b>	<b>.212</b>	-.035
	Volum	<b>-.369</b>	<b>-.335</b>	<b>-.528</b>	<b>-.509</b>	<u>.167</u>	-.035
Anterior cingulate korteks	Tykkelse	<b>-.369</b>	<b>-.377</b>	<b>-.269</b>	<b>-.281</b>	.021	-.087
	Volum	<b>-.369</b>	<b>-.380</b>	<b>-.369</b>	<b>-.380</b>	.044	-.107
Hippocampus	Volum	<b>-.369</b>	<b>-.332</b>	<b>-.577</b>	<b>-.559</b>	<u>.177</u>	-.047

**Tabell 10.** Samtlige korrelasjoner er gjort med variabler fra t1. A-C = korrelasjon mellom alder og råskårer av CVLT II 30 minutter. A-C.B = korrelasjon mellom alder og råskårer av CVLT II 30 minutter etter kontroll for variasjonen i totalvolum/tykkelse av hjernemål. A-B = korrelasjoner mellom alder og hjernemål. A-B.C = korrelasjoner mellom alder og hjernemål etter kontroll for variasjon i råskårer av CVLT II 30 minutter. B-C = korrelasjoner mellom hjernemål og råskårer av CVLT II 30 minutter. B-C.A = korrelasjoner mellom hjernemål og råskårer av CVLT II 30 minutters etter kontroll for effekten av alder. Fet skrift = signifikant ved  $p < .05$ , Bonferroni-korrigert for multiple sammenligninger; understreket = signifikant ved  $p < .05$ , men korrelasjonen overlevde ikke justering for multiple sammenligninger.

Tabell 11 viser resultater fra medieringsanalyser av korrelasjoner mellom alder, endring i CVLT II 30 minutter og endring i strukturelle hjernemål fra t1 til t2. Å kontrollere for endring i hjernemål (A- $\Delta$ C. $\Delta$ B), endring i hukommelse (A- $\Delta$ B.  $\Delta$ C) og alder ( $\Delta$ B- $\Delta$ C.A) svekket ikke korrelasjonene for henholdsvis korrelasjonene mellom alder og endring i hukommelse (A- $\Delta$ C), korrelasjonene mellom alder og endring i hjernemål (A- $\Delta$ B) og mellom endring i hjernemål og endring i hukommelse ( $\Delta$ B- $\Delta$ C). Det å statistisk kontrollere for disse variablene førte snarere til en mild økning av alle korrelasjoner foruten korrelasjonen mellom alder og endring i tykkelse av precuneus.

		A-ΔC	A-ΔC.ΔB	A-ΔB	A-ΔB.ΔC	ΔB-ΔC	ΔB-ΔC.A
Precuneus	Tykkelse	<b>-.311</b>	<b>-.358</b>	<u>.175</u>	.111	<u>.143</u>	<u>.187</u>
	Volum	<b>-.311</b>	<b>-.356</b>	.087	.128	<b>.206</b>	<b>.244</b>
Supramarginal gyrus	Tykkelse	<b>-.311</b>	<b>-.335</b>	.091	<b>.196</b>	.136	<u>.167</u>
	Volum	<b>-.311</b>	<b>-.348</b>	<b>.206</b>	<b>.214</b>	<u>.144</u>	<b>.210</b>
Midtre temporal gyrus	Tykkelse	<b>-.311</b>	<b>-.406</b>	<b>.348</b>	<b>.406</b>	<u>.158</u>	<b>.283</b>
	Volum	<b>-.311</b>	<b>-.407</b>	<b>.284</b>	<b>.334</b>	<b>.225</b>	<b>.340</b>

**Tabell 11.** A-ΔC = korrelasjon mellom alder og endring i CVLT II 30 minutter. Negative korrelasjoner betyr at økt alder førte til økt årlig reduksjon i CVLT II-skårer. A-ΔC.ΔB = korrelasjoner mellom alder og endring i CVLT II 30 minutter etter kontroll for variasjonen i endring av totalvolum/tykkelse av hjernemål. A-ΔB = korrelasjoner mellom alder og endring i hjernemål. A-ΔB.ΔC = korrelasjoner mellom alder og endring i hjernemål etter kontroll for endring i råskårer av CVLT II 30 minutter. ΔB-ΔC = korrelasjoner mellom endring i hjernemål og endring i råskårer av CVLT II 30 minutter. ΔB-ΔC.A = korrelasjoner mellom endring i hjernemål og endring i råskårer av CVLT II 30 minutter etter kontroll for effekten av alder. Fet skrift = signifikant ved  $p < .05$ , Bonferroni-korrigert for multiple sammenligninger; understreket = signifikant ved  $p < .05$ , men korrelasjonen overlevde ikke justering for multiple sammenligninger.

## Diskusjon

Vi ønsket å undersøke om endring i sentrale hjernestrukturer for hukommelse er korrelert med endring i episodisk hukommelse. Denne studien er, så vidt vi vet, den første som har sammenlignet disse variablene longitudinelt over hele det voksne livsløpet. I tillegg undersøkte vi flere hjernestrukturer som er hypotetisert til å være knyttet til episodisk hukommelse enn det lignende studier har gjort tidligere.

Våre hovedfunn var at svekket hukommelse korrelerte svakt til moderat med strukturelle hjerneatrofi i midtre temporal gyrus, precuneus og supramarginal gyrus for hele utvalget. Deltakerne over 60 år viste samme tendenser som hele utvalget, men korrelasjonene var da moderate til sterke. Deltakere under 60 år viste kun en svak negativ korrelasjon mellom hippocampal atrofi og antall treff ved gjenkjenning. Tilsvarende funn for hippocampus ble også funnet for hele utvalget. Det ble ikke funnet noen signifikante sammenhenger mellom endring i episodisk hukommelse og endring i entorhinal korteks, parahippocampal korteks, anterior cingulate korteks og posterior cingulate korteks. Interaksjonsanalyser og sammenligninger av korrelasjoner via Fisher r-to-z transformation viste at korrelasjonene mellom endret episodisk hukommelse og atrofi i precuneus og supramarginal gyrus endret seg signifikant over livsløpet. Analyser med moving average antydte en ganske brå endring i disse korrelasjonene etter 60 års alder. For midtre temporal gyrus endret korrelasjonene med hukommelsesendring seg ikke

signifikant med alder, og analyser med moving average antydte en forholdsvis jevn sammenheng fra omkring 40 års alder. De krysseksjonelle medieringsanalysene viste at å kontrollere for alder svekket alle signifikante korrelasjoner mellom strukturelle hjernemål og episodisk hukommelse betraktelig. Ingen andre medieringsmodeller førte til nevneverdige reduksjoner i korrelasjoner, verken for de krysseksjonelle eller de longitudinelle medieringsanalysene.

Vi vil nå oppsummere og diskutere funnene våre generelt, og i henhold til hypotesene, samt drøfte implikasjonene av disse. Til slutt vil vi diskutere hvilke begrensninger som foreligger ved studien.

### **Oppsummering og diskusjon av atferdsresultater og strukturelle hjernemål**

**Atferdsresultater.** I våre resultater viste forsøkspersoner over 60 år ingen signifikant endring i råskårer på CVLT II-deltester fra t1 til t2, mens forsøkspersoner under 60 år hadde signifikant bedre resultater ved innlæring, umiddelbar gjenkalling og 30 minutters gjenkalling. Det at forsøkspersoner skårer stabilt eller bedre ved gjentatt hukommelsestesting er også blitt observert i andre studier (Kramer et al., 2007; Persson et al., 2011; Rönnlund et al., 2005). Ved første øyekast kan dette resultatet tolkes som om det ikke har skjedd noen reduksjon i episodisk hukommelse mellom testtidspunktene, men en alternativ forklaring er at eventuell endring er maskert av læringseffekt. CVLT II har blitt vist å være påvirket av læringseffekt (Woods, Delis, Scott, Kramer & Holdnack, 2006), og læringseffekt knyttet til verbal hukommelsestesting er vist å forekomme over lignende tidsrom som i vår studie (Rönnlund et al., 2005).

Med læringseffekt tatt i betraktning, kan diskrepansen i endring av CVLT II-skårer mellom aldersgruppene derfor muligens skyldes at yngre forsøkspersoner hadde større læringseffekt. Eventuelt kan det tenkes at læringseffekten var tilsvarende for begge aldersgruppene, men at de eldre forsøkspersonene hadde en større reduksjon i episodisk hukommelse. Hvorvidt læringseffekten for episodisk hukommelse er forskjellig for ulike aldersgrupper er del av en pågående debatt. Salthouse (2010a) fant at læringseffekter for tester av episodisk hukommelse var større for yngre enn for eldre deltakere, mens Rönnlund et al. (2005) fant at læringseffekter var konstante over livsløpet. Om læringseffekten holder seg konstant vil det være forholdsvis uproblematisk for tolkningen av hvordan episodisk hukommelse endrer seg over livet, da kurven for gjennomsnittlig årlig endring vil være lik, bare forskjøvet i positiv retning. En konstant læringseffekt over livsløpet vil ikke påvirke våre hjerne/hukommelseskorrelasjoner, da vi ikke ser på absolutte endringer, men på endringer relativt til gruppegjennomsnittet. Fravær av endring hos deltakerne over 60 år i våre resultater

vil i så fall tyde på en faktisk nedgang i episodisk hukommelse, maskert av læringseffekten. Hvis læringseffekten i vårt utvalg derimot er tilsvarende den i Salthouse (2010a) sin studie, medfører dette at graden av akselerert hukommelsesreduksjon over livet vil være noe overestimert i våre resultater. I så fall vil de relativt sett lavere hukommelseskårene for deltakere over 60 år på tidpunkt 2 skyldes at disse forsøkspersonene hadde mindre læringseffekter, og ikke på grunn av større negativ endring i hukommelsesfunksjon med økt alder. I studien til Salthouse (2010a) var gjennomsnittlig tidsintervall mellom testingene 2,5 år. Det er uvisst om det samme resultatet ville ha blitt funnet med lengre tidsintervaller. Rönnlund et al. (2005) bemerker at kortere tidsintervaller mellom test og retest kan forventes å gi sterkere læringseffekter sammenlignet med lengre tidsintervaller. I vår studie var tidsintervallet mellom t1 og t2 på 3,56 år, og det kan derfor tenkes at våre funn er mindre påvirket av læringseffekt enn resultatene til Salthouse (2010a).

Våre longitudinelle og krysseksjonelle observasjoner av endring i episodisk hukommelse viste ulike endringskurver over livsløpet. Når sett krysseksjonelt på tidspunkt 1 viste endringen i episodisk hukommelse seg å være lineær, mens årlig endring akselererte over livet når undersøkt longitudinelt. Disse funnene er i samsvar med resultatene til Rönnlund et al. (2005), som viste lignende resultater for krysseksjonelle og longitudinelle data.

**Strukturelle hjernemål.** Fra t1 til t2 viste resultatene at alle de aktuelle hjernestrukturene hadde krympet signifikant i volum og tykkelse, med unntak av entorhinal korteks for unge under 60 år. Disse resultatene samsvarer med tidligere studier der økt alder er vist å være assosiert med globale hjerneendringer i volum og tykkelse (Fjell & Walhovd, 2010; Fjell, Westlye et al., 2009; Walhovd et al., 2005; Walhovd, 2011).

Studier av entorhinalt volum har generelt indikert lite endring i denne strukturen relativt til andre strukturer (Fjell & Walhovd, 2010), men at det kan være en akselerert reduksjon av entorhinal korteks sent i livet (Fjell et al., 2012; Raz et al., 2005). Våre resultater viste tilsvarende tendenser. For hele utvalget viste våre resultater en årlig prosentendring i entorhinalt volum på tilsvarende nivå som er blitt rapportert i andre longitudinelle studier, på  $-0.33\%$ , mens en inndeling av utvalget i to grupper viste en markant forskjell i årlig prosentendring i entorhinalt volum:  $-0.20\%$  for under 60 år (ikke signifikant) og  $-0.62\%$  for over 60 år. Den store diskrepansen mellom utvalgene tyder på at reduksjon av entorhinal korteks ikke er særlig stor før man har passert en viss alder, og derfor kan graden av endring i denne strukturen være maskert av den yngre gruppen om man bare ser på utvalget som helhet. Samme tendens kan ses for entorhinal tykkelse og hippocampalt volum. For hippocampalt volum viste

årlig prosentendring for hele utvalget en reduksjon på  $-0.41\%$ , mens en inndeling av hele utvalget viste en reduksjon på  $-0.24\%$  for deltakere under 60 år og  $-0.79\%$  for deltakere over 60 år. Tidligere longitudinelle studier med eldre mennesker har vist estimater på årlig hippocampalt atrofi på tilsvarende eller høyere nivå (Fjell & Walhovd, 2010). En studie som undersøkte årlig prosentendring over hele livet rapporterte et større estimat, på  $-0.79\%$  (Raz et al., 2005), sammenlignet med våre resultater, på  $-0.41\%$ . Fjell og Walhovd (2010) påpeker at det kan være vanskelig å tolke årlig prosentendring i hippocampus, da endringen ikke er lineær. Det at endringen er ikke-lineær sammenfaller med våre funn, men vårt utvalg viste fremdeles overraskende liten endring i hippocampalt volum for aldersgruppen under 60 år sammenlignet med tidligere longitudinelle studier (Raz et al., 2005; Scahill et al., 2003).

### **H1: Nedsatt episodisk hukommelse vil henge sammen med reduksjon i volum og tykkelse av sentrale strukturer innen det episodiske hukommelsesnettverket**

Resultatene er delvis i tråd med hypotesen. Resultatene for hele utvalget viste at endring i enkelte av de sentrale hjernestrukturene var positivt korrelert med endring i 30 minutters gjenkalling. Disse var volum av precuneus og supramarginal gyrus, og både volum og tykkelse av midtre temporal gyrus. Samtlige av korrelasjonene var svake, med unntak av volum av midtre temporal gyrus, som viste en moderat korrelasjon med 30 minutters gjenkalling. Større reduksjoner av disse hjernestrukturene over tid var altså assosiert med dårligere prestasjoner i utsatt gjenkalling. Endring i hippocampus var ikke korrelert med endring i gjenkalling, noe som er overraskende da enkelte tidligere longitudinelle studier har indikert en mulig sammenheng her (Kramer et al., 2007; Persson et al., 2012). Hippocampalt volum var imidlertid signifikant svakt korrelert med treff under gjenkjenning. Korrelasjonen var negativ, slik at mindre hippocampalt volum var assosiert med flere korrekte treff under gjenkjenning. Andre hjernestrukturer der økt atrofi heller ikke var signifikant korrelert med endring i hukommelsesfunksjon var parahippocampal gyrus, entorhinal korteks, posterior- og anterior cingulate korteks.

Som nevnt i avsnittet over var samtlige av sammenhengene mellom strukturelle hjerneendringer og endringer i hukommelse svake eller moderate. Dette skyldes at korrelasjonene i våre resultater var ulike for forskjellige aldersgrupper, som vil si at det for noen aldersgrupper eksisterte ingen signifikante korrelasjoner og for andre aldersgrupper ble det funnet sterke korrelasjoner. Disse ikke-signifikante sammenhengene maskerte derfor styrken av resten av korrelasjonene når utvalget ble studert som helhet. For å undersøke effekten av alder, valgte vi både å dele utvalget i to vide aldersgrupper, samt å dele utvalget i 10 mindre,

overlappende grupper med moving average. Dette resulterte i betydelig sterkere korrelasjoner enn når utvalget ble undersøkt som helhet, men hvilke hjernestrukturer der endring var korrelert med endring i episodisk hukommelse forble uforandret. Analysene for deltakerne over og under 60 år ga svært ulike resultater for precuneus, supramarginal gyrus og midtre temporal gyrus. Det er derfor hensiktsmessig å oppsummere og diskutere disse resultatene under neste hypotese (H2), der vi diskuterer hvorvidt sammenhengen mellom hjerneatrofi og svekket hukommelse er større for aldersgruppen over 60 år sammenlignet med aldersgruppen under 60 år. I diskusjonen av denne hypotesen (H1), vil vi fokusere på de hjernestrukturene som ikke var signifikant korrelert med endring i hukommelse, da korrelasjonene forble uforandret for alle undersøkte aldersgrupper.

Det er bemerkelsesverdig at normal aldersrelatert endring i episodisk hukommelse ikke er assosiert overhodet med endring i de hjernestrukturene som alltid blir knyttet til hukommelse og som er mest forsket på innen hukommelsesforskningen, som MTL-strukturene. Lesjonsstudier og studier av Alzheimers sykdom har vist at MTL-strukturene er nødvendige for å kunne støtte en optimal hukommelsesfunksjon (Squire & Zola-Morgan, 1991). Samtidig taler våre resultater mot at den graden av atrofi som skjer i MTL-strukturene ved normal aldring har en nevneverdig påvirkning på episodisk hukommelsesfunksjon. Dette funnet kan støtte tidligere studier der strukturelle hjerneendringer ved Alzheimers sykdom er hypotetisert å være en annen prosess enn hjerneatrofi observert ved normal aldring (Head et al., 2004; Small et al., 2002).

Forholdet mellom hippocampalt volum og hukommelse i normal aldring er uavklart som målt med kryssseksjonelle studier (Van Petten, 2004). Også longitudinelle studier viser foreløpig blandede funn. Våre resultater støtter tidligere studier gjort av Cohen et al. (2001) og Du et al., (2006), som heller ikke fant noen assosiasjon mellom endring i hippocampalt volum og endring i gjenkalling. På den andre siden ses studier gjort av Kramer et al. (2007) og Persson et al. (2011), der dårligere prestasjoner på hukommelsestester er assosiert med redusert hippocampalt volum.

I studien gjort av Persson et al. (2011) ble det funnet en sterk korrelasjon mellom endring i episodisk hukommelse med endring i hippocampus, men sammenhengen gjaldt bare for høyre hippocampalt volum. I sine analyser kontrollerte Persson et al. (2011) for alder og APOE-status (hvorvidt deltakere var bærere av  $\epsilon 4$ -allelet av apolipoprotein E-genet). APOE-status er vist av separate studier å være assosiert med hippocampalt volum og Alzheimers sykdom, der bærere har mindre hippocampalt volum (Cohen et al., 2001; Persson et

al., 2011) og har økt risiko for å utvikle Alzheimers sykdom (Corder et al., 1993) sammenlignet med ikke-bærere. Våre analyser er annerledes, da vi ikke kontrollerte for APOE-status, og det er et åpent spørsmål om dette er blant grunnene for at resultatene er ulike mellom studiene. I studien gjort av Cohen et al. (2001) var imidlertid deltakerne delt i grupper etter APOE-status, og selv om bærere av  $\epsilon 4$ -allelet var assosiert med redusert hippocampalt volum, var disse ikke relatert til endring i hukommelse. Denne studien så imidlertid bare på kvinner.

En annen viktig forskjell mellom vår studie og de tidligere studiene er utvalget. Samtlige av de tidligere studiene som har undersøkt sammenhengen mellom endring i hukommelse og strukturelle hjerneendringer, er blitt gjort med deltakere der alder ved baseline har variert mellom 50-80 år. Studien gjort av Kramer et al. (2007) er et godt eksempel på dette. I denne studien var gjennomsnittsalderen på deltakerne ved baseline 73,9 år (SD = 6,6 år), og ved gjentesting var gjennomsnittsalderen 77,5 år. Resultatet viste at hippocampalt volum økte den forklarte variansen i endring av hukommelsesmål. Vår studie har færre deltakere i det helt øverste alderssjiktet, som kan ha forhindret oss i å oppdage eventuell hippocampal innvirkning på hukommelse for de aller eldste. I tillegg er deltakerne over 60 år i vår studie i snitt høyt utdannet (16,38 år), og har en gjennomsnittlig IQ-skåre på over et standardavvik over normalen. Intelligens er vist å være positivt korrelert med de fleste mål av episodisk hukommelse (Herlitz & Yonker, 2002). Intelligensmål er ikke blitt konsekvent rapportert i tidligere studier som undersøker sammenhengen mellom endring i hukommelse og i hjernen, og det er vanskelig å avgjøre om utvalget i vår studie er ulikt fra utvalgene i andre studier på dette punktet. Funnene som er rapportert i studien av Kramer et al. (2007) motsier derfor ikke nødvendigvis våre resultater, forutsatt at endring i hippocampalt volum er assosiert med endring i gjenkalling først helt mot slutten av livet.

I en studie av Ylikoski et al. (2000) ble det rapportert ingen sammenheng mellom endring i hippocampalt volum og endring i episodisk hukommelse, men i denne studien ble MRI kun gjennomført ved tidspunkt 2. MRI-bildene ble så visuelt vurdert for atrofi i hippocampus. Til tross for at visuell vurdering av atrofi er vist å være veldig sterkt korrelert med volumetriske målinger (Vermersch, Leys, Scheltens & Barkhof, 1994), ville MR-scanning på begge tidspunkt likevel vært en mer egnet metode. Til tross for metodiske ulikheter, antyder resultatene en sammenheng som er i tråd med våre funn.

En annen hjernestruktur innen MTL hvor det er overraskende at våre resultater ikke fant noen sammenheng med endring i episodisk hukommelse, er endring i entorhinal korteks. Rodrigue og Raz (2004) rapporterte i sin studie at redusert entorhinalt volum predikerte svakere hukommelsesskårer over en 5 års periode. Denne studien var imidlertid bare delvis



longitudinell, da deltakerne kun gjennomførte nevropsykologisk testing ved tidspunkt 2. På grunn av begrensede hukommelsesdata, kunne ikke denne studien se om endring i entorhinalt volum er direkte knyttet til endring i episodisk hukommelse. Med hukommelsesmål fra ett tidspunkt, blir det vanskelig å avgjøre om skårene reflekterer svekket hukommelse eller forskjellige utgangspunkt hos ulike deltakere. Studier som både har hukommelsesdata og strukturelle hjernedata for entorhinal korteks fra to ulike tidspunkt er studier gjort av Du et al. (2006) og Fjell et al. (2012). I likhet med våre analyser, rapporterte Du et al. (2006) ingen sammenheng mellom endring i episodisk hukommelse og endring i entorhinalt og hippocampalt volum. I denne studien var episodisk hukommelse kun målt med en test på utsatt gjenkalling. I studien gjort av Fjell et al. (2012) ble det imidlertid rapportert en svak positiv korrelasjon mellom endring i entorhinalt volum og endring i hukommelse, men sammenhengen var kun signifikant for endring i innlæring, og var ikke signifikant for endring i utsatt gjenkalling. Samlet kan det se ut som om endring i volum og tykkelse av entorhinal korteks ikke nødvendigvis er assosiert med endring i gjenkalling for store deler av livsløpet. Våre funn repliserte ikke funnet til Fjell et al. (2012) der hippocampalt atrofi er korrelert med endring i innlæring.

Våre analyser ga heller ingen signifikante korrelasjoner mellom endringer i episodisk hukommelse og atrofi i parahippocampal gyrus, anterior cingulate korteks og posterior cingulate korteks.

Til tross for at parahippocampal gyrus er en sentral hjernestruktur innen MTL (Squire & Zola-Morgan, 1991), og flere fMRI-studier har vist aktivering av parahippocampal gyrus ved gjenkalling (Cabeza & Nyberg, 2000; Daselaar et al., 2001), er det overraskende mange kryseksjonelle studier som ikke finner en relasjon mellom parahippocampalt volum og episodisk hukommelse (Köhler et al., 1998; Petersen et al., 2000; Tisserand et al., 2000). Tisserand et al. (2000) foreslår noen mulige tolkninger av dette funnet. De foreslår at manglende funn kan være på grunn av metodiske svakheter ved kryseksjonell metode: Et for vidt aldersspenn (sammenhengene forekommer muligens først ved høy alder), at hjernerese sørger for at atrofi ikke har en funksjonell innvirkning og/eller at det finnes andre hjernestrukturer som forklarer sammenhengen bedre. Med våre resultater har vi mulighet til å svare på flere av disse forslagene. Våre longitudinelle funn viste ingen assosiasjon mellom endring i parahippocampalt volum og endring i hukommelse, og heller ikke når vi kun så på deltakere over 60 år fant vi noen signifikante korrelasjoner. I tillegg taler våre resultater for at det er andre hjernestrukturer der endring er sterkere korrelert med endring i hukommelse, som

precuneus, supramarginal gyrus og midtre temporal korteks. Samlet sett støtter våre resultater funnene nevnt over.

Så vidt vi vet er det ingen andre studier som har undersøkt sammenhengen mellom strukturelle hjerneendringer i anterior- og posterior cingulate korteks og endring i episodisk hukommelse longitudinelt. I en krysseksjonell studie gjort av Harrison et al. (2012) ble det rapportert at eldre mennesker på over 80 år som skåret på en hukommelsestest tilsvarende mennesker på 50-65 år, hadde signifikant tykkere venstre anterior cingulate korteks sammenlignet med mennesker på 50-65 år og jevnaldrende med prestasjoner innen egen aldersnorm. Tykkelse av anterior cingulate korteks var imidlertid ikke signifikant korrelert med episodisk hukommelse. Siden anterior cingulate korteks er vist å ha en eksekutiv funksjon i forhold til hukommelse (Restivo et al., 2009), foreslår Harrison et al. (2012) at tykkere anterior cingulate korteks likevel kan bidra til å motvirke aldringsrelaterte endringer i hukommelse.

Om tykkere anterior cingulate korteks virker beskyttende mot svekket episodisk hukommelse hos eldre, ville vi for våre eldste forsøkspersoner forvente en sammenheng mellom større atrofi i anterior cingulate korteks og reduserte skårer på CVLT II-deltester. Våre resultater ga ikke støtte til denne hypotesen. Sammenlignet med utvalget til Harrison et al. (2012) undersøkte vi imidlertid et bredere eldre aldresspenn, fra 60 år og oppover. Med et snevrere aldersspenn, der vi kun inkluderte de aller eldste, ville vi kanskje ha fått andre resultater. Noen av de eldre deltakerne våre skåret tilsvarende de yngre på CVLT II, men det er mulig at vi har for få deltakere til å få signifikante resultater med våre analyser. Studien gjort av Harrison et al. (2012) så imidlertid først og fremst på eldre mennesker der hukommelsesfunksjonen var overlegen snittet for jevnaldrende. Det kan derfor være vanskelig å generalisere funnene fra denne studien til forskning på endring i hukommelsesfunksjon ved normal aldring. Det er usikkert om deltakerne utgjorde en annen populasjon enn den normale populasjonen, der deltakerne hadde tykkere anterior cingulate korteks i utgangspunktet (Harrison et al., 2012).

Ifølge våre resultater var endring i volum og tykkelse av posterior cingulate korteks ikke assosiert med endring i hukommelse. Med andre ord ser det ut til at posterior cingulate korteks kan støtte en optimal hukommelsesfunksjon over store deler av livet til tross for atrofi.

Resultatene våre vil kunne belyse Van Pettens reviderte nevropsykologiske hypotese. Som tidligere nevnt i oppgaven predikerer denne hypotesen at normal hukommelsesfunksjon avhenger av en intakt hippocampus. Atrofi i hippocampus vil derfor i større eller mindre grad føre til dårligere hukommelsesprestasjoner, så sant målt hippocampalt volum kan bekreftes å være resultatet av normal aldring eller patologisk endring, og ikke skyldes preeksisterende

nevroanatomisk variabilitet hos ulike mennesker (Van Petten, 2004). I sin studie poengterer Van Petten (2004) at foreløpige funn ser ut til å tale mot hypotesen. Som tidligere beskrevet, finnes det likevel andre studier som har funnet en sammenheng mellom hippocampal atrofi og svekket episodisk hukommelse (Kramer et al., 2007; Persson et al., 2011), men disse studiene var kun blitt gjort med eldre deltakere. Først ved å inkludere et vidt aldersspenn, kan man se om atrofi i hippocampus fører til proposjonalt svekket hukommelse over hele det voksne livsløpet, i samsvar med prediksjonen til den reviderte hypotesen. I vår studie har vi hatt mulighet til undersøke et vidt aldersspenn, og vi har hatt mulighet til å forsikre oss om at atrofi i hjernen er knyttet til normal aldring. Våre resultater støttet ikke Van Pettens reviderte hypotese (2004), da vi ikke fant noen sammenheng mellom hippocampal atrofi og svekket episodisk gjenkalling.

Van Pettens (2004) reviderte nevropsykologiske hypotese er spesifikt formulert for hippocampus, da denne review-artikkelen først og fremst omhandlet denne hjernestrukturen. Vi ser ingen grunn til at samme hypotese ikke også skal gjelde for andre hjernestrukturer innen det episodiske hukommelsesnettverket, da det opprinnelige nevropsykologiske perspektivet heller ikke er strukturspesifikt. Om man ser hypotesen i lys av flere hjernestrukturer, kan forholdet mellom hjerne og hukommelse virke mer kompleks: Ifølge våre resultater var normal aldersbetinget reduksjon assosiert med dårligere hukommelsesfunksjon for enkelte hjernestrukturer, som precuneus, supramarginal gyrus og midtre temporal gyrus. For andre hjernestrukturer, blant annet MTL-strukturene, kan det imidlertid virke som om hjerneatrofi ved normal aldring er såpass svak at MTL-strukturene vil kunne støtte en tilnærmet optimal hukommelsesfunksjon over nesten hele livet. Ved å inkludere flere hjernestrukturer og ved at flere studier undersøker disse forholdene, vil det være mulig å komme frem til en hypotese som enda mer presist beskriver sammenhengen mellom strukturelle hjerneendringer og endring i kognisjon.

Siden endringer ved normal aldring i enkelte av de undersøkte hjernestrukturene ikke nødvendigvis er assosiert med endringer i hukommelse, er det viktig å også vurdere andre faktorer enn atrofi av hjernestrukturer for å forstå mekanismene for aldersrelatert endring i hukommelse (Ylikoski, 2000). For eksempel har aldersrelatert hjerneatrofi også blitt observert i hvitsubstans, og dette er vist å være assosiert med hukommelsesfunksjon (Nordahl et al., 2006; Ziegler et al., 2010). Andre faktorer har mer indirekte effekter på hjerneatrofi og hukommelse, som for eksempel APOE-  $\epsilon$ 4 (Corder et al., 1993; Nilsson et al., 2006, men se også Small, Basun & Bäckman, 1998; Small et al., 2000) og kortisolnivå (Lupeien et al., 1998). Alle disse er eksempler på viktige områder innen hukommelsesforskningen som også kan bidra til å

videre fremme vår forståelse av nevroanatomiske mekanismer for hukommelsesendring ved normal aldring.

## **H2: Det vil være en relativt svak sammenheng mellom hjerneatrofi og reduksjon i episodisk hukommelse før 60 år, etterfulgt av en sterkere sammenheng fra rundt 60 år**

For deltakere under 60 år ble det ikke funnet noen signifikante korrelasjoner mellom endring i hjernestrukturer og endring i gjenkalling. Det ble imidlertid funnet en svak negativ korrelasjon mellom endring i hippocampalt volum og endring i antall treff ved gjenkjenning. Det at hippocampalt volum er negativt korrelert med hukommelsesmål hos unge er blitt rapportert av en rekke krysseksjonelle studier (Van Petten, 2004). Van Petten (2004) foreslår at denne tendensen kan være forårsaket av utviklingsmessige faktorer hos unge heller enn atrofi. Deltakerne i disse studiene var barn og unge fra 7 år til rundt 30 år. Det er derimot vanskelig å se for seg at sammenhengene vi fant mellom endringsskårer for voksne forsøkspersoner opp til 60 år kan skyldes utviklingsfaktorer, noe som vitner om at det er andre faktorer som spiller inn i denne sammenhengen. Uansett kan det virke som om større hippocampalt volum ikke nødvendigvis er assosiert med bedre hukommelse. En mulig forklaring kan være at selve størrelsen på gråsubstans ikke nødvendigvis er assosiert med hukommelse for forsøkspersoner under 60 år, men heller henger sammen med underliggende faktorer som er uavhengig av størrelse, som for eksempel antall synapser, antall reseptorer for nevrotransmittere og mønsteret på nevrale forbindelser (Van Petten et al., 2004).

Moderate til sterke sammenhenger for forsøkspersoner over 60 år ble derimot funnet for både precuneus, supramarginal gyrus og midtre temporal gyrus, som er strukturer der den årlige endringen holdt seg ganske stabil over livet. Det virker noe overraskende at hippocampus og entorhinalt volum viste svært akselerert atrofi etter 60 år, men fortsatt ikke viste noen sammenheng med endring i hukommelse, til tross for at det er kjent at disse strukturene er svært viktig for episodisk hukommelsesfunksjon (Squire, 1992; van Strien et al., 2009) En mulig forklaring er at hippocampus og entorhinal korteks krymper såpass lite i ung alder for vårt utvalg at selv akselerert atrofi sent i livet i mange tilfeller ikke var tilstrekkelig for å nå en terskel hvor det fikk innvirkning på hukommelsesfunksjon. Van Petten (2004) hypotetiserer nettopp en slik terskel som en mulig forklaring på de sprikende funnene på sammenhengen mellom endring i hippocampus og svekket hukommelse som finnes i litteraturen. Det er også mulig at atrofi i disse strukturene medfører patologi kort tid etter den har nådd terskelen for hukommelsepåvirkning. Atrofi i hippocampus og entorhinal korteks er tidligere vist å være en tidlig prediktor på begynnende Alzheimers sykdom (Du et al., 2001). I tillegg kan biomarkører

for Alzheimers sykdom være til stedet i hippocampus i flere år uten at svekket hukommelse er synlig (Gosche, Mortimer, Smith, Markesbery & Snowden, 2002).

Resultatene samsvarer med vår hypotese der vi forventet at sammenhengen mellom hjerneatrofi og reduksjon i hukommelse vil være sterkere for aldersgruppen over 60 år enn for aldersgruppen under 60 år. Videre antydte våre analyser med moving average at det skjedde en forholdsvis brå endring etter 60 års alder, der atrofi i volum og tykkelse av precuneus og supramarginal gyrus viste moderate korrelasjoner med endring i episodisk hukommelse. Disse korrelasjonene økte så ytterligere til sterke korrelasjoner senere i livet. For atrofi i volum og tykkelse av midtre temporal gyrus viste analysene moderate til sterke korrelasjoner med endring i episodisk hukommelse over en større del av livsløpet, med forholdsvis jevne korrelasjoner allerede fra omkring 40 års alder. For midtre temporal gyrus var det tilsynelatende ingen brå akselerert endring i sammenhengene fra 60 års alder.

Våre interaksjonsanalyser og sammenligninger av korrelasjoner via Fisher r-to-z transformation antydte lignende tendenser. Flere av sammenhengene for endring i supramarginal gyrus og precuneus med endringer i episodisk hukommelse passet bedre til en modell med eksponentiell fremfor lineær økning over livsløpet. Funnene for endringer i midtre temporal gyrus passet derimot bedre med en lineær sammenheng med endringer i episodisk hukommelse over livet.

Resultatene våre taler for at midtre temporal gyrus spiller en større rolle for episodisk hukommelse enn det tidligere var antatt, da midtre temporal gyrus ofte blir knyttet til semantisk hukommelse i litteraturen (Cabeza & Nyberg, 2000; Martin & Chao, 2001). Også for precuneus og supramarginal gyrus kan våre resultater bidra med ny kunnskap. Supramarginal gyrus og precuneus er ikke blitt viet like mye oppmerksomhet innen hukommelseslitteraturen som MTL-strukturene, da relasjonen mellom disse hjernestrukturene og episodisk hukommelse ikke er like etablerte. Precuneus anses å være knyttet til en rekke ulike kognitive funksjoner, blant annet episodisk hukommelse, visuospatial visualisering, bevissthet og evne til selvprosessering (Cavanna & Trimble, 2006), mens forholdet mellom supramarginal gyrus og episodisk hukommelse antas å gå via oppmerksomhetsfunksjonen (Ciaramelli et al., 2008). Våre resultater viste at atrofi i disse hjernestrukturene er moderat til sterkt korrelert med svekket episodisk gjenkalling senere i livet. Resultatene våre taler for at precuneus, supramarginal gyrus og midtre temporal gyrus bør inkluderes i flere fremtidige studier av hukommelsesfunksjon.

I tillegg antydte våre funn at atrofi i midtre temporal gyrus var assosiert med svekket

hukommelse allerede fra 40 års alder. Dette er interessant fordi mange studier innen hukommelse undersøker et begrenset aldersspenn med deltakere fra 60 år og oppover. Om man kun undersøker eldre mennesker risikerer man at sammenhengene man observerer ikke lenger reflekterer eksisterende kausale sammenhenger, men faktisk skyldes prosesser som har foregått langt tilbake i tid (Salthouse, 2010c). Å inkludere bredere aldersspenn er derfor nødvendig for å skape en helhetlig og presis forståelse av nevrokognitiv utvikling.

Samlet kan våre resultater bidra i den pågående debatten om når i livet svekket episodisk hukommelse inntreffer (Nilsson et al., 2009; Salthouse, 2009; Schaie, 2009). Vi kan imidlertid ikke svare på denne debatten direkte, da hovedfokuset for våre longitudinelle analyser først og fremst var å avdekke når i livet hjerneatrofi får en sammenheng med redusert hukommelse.

Kryssseksjonelle studier viser at svekket hukommelse starter allerede ved 20-30 års alder (Salthouse, 2003; Salthouse, 2009), mens longitudinelle studier viser bortimot ingen endring i hukommelsesfunksjon før fylte 60 år (Nyberg et al., 2012; Rönnlund et al., 2005). Salthouse (2009) observerer at svekket hukommelse og endring i en rekke nevrobiologiske variabler relatert til kognitiv fungering, som for eksempel regionalt hjernevolum, kortikal tykkelse og myelinintegritet, sammenfaller i ung alder. Salthouse (2009) mener dette kan tale for at hukommelsesendring starter tidlig. Det at flere av disse variablene sammenfaller for når endring forekommer, er imidlertid ikke et bevis for at det er en direkte sammenheng mellom variablene. Et sterkere bevis vil være om svekket hukommelse kan vises å være korrelert med endring i biologiske og/eller strukturelle faktorer. Våre resultater kan derfor bidra med én mulig forklaring på at hukommelsesendringer forekommer der de gjør i livsløpet.

Våre resultater passer bedre sammen med hypotesen om at hukommelsesendringer begynner senere i livet enn at det er en kontinuerlig prosess over hele det voksne livsløpet. Resultatene taler ikke imot at svekket episodisk hukommelse kan forekomme ved 20-30 års alder, men en slik endring vil i så fall mest sannsynlig ikke være på grunn av volumetriske endringer i hjernen. Dersom resultatene fra longitudinelle studier stemmer, og svekket hukommelse først begynner omkring 60 år, taler våre resultater for at hukommelsesendringen delvis kan være forklart av strukturelle hjerneendringer.

Hvorfor er svekket hukommelse først assosiert med strukturelle hjerneendringer etter 60 år, eller etter 40 år for midtre temporal gyrus?

Modellen om hjernereserve er en mulig forklaring på disse brå endringene i korrelasjonene. Som nevnt innledningsvis er det blitt postulert at hjerneatrofi først har en funksjonell innvirkning på kognisjon når den har nådd en viss terskel (Satz, 1993). Støtte for hjernereserve kommer blant annet fra autopsi-studier (Gosche et al., 2002) og studier av

relasjonen mellom hode- og hjernestørrelse og kognisjon (Stern, 2002). Hypotesen om en terskel passer med våre resultater om man antar at terskelen for at atrofi i precuneus og supramarginal gyrus begynner å assosieres med svekket hukommelse er etter 60 år. På samme måte kan man anta at terskelen for midtre temporal gyrus er etter 40 år. Midtre temporal gyrus antas å kunne bidra med å predikere senere utvikling av Alzheimers sykdom, da denne strukturen er hypotetisert til å være blant de første kortikale strukturene som blir påvirket av sykdommen (Convit et al., 2000). At midtre temporal gyrus er en av strukturene der atrofi tidligst har en sammenheng med symptomer på Alzheimers sykdom, sammenfaller ganske godt med observasjonen i våre funn om at midtre temporal gyrus var den strukturen der atrofi tidligst viste en sammenheng med svekket hukommelse. Sett i sammenheng med modellen om hjernerreserve, kan en mulig forklaring på begge disse funnene være at midtre temporal gyrus i utgangspunktet har en lav terskel før atrofi fører til svekket hukommelse, uavhengig av om denne atrofien skyldes Alzheimers sykdom eller normal aldring.

En annen mulig forklaring er at reduserte hjernestrukturer blir kompensert for av andre nevralk mekanismer, slik at symptomene for svekket hukommelse ikke blir fremtredende før en viss alder. Støtte for denne modellen kommer blant annet fra studier der man sammenligner strukturelle hjerneaktiveringer mellom unge og eldre mennesker. Det er et vanlig funn at eldre forsøkspersoner har reduserte regionale hjerneaktiveringer sammenlignet med yngre forsøkspersoner på en rekke kognitive funksjoner, blant annet episodisk hukommelse (Cabeza, Anderson, Houle, Mangels & Nyberg, 2000; Cabeza, Anderson, Locantore & McIntosh, 2002). I tillegg viser eldre forsøkspersoner som presterer bra på et hukommelsesmål, aktiveringer i hjernestrukturer som ikke er aktivert hos yngre forsøkspersoner. Denne aktiveringen er blitt tolket som et forsøk på kompensering hos de eldre for å bedre håndtere hukommelsesoppgaver med økt kompleksitet (Cabeza et al., 2000; Cabeza et al., 2002).

Sett i sammenheng med våre resultater, er det derfor interessant å spørre seg om den relativt brå sammenhengen mellom hjerneatrofi og svekket hukommelse hos aldersgruppen over 60 år kan skyldes kompensatoriske mekanismer. Det er fortsatt usikkert hvilke effekter regional hjerneatrofi har på funksjonell aktivering i hjernen. I en krysseksjonell studie gjort av Johnson et al. (2000) ble det rapportert en positiv korrelasjon mellom atrofi i venstre inferior frontal gyrus og funksjonell aktivering i samme hjerneområde under en semantisk oppgave. Dette gjaldt imidlertid kun for forsøkspersoner med Alzheimers sykdom, og ikke for friske kontroller. Johnson et al. (2000) hypotetiserte at denne diskrepansen kunne være forårsaket av kompensatoriske responser hos forsøkspersonene med Alzheimers sykdom. Fra denne studien

kan det antas at volumetrisk hjerneatrofi ikke er assosiert med økt kognitiv kompensasjon ved normal aldring, men kun ved patologisk aldring. Studien til Johnson et al. (2000) hadde imidlertid kun 6 friske eldre deltakere, og resultatene kan være inkonklusive på grunn av dette. Flere studier er nødvendige for å klargjøre forholdet ytterligere.

Modellen om kognitiv reserve er en annen mulig forklaring på at svekket hukommelse ikke er assosiert med strukturelle hjerneatrofi før senere i livet. Det er en pågående debatt hvorvidt modellen om kompensasjon er samme modell som kognitiv reserve, da definisjonen av disse modellene er noe overlappende (Stern, 2002). Modellen om kognitiv reserve forklarer hvordan faktorer som for eksempel intelligensnivå, utdanning og jobb kan virke opprettholdende for normal hukommelsesfunksjon (Stern, 2002). En måte å måle kognitiv reserve på er å måle regional cerebral blodgjennomstrømning (rCBF), der det antas at lavere rCBF indikerer større patologi for Alzheimers sykdom. I en studie gjort av Stern, Alexander, Prohovnik og Mayeux (1992) ble forsøkspersoner med ulike utdanningsnivå matchet for Alzheimerspatologi, slik at alle forsøkspersonene utviste lik grad av kognitive og funksjonelle symptomer. Stern et al. (1992) rapporterte en negativ korrelasjon mellom rCBF og utdanningsnivå, slik at forsøkspersoner med høyest utdanning var assosiert med mer utpreget patologi. Dette funnet impliserer at forsøkspersoner med høyere utdanningsnivå har en økt kognitiv reserve, da disse kan ha større patologi, men allikevel utvise de samme kliniske symptomene som forsøkspersoner med lavere utdanningsnivå.

Som tidligere nevnt er forsøkspersonene i vår studie i gjennomsnitt høyt utdannet. I tillegg skåret de et standardavvik over gjennomsnittet på WAIS-III fullskala IQ. Det er derfor mulig at kognitiv reserve er noe av årsaken til at hjerneatrofi først var assosiert med svekket hukommelse etter 40/60 år for vårt utvalg.

Forholdet mellom modellene om reserve og kognitiv funksjon er blitt undersøkt med en rekke ulike metoder (for review se f.eks. Stern, 2002; Stern, 2009). Nyttan av å inkludere modellene om reserve på diskusjonen av sammenhengen mellom hjerne og hukommelse, er at disse blant annet kan bidra med å øke forståelsen for hvordan aldersrelatert svekkelse i hukommelse kan forebygges. Dette gjøres ved å oppklare hvilke kvaliteter som gjør noen mennesker mer resiliente mot kognitiv svekkelse enn andre, og hvilke intervensjoner som vil gi størst kognitiv utbytte på hvilke tidspunkt i livet. For eksempel er mental trening i en 8 ukers periode blitt assosiert med forbedret episodisk hukommelse og økt kortikal tykkelse hos middelaldrende og eldre forsøkspersoner (Engvig et al., 2010).



### **H3: Endring i hukommelsesfunksjon med økende alder er mediert av hjerneanatomiske endringer**

I spørsmålet om hvordan økende alder henger sammen med strukturelle hjerneendringer og endringer i hukommelsesfunksjon er det fort gjort å trekke slutninger om kausalitet, uten nødvendigvis å ha godt empirisk belegg for dette. Det kan virke intuitivt å tenke at økt alder medfører atrofi av hjernen, som igjen fører til svekket kognitiv funksjon, deriblant dårligere hukommelse. Dette er da også en antagelse som ofte blir gjort innen nevrokognitiv forskning (Fjell & Walhovd, 2010).

Ved å ta i bruk longitudinell metode har vi økte muligheter til å belyse spørsmål knyttet til kausalitet enn om vi kun hadde krysseksjonelle skårer. Vi fant, som beskrevet tidligere, sammenhenger mellom endring i episodisk hukommelse og endring i volum og tykkelse av flere hjernestrukturer når alder var kontrollert for. At endring i hjernen konsekvent henger sammen med proposjonale endringer i hukommelse taler for at det eksisterer en faktisk kausal sammenheng mellom de to (Van Petten, 2004), selv om retningen på denne relasjonen fortsatt er uavklart.

Resultatene fra våre krysseksjonelle medieringsanalyser var ikke i overenstemmelse med hypotesen om at strukturelle hjerneendringer er en mediatorvariabel for relasjonen mellom alder og hukommelse (A-C.B). En motsatt mediering, hvor hukommelse medierer relasjonen mellom alder og hjernemål, var heller ikke støttet av funnene (A-B.C). De krysseksjonelle funnene var derimot i overenstemmelse med en modell der hukommelse og strukturelle hjernemål er uavhengig korrelert med alder, og relasjonen mellom episodisk hukommelse og strukturelle hjerneendringer er avhengig av bidraget fra alder til begge målene (B-C.A).

Overraskende nok var samme mønsteret også det mest vanlige som kom frem i en review-artikkel av Salthouse (2011b), hvor en rekke krysseksjonelle studier av sammenhengen mellom alder, hjernemål og kognisjon (deriblant hukommelse) ble undersøkt med samme type medieringsanalyse som den vi har utført. Å kontrollere for alder førte til større reduksjoner enn å kontrollere for hjernemål eller kognisjon for de fleste studiene undersøkt. For kun et fåtall av studier var resultatene best forklart av en medieringsmodell hvor strukturelle hjerneendringer medierer sammenhengen mellom alder og kognisjon (Salthouse, 2011b).

Det er verdt å påpeke at resultatene av våre krysseksjonelle medieringsanalyser ikke antyder at hjernevolum- og tykkelse er uvesentlig for hukommelsesfunksjon, men heller at mye av de normale volumetriske hjerneendringene som skjer med økt alder ikke nødvendigvis har en direkte funksjonell innvirkning på hukommelse. Det er også verdt å merke at

medieringsanalyser av denne typen ikke gir et direkte svar på hvordan de ulike variablene henger kausalt sammen. Allikevel kan de antyde hvilke kausale forklaringsmodeller som passer best til et datasett, og kan dermed forhindre at det blir trukket forhastede slutninger om kausalitet, eller potensielt gi ytterligere støtte til kausalitetshypoteser undersøkt på annet vis (Salthouse, 2011b).

At våre medieringsanalyser antyder at sammenhengen mellom hjernemål og hukommelse er avhengig av alder, står i kontrast til flere av våre longitudinelle funn beskrevet tidligere. Det at vi fant signifikante sammenhenger mellom endringer i hjernestrukturer og endring i hukommelse, også når kontrollert for alder, taler sterkt for at det eksisterer en ikke-spuriøs og kausal sammenheng mellom de to. Hvordan skal disse funnene forstås sett i sammenheng med resultatene fra medieringsanalysen? Raz og Lindenberger (2011) bemerker i en kommentarartikkel til Salthouse (2011b) at denne typen diskrepans mellom longitudinelle funn og resultater fra krysseksjonelle medieringsanalyser ikke er uvanlig. Raz og Lindenberger (2011) argumenterer for at det er svært inkonsistent i hvilken grad longitudinelle funn og krysseksjonelle medieringsanalyser samsvarer, og at det derfor vil være uaktsomt å bruke den ene til å predikere den andre. Salthouse (2011a) responderer at i hvilken grad disse typene analyser vil vise seg å gi sammenfallende resultater er et empirisk spørsmål. Våre resultater sammenfaller med hypotesen til Raz og Lindenberger (2011) om at medieringsanalyser ikke er godt egnet til å predikere longitudinelle relasjoner.

Uavhengig av denne debatten eksisterer det konsensus om at longitudinelle studier er bedre egnet til å trekke kausale slutninger enn medieringsanalyser (Raz & Lindenberger, 2011; Salthouse, 2011a). Vi mener derfor det er sannsynlig at de longitudinelle hovedfunnene våre viser reelle, kausale sammenhenger mellom hjerneendringer og hukommelsesendringer. Hvorvidt disse sammenhengene igjen er mediert av en fjerde variabel vi ikke har undersøkt, f.eks. dopaminnivå, utdanning eller genetiske faktorer, og hvilken retning relasjonen virker, er fortsatt uavklart.

Til tross for at det er intuitivt å tenke at relasjonen mellom alder og episodisk hukommelse er mediert av hjernemål, viste våre resultater, i samsvar med det Salthouse rapporterte (2011b), at det rent statistisk ikke er noe i veien for å anta at kognisjon medierer effekten av alder på hjernevolum/tykkelse. Hvordan skal en slik modell forstås i praksis? Én mulighet er at kognisjon fører til hjerneendringer direkte via kognitive treningseffekter (Draganski et al., 2006; Engvig et al., 2010). En annen mulighet er at kognitivt godt fungerende mennesker i større grad gjør helsefremmende livsstilvalg, som medierer effekten av kognisjon på hjerneatrofi (Hertzog, Kramer, Wilson, & Lindenberger, 2009).

Oppsummert støttet ikke de krysseksjonelle medieringsanalysene hypotesen vår (H3). Funnene fra disse medieringsanalysene var imidlertid inkonsistente med de longitudinelle funnene, og vi mener derfor at vi ikke har sterkt nok empirisk grunnlag til å avvise denne hypotesen. Spørsmålet om hvilken kausal retning som best forklarer sammenhengen mellom alder, episodisk hukommelse og hjernemål er viktig, men er inntil videre fortsatt uavklart. Våre funn passer med Raz og Lindenbergers (2011) påstand om at longitudinelle funn og krysseksjonelle medieringsanalyser ikke kan predikere hverandre.

Resultatene fra de longitudinelle medieringsanalysene ga ikke støtte for noen av medieringsmodellene, da å kontrollere for alder, endring i hukommelse eller strukturelle hjerneendringer ikke førte til reduksjoner for noen av de longitudinelle sammenhengene. Dette betyr konkret at en eventuell akselerert endring i utsatt gjenkalling fra t1 til t2 ikke kunne forklares av graden av akselerert endring i hjernevolum/tykkelse over samme periode. Tilsvarende kunne ikke eventuell akselerert endring i hjernevolum/tykkelse forklares av akselerert endring i hukommelse, og korrelasjonene mellom endring i hukommelse og endring i utsatt gjenkalling var ikke forklart av alder. Som nevnt tidligere var de strukturene i våre resultater der atrofi korrelerte mest med endring i hukommelse ikke de strukturene som viste størst endring i grad av atrofi mellom forsøkspersoner over og under 60 år. Det er derfor ikke helt overraskende at å korrigere for henholdsvis strukturelle hjerneendringer og hukommelsesendringer hadde liten innvirkning på de øvrige sammenhengene. Graden av akselerert endring i både hukommelse og hjernestrukturer var også i utgangspunktet begrenset i vårt utvalg. Når effektstørrelsen av korrelasjonene allerede er beskjeden vil eventuelle reduksjoner som følge av mediering ha enda svakere effektstørrelser (Salthouse, 2011b). Longitudinelle undersøkelser gjort over et lengre tidsrom vil mest sannsynlig gi sterkere sammenhenger, hvor det er mer sannsynlig å finne signifikante medieringseffekter. Det er uansett viktig at fremtidlige studier benytter varierte metoder, inkludert medieringsanalyser og longitudinell metode, for å sørge for at hypoteser om sammenhengene mellom aldring, hjerneendringer og kognisjon er godt empirisk funderte.

### **Begrensninger med studien**

Det at krysseksjonelle og longitudinelle studier finner diskrepante funn i spørsmålet om når svekket hukommelse ved normal aldring starter, er blant annet blitt hypotetisert å skyldes kohorteffekter (Rönnlund et al., 2005). Selv om kohorteffekter anses å være mindre i longitudinelle studier sammenlignet med krysseksjonelle studier, er det klart at våre resultater allikevel ikke er immune mot kohorteffekter. Dette er fordi denne studien utgjør startfasen av

en pågående longitudinell studie, og vi har dermed kun hatt mulighet til å teste forsøkspersonene på to ulike tidspunkt, med gjennomsnittlig 3,56 år mellom testingene. Siden aldersspennet som ble undersøkt var såpass vidt, vil deltakerne nødvendigvis tilhøre ulike alderskohorter. Utdanningsnivå er en vanlig nevnt kohortfaktor som kan tenkes å ha en innvirkning på for eksempel hukommelsesfunksjon (Rönnlund et al., 2005). I vår studie var det ikke en signifikant forskjell mellom aldersgruppene under og over 60 år på utdanningsnivå. Noen av de yngre deltakerne er imidlertid fortsatt under utdanning, som kan medføre at utdanningsnivået for denne gruppen er kunstig lavt. Selv om dette er tatt i betraktning, har alle aldersgruppene i snitt høy utdanning og vurderes som sammenlignbare. En begrensning som følger av å kun teste på to tidspunkt, er at resultatene kun gjenspeiler den longitudinelle utviklingen innenfor de ulike kohortene. En enda bedre metode for å svare på hypotesene våre ville derfor vært en studie der forsøkspersonene følges over mange år med gjentatte testinger. Samtidig er denne typen longitudinelle studier ressurs- og tidkrevende, og de aller fleste longitudinelle studier i dag er derfor av tilsvarende tidslengder som vår studie. Lengre oppfølgingsintervaller medfører også ytterligere utfordringer i MR-studier, siden MR-maskiner byttes ut eller endrer seg over tid, og det er derfor vanskelig å få sikre endringsestimater for lengre tidsperioder enn noen få år.

En annen begrensning med vår studie, og som er meget vanlig for longitudinelle studier, er læringseffekt. Som tidligere nevnt, skåret deltakerne under 60 år signifikant bedre på flere hukommelsesmål fra t1 til t2, og dette skyldes mest sannsynlig læringseffekt. Rönnlund et al. (2005) foreslår en metode for å korrigere for læringseffekt, der man sammenligner skårene til deltakere som er blitt testet to ganger med skårene til alder-matchede deltakere som kun er blitt testet én gang. Andre måter for å korrigere for læringseffekt er blitt beskrevet av Salthouse (2010a). Vi har dessverre ikke hatt mulighet til å korrigere for læringseffekt, men alternativ form av CVLT-II ble benyttet ved t2 for å minimere effekten av læring. Bruk av alternativ form ved retest er vist å være assosiert med mindre læringseffekt enn om den originale formen ble brukt om igjen (Woods et al., 2006). Likevel eksisterte det betydelige læringseffekter i vårt materiale. Om vi hadde hatt mulighet til å korrigere for læringseffekt kunne vi ha anslått direkte prediksjoner på hvor mye man kan forvente at CVLT II-skårer faller som følge av ulike mengder atrofi i ulike hjerneområder. Når vi mangler dette kan vi kun se hvordan den enkeltes relative endring i hjernevolum/tykkelse til resten av utvalget henger sammen med relativ endring i hukommelse i forhold til gjennomsnittet.

Det er viktig å bemerke at vi i våre analyser kun hadde ett enkelt mål på episodisk hukommelse. Dette har implikasjoner for tolkningen av våre resultater, da vi ikke kan utelukke

at deler av sammenhengene vi finner skyldes faktorer som er spesifikke for CVLT II, og ikke for episodisk hukommelse generelt. Hadde vi funnet lignende funn ved å bruke andre tester for episodisk hukommelse, og særlig da ikke-verbale tester med mindre krav til arbeidshukommelse, kunne vi i større grad utelukke at resultatene var påvirket av testspesifikke faktorer. Å benytte flere tester ville også minimere effekten av usystematisk feilvarians (Salthouse, 2001b). Til tross for denne begrensningen, må det presiseres at CVLT-II er vist å være et reliabelt og valid mål på episodisk hukommelse (Woods et al., 2006), og det er rimelig å anta at CVLT-II-skårene i datasettet vårt i hovedsak reflekterer deltakernes episodiske hukommelsesfunksjon.

Siden denne studien har som mål å undersøke hvilke hjernestrukturer innen det episodiske hukommelsesnettverket hvor endring er relatert til endring i episodisk hukommelse, har det vært naturlig å inkludere så mange sentrale hjernestrukturer som mulig. Ulempen med å ha mange ulike variabler er at analysene i større grad blir påvirket av type-1-feil som følge av multiple sammenligninger. For å løse dette problemet tok vi i bruk tradisjonell Bonferroni-korreksjon. En vanlig kritikk mot tradisjonell Bonferroni-korreksjon er at denne prosedyren kan være for konservativ, spesielt når variablene undersøkt er høyt korrelerte (Simes, 1986). Dette er tilfellet med våre resultater, men vi valgte likevel denne formen for korreksjon for i størst mulig grad å forsikre oss om at sammenhengene vi fant var reelle. Det at korreksjonen var streng kan ses tydeligst for korrelasjonene mellom endring i hjernestrukturer og endring i CVLT-II for aldersgruppen over 60 år, da mange av de moderat sterke korrelasjonene forsvant med Bonferroni-korreksjon. Korrelasjonene som på denne måten mistet signifikans, var i hovedsak for de samme hjernestrukturene som med Bonferroni-korreksjon fortsatt viste signifikante assosiasjoner med episodisk hukommelse. Hovedfunnene hadde derfor for det meste vært like, med noen unntak. Overraskende nok viste kontrollstrukturen, lateral occipital korteks, tendenser til å være assosiert med gjenkalling. Lateral occipital korteks er ikke forbundet med episodisk hukommelse, og vi tenker at dette overraskende funnet gjenspeiler at svekket hukommelse ikke nødvendigvis kun er knyttet til de undersøkte hjernestrukturene, men at deler av sammenhengene vi fant også kan skyldes mer global hjerneatrofi.

Selektiv drop-out er en annen vanlig begrensning som følger med longitudinelle studier. Det er et vanlig funn at drop-outs skårer dårligere på kognitive mål ved baseline sammenlignet med deltakere som kommer tilbake for gjentesting (Zelinski & Burnight, 1997). I vår studie var det til sammen 66 deltakere som ikke returnerte ved t2 (retention = 77 %). Det var ingen

signifikant forskjell mellom drop-outs og stay-ins for hukommelsesmålene. Drop-outs hadde en signifikant lavere IQ-skåre sammenlignet med stay-ins, men forskjellen mellom gruppene var ikke særlig stor. Utdanningsnivå og gjennomsnittsalder mellom gruppene var heller ikke signifikant ulike. Disse resultatene taler for at selektiv drop-out ikke har begrenset datasettet vårt i særlig stor grad. Effekten av selektiv drop-out anses å være liten når antall drop-outs er få, og de gjenværende deltakerne er friske og screenet for demens (Rönnlund et al., 2005).

### **Konklusjon**

Dette er den første studien som har undersøkt sammenhengen mellom hjerneatrofi i sentrale hukommelsesstrukturer og svekket episodisk hukommelse over hele det voksne livsløpet. Vi fant at atrofi i precuneus og supramarginal gyrus hadde moderate til sterke sammenhenger med svekket episodisk hukommelse etter fylte 60 år hos våre deltakere, mens våre funn antydte at midtre temporal gyrus viste en slik sammenheng fra omtrent 40 års alder. Vi fant ikke noen signifikante positive sammenhenger mellom svekkelse i episodisk hukommelse med atrofi i hippocampus, entorhinal korteks, parahippocampal korteks, anterior cingulate korteks og posterior cingulate korteks; strukturer som alle er vist å være funksjonelt tilknyttet hukommelse. For hippocampus fant vi derimot en negativ sammenheng mellom atrofi og svekket hukommelse for utvalget studert som helhet, og for deltakere under 60 år. Samlet tyder disse resultatene på at atrofi i hjernestrukturer tilknyttet hukommelse ikke nødvendigvis henger sammen med svekket hukommelsesfunksjon, og vi har hypotetisert at dette kan forklares av en eller flere av reservemodellene om nevrokognitiv utvikling. Disse funnene antyder også at det vil være fruktbart å inkludere flere strukturer i det episodiske hukommelsesnettverket enn MTL-strukturene i fremtidlige studier av episodisk hukommelse. Våre resultater passer ganske godt overens hypotesen om at episodisk hukommelsesreduksjon først begynner etter omtrent 60 år, men våre funn for midtre temporal gyrus vitner om at det er nødvendig å inkludere et bredere aldersspenn i fremtidlige studier, da observerte endringer hos eldre potensielt kan være resultater av prosesser som har startet flere år tidligere. Våre medieringsanalyser ga ingen entydige resultater, og ser derfor ut til å samsvare med hypotesen om at medieringsanalyser ikke er egnet til å predikere longitudinelle sammenhenger. I hvilken grad denne typen medieringsanalyser har noen nytteverdi er allikevel noe som fortsatt bør undersøkes, da de potensielt kan vise seg å være både tidsbesparende og veiledende for fremtidig nevrokognitiv forskning.

# Referanser

- Alexander, M. P., Stuss, D. T. & Fansabedian, N. (2003). California Verbal Learning Test: Performance by patients with focal frontal and non-frontal lesions. *Brain*, 126(6), 1493-1503.
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R. & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of brain's default network. *Neuron*, 65(4), 550-562.
- Baron, R. M. & Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51(6), 1173-1182.
- Beck, A. T. & Steer, R. (1987). *Beck Depression Inventory Scoring Manual*. New York: The Psychological Corporation.
- Berg, L., Hughes, C. P., Coben, L. A., Danziger, W. L., Martin, R. L. & Knesevich, J. (1982). Mild senile dementia of Alzheimer type: research diagnostic criteria, recruitment, and description of a study population. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 45(11), 962-968.
- Bosnes, O. (2007). California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) utprøvd i et klinisk utvalg i Norge: Psykometriske egenskaper og krysskulturell validitet. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 44(7), 887-892.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network. Anatomy function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38.
- Buckner, R. L., Head, D., Parker, J., Fotenos, A. F., Marcus, D., Morris, J. C. & Snyder, A. Z. (2004). A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *NeuroImage*, 23(2), 724-738.
- Buckner, R. L. & Wheeler, M. E. (2001) The cognitive neuroscience of remembering. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(9), 624-634.
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Houle, S., Mangels, J. A. & Nyberg, L. (2000). Age-related differences in neural activity during item and temporal-order memory retrieval: a positron emission tomography study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 197-206.

- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K. & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*, 17(3), 1394-1402.
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R., & Moscovitch, M. (2008). The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(8), 613-625.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 1-47.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2003). Special issue on functional neuroimaging of memory. *Neuropsychologia*, 41(3), 241-244.
- Cabeza, R., & St Jacques, P. (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(5), 219-227.
- Cavanna, A. E. & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129(3), 564-583.
- Ciaramelli, E., Grady, C. L., & Moscovitch, M. (2008). Top-down and bottom-up attention to memory: a hypothesis (AtoM) on the role of the posterior parietal cortex in memory retrieval. *Neuropsychologia* 46(7), 1828-1851.
- Cohen, R. M., Small, C., Lalonde, F., Friz, J. & Sunderland, T. (2001). Effect of apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy women. *Neurology*, 57(12), 2223-2228.
- 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.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., ... Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein e type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923.
- Dale, A. M., Fischl, B., Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), 179-194.
- Dale, A. M. & Sereno, M. I. (1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(2), 162-176.
- Daselaar, S. M., Rombouts, S. A. R. B., Veltman, D. J., Raaijmakers, J. G. W., Lazeron, R. H. C., & Jonker, C. (2001). Parahippocampal activation during successful recognition of words: a self-paced event-related fMRI study. *Neuroimage*, 13(6), 1113-1120.



- Davis, H. P., Small, S. A., Stern, Y., Mayeux, R., Feldstein, S. N. & Keller, F. R. (2003). Acquisition, recall, and forgetting of verbal information in long-term memory by young, middle-aged, and elderly individuals. *Cortex*, 39(4-5), 1063-1091.
- DeJong, R. N., Itabashi, H. H. & Olson, J. R. (1969). Memory loss due to hippocampal lesions: report of a case. *Archives of Neurology*, 20(4), 339-348.
- Delis, D. C., Freeland, J., Kramer, J. H. & Kaplan, E. (1988). Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(1), 123-130.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E. & Ober, B.A. (2000). *California Verbal Learning Test Second Edition. Adult Version. Manual*. The Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Kramer, J.H., Kaplan, E. & Ober, B.A. (2004). *California Verbal Learning Test - Second Edition (CVLT-II), Norsk versjon – manual supplement*. Stockholm: Pearson Assessment.
- Desikan, R. S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., ... Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968-980.
- Dickerson, B. C. & Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 86-104.
- Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H. G., Winkler, J., Büchel, C., & May, A. (2006). Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *Journal of Neuroscience*, 26(23), 6314-6317.
- Du, A. T., Schuff, N., Amend, D., Laakso, M. P., Hsu, Y. Y., Jagust, W. J., ... & Weiner, M. W. (2001). Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(4), 441-447.
- Du, A.-T., Schuff, N., Chao, L. L., Kornak, J., Jagust, W. J., Kramer, J. H., ... Weiner, M. W. (2006). Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiology of Aging*, 27(5), 733-740.
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, Ø., Larsen, V. A., & Walhovd, K. B. (2010). Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage*, 52(4), 1667-1676.
- Fink, G. R., Markowitsch, H. J., Reinkemeier, M., Bruckbauer, T., Kessler, J. & Heiss, W.-D. (1996). Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in

- autobiographical memory. *The Journal of Neuroscience*, 16(13), 4275-4282.
- Fischl, B. & Dale, A. M. (2000) Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11050-11055.
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., ... Dale, A. M. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 14(1), 11-22.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., ... Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341-355.
- Fjell, A. M. & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, 21(3), 187-221.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Amlien, I., Bjørnerud, A., Reinvang, I., Gjerstad, L., ... Fladby, T. (2008). Morphometric changes in the episodic memory network and tau pathologic features correlate with memory performance in patients with mild cognitive impairment. *American Journal of Neuroradiology*, 29(6), 1183-1189.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., ... Dale, A. M. (2009). One-year brain atrophy evident in healthy aging. *The Journal of Neuroscience*, 29(48), 15223-15231.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., ... Walhovd, K. B. (2009). High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cerebral Cortex*, 19(9), 2001-2012.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Grydeland, H., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., ... Walhovd, K. B. (2012). Accelerating cortical thinning: unique to dementia or universal in aging? *Cerebral cortex*, in press.
- Fletcher, P. C., Shallice, T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J. & Dolan, R. J. (1996) Brain activity during memory retrieval. The influence of imagery and semantic cueing. *Brain*, 119(5), 1587-1596.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Frankland, P. W., Bontempi, B., Talton, L. E., Kaczmarek, L., & Silva, A. J. (2004). The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science*, 304(5672), 881-883.

- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. J. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, *14*, 21-36.
- Gosche, K. M., Mortimer, J. A., Smith, C. D., Markesbery, W. R. & Snowdon, D. A. (2002). Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology. Findings from the nun study. *Neurology*, *58*(10), 1476-1482.
- Greicius, M. D., Kiviniemi, V., Tervonen, O., Vainionpää, V., Alahuhta, S., Reiss, A. L. & Menon, V. (2008). Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Human brain mapping*, *29*(7), 839-847.
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L. & Menon, V. (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(13), 4637-4642.
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z. & Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Research*, *41*(10-11), 1409-1422.
- Halsband, U., Krause, B. J., Schmidt, D., Herzog, H., Tellmann, L. & Müller-Gärtner, H.-W. (1998). Encoding and retrieval in declarative learning: a positron emission tomography study. *Behavioural Brain Research*, *97*(1), 69-78.
- Harrison, T. M., Weintraub, S., Mesulam, M.-M. & Rogalski, E. (2012). Superior memory and higher cortical volumes in unusually successful cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(6), 1081-1085.
- Hassabis, D., Kumaran, D., & Maguire, E. A. (2007). Using imagination to understand the neural basis of episodic memory. *The Journal of Neuroscience*, *27*(52), 14365-14374.
- Head, D., Snyder, A. Z., Girton, L. E., Morris, J. C. & Buckner, R. L. (2004). Frontal-hippocampal double dissociation between normal aging and Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, *15*(6), 732-739.
- Herlitz, A. & Yonker, J. E. (2002). Sex differences in episodic memory: the influence of intelligence. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*(1), 107-114.
- Hertzog, C., Kramer, A. F., Wilson, R. S., & Lindenberger, U. (2008). Enrichment effects on adult cognitive development. Can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? *Psychological Science in the Public Interest*, *9*(1), 1-65.
- Hoffman, P., Pobric, G., Drake-Smith, M. & Ralph, M. A. L. (2012). Posterior middle temporal gyrus is involved in verbal and non-verbal semantic cognition: evidence from rTMS.

- Aphasiology*, 26(9), 1119-1130.
- Huh, T. J., Kramer, J. H., Gazzaley, A. & Delis, D. C. (2006). Response bias and aging on a recognition memory task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(1), 1-7.
- Johnson, S. C., Saykin, A. J., Baxter, L. C., Flashman, L. A., Santulli, R. B., McAllister, T. W. & Mamourian, A. C. (2000). The relationship between fMRI activation and cerebral atrophy: comparison of normal aging and Alzheimer disease. *NeuroImage*, 11(3), 179-187.
- Jorm, A. F., Christensen, H., Henderson, A. S., Korten, A. E., Mackinnon, A. J. & Scott, R. (1994). Complaints of cognitive decline in the elderly: a comparison of reports by subjects and informants in a community survey. *Psychological Medicine*, 24(2), 365-374.
- Karas, G., Scheltens, P., Rombouts, S., van Schijndel, R., Klein, M., Jones, B., ... Barkhof, F. (2007). Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*, 49(12), 967-976.
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., ... Ooi, W. L. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Annals of Neurology*, 25(4), 317-324.
- Köhler, S., Black, S. E., Sinden, M., Szekely, C., Kidron, D., Parker, J. L., ... Bronskill, M. J. (1998). Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: an MR volumetry study in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 36(9), 901-914.
- Krause, B. J., Schmidt, D., Mottaghy, F. M., Taylor, J., Halsband, U., Herzog, H., ... Müller-Gärtner, H.-W. (1999). Episodic retrieval activates the precuneus irrespective of the imagery content of word pair associates. A PET study. *Brain*, 122(2), 255-263.
- Kramer, J. H., Mungas, D., Reed, B. R., Wetzel, M. E., Burnett, M. M., Miller, B. L., ... Chui, H. C. (2007). Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*, 21(4), 412-418.
- Kuperberg, G. R., Broome, M. R., McGuire, P. K., David, A. S., Eddy, M., Ozawa, F., ... Fischl, B. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(9), 878-888.
- Li, S.-C., Lindenberger, U., Hommel, B., Aschersleben, G., Prinz, W. & Baltes, P. B. (2004). Transformations in the couplings among intellectual abilities and constituent cognitive processes across the life span. *Psychological Science*, 15(3), 155-163.

- Liang, P., Wang, Z., Yang, Y. & Li, K. (2012). Three subsystems of the inferior parietal cortex are differently affected in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30(3), 475-487.
- Lindenberger, U., Singer, T. & Baltes, P. B. (2002). Longitudinal selectivity in aging populations: separating mortality-associated versus experimental components in the Berlin Aging Study (BASE). *Journal of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(6), 474-482.
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P. V., ... Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*, 1(1), 69-73.
- Maddock, R. J. (1999). The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends in Neurosciences*, 22(7), 310-316.
- Maddock, R. J., Garrett, A. S. & Buonocore, M. H. (2001). Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*, 104(3), 667-676.
- Maddock, R. J., Garrett, A. S. & Buonocore, M. H. (2003). Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Human Brain Mapping*, 18(1), 30-41.
- Martin, A. & Chao, L. L. (2001). Semantic memory and the brain: structure and processes. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 194-201.
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, S., Bricogne, O., Etard, O., Houdé, O., ... Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Research Bulletin*, 54(3), 287-298.
- Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A. & Rosenbaum, R. S. (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(2), 179-190.
- Murphy, E. A., Holland, D., Donohue, M., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Dale, A. M. & Brewer, J. B. (2010) Six-month atrophy in MTL structures is associated with subsequent memory decline in elderly controls. *Neuroimage*, 53(4), 1310-1317.
- Nilsson, L.-G., Adolfsson, R., Bäckman, L., Cruts, M., Nyberg, L., Small, B. J., Van Broeckoven, C. (2006). The influence of APOE status on episodic and semantic memory: data from a population-based study. *Neuropsychology*, 20(6), 645-657.
- Nilsson, L.-G., Sternäng, O., Rönnlund, M. & Nyberg, L. (2009). Challenging the notion of an

- early-onset of cognitive decline. *Neurobiology of Aging*, 30(4), 521-524.
- Nordahl, C. W., Ranganath, C., Yonelinas, A. P., DeCarli, C., Fletcher, E. & Jagust, W. J. (2006). White matter changes compromise prefrontal cortex function in healthy elderly individuals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(3), 418-429.
- Nyberg, L., Bäckman, L., Erngrund, K., Olofsson, U. & Nilsson, L.-G. (1996). Age differences in episodic memory, semantic memory, and priming: relationships to demographic, intellectual, and biological factors. *Journal of Gerontology: Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 51B(4), 234-240.
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U. & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(5), 292-305.
- Nyberg, L., Maitland, S. B., Rönnlund, M., Bäckman, L., Dixon, R. A., Wahlin, Å. & Nilsson, L.-G. (2003). Selective adult age differences in an age-invariant multifactor model of declarative memory. *Psychology and Aging*, 18(1), 149-160.
- Nyberg, L., Nilsson, L.-G., Olofsson, U. & Bäckman, L. (1997). Effects of division of attention during encoding and retrieval on age differences in episodic memory. *Experimental Aging Research*, 23(2), 137-143.
- Persson, J., Pudas, S., Lind, J., Kauppi, K., Nilsson, L.-G. & Nyberg, L. (2012). Longitudinal structure-function correlates in elderly reveal MTL dysfunction with cognitive decline. *Cerebral Cortex*, 22(10), 2297-2304.
- Petersen, R. C., Jack, C. R. Jr., Xu, Y.-C., Waring, S. C., O'Brian, P. C., Smith, G. E., ... Kokmen, E. (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, 54(3), 581-587.
- Rapp, P. R. & Amaral, D. G. (1992). Individual differences in the cognitive and neurobiological consequences of normal aging. *Trends in Neurosciences*, 15(9), 340-345.
- Raz, N. (2005). Cognitive neuroscience of aging: linking cognitive and cerebral aging. R. Cabeza, L. Nyberg & D. Park (Red.), *The Aging Brain Observed in Vivo – Differential Changes and Their Modifiers* (s. 19-57). New York: Oxford University Press.
- Raz, N. & Lindenberger, U. (2011). Only time will tell: cross-sectional studies offer no solution to the age-brain-cognition triangle: comment on Salthouse. *Psychological Bulletin*, 137(5), 790-795.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1676-1689.
- Restivo, L., Vetere, G., Bontempi, B. & Ammassari-Teule, M. (2009). The formation of recent

- and remote memory is associated with time-dependent formation of dendritic spines in the hippocampus and anterior cingulate cortex. *The Journal of Neuroscience*, 29(25), 8206-8214.
- Reuter, M., & Fischl, B. (2011). Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. *Neuroimage*, 57(1), 19-21.
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*, 61(4), 1402-1418.
- Rodrigue, K. M. & Raz, N. (2004). Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults. *The Journal of Neuroscience*, 24(4), 956-963.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L. & Nilsson, L.-G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, 20 (1), 3-18.
- Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., ... Fischl, B. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58(5), 695-701.
- Rosen, A. C., Prull, M. W., Gabrieli, J. D. E., Stoub, T., O'Hara, R., Friedman, L., ... deToledo-Morell, L. (2003). Differential associations between entorhinal and hippocampal volumes and memory performance in older adults. *Behavioral Neuroscience*, 117(6), 1150-1160.
- Salthouse, T. A. (2003). Memory aging from 18 to 80. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 17(3), 162-167.
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30(4), 507-514.
- Salthouse, T. A. (2010a). Influence of age on practice effects in longitudinal neurocognitive change. *Neuropsychology*, 24(5), 563-572.
- Salthouse, T. A. (2010b). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(5), 754-760.
- Salthouse, T. A. (2010c). The paradox of cognitive change. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(6), 622-629.
- Salthouse, T. A. (2011a). All data collection and analysis methods have limitations: reply to Rabbitt (2011) and Raz and Lindenberger (2011). *Psychological Bulletin*, 137(5), 796-799.
- Salthouse, T. A. (2011b). Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline.

- Psychological Bulletin*, 137(5), 753-784.
- Salthouse, T. A. (2012). Are individual differences in rates of aging greater at older ages? *Neurobiology of Aging*, 33(10), 2373-2381.
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7(3), 273-295.
- Scahill, R. I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J. L., Rossor M. N. & Fox, N. C. (2003). A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Archives of neurology*, 60(7), 989-994.
- Schacter, D. L. & Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994? D. L. Schacter & E. Tulving (Red.), *Memory Systems 1994* (s. 1-38). Cambridge, MA: MIT Press.
- Schaie, K. W. (1994). The course of adult intellectual development. *American Psychologist*, 49(4), 304-313.
- Schaie, K. W. (2005). *Developmental Influences on Adult Intelligence: The Seattle Longitudinal Study*. New York: Oxford University Press.
- Schaie, K. W. (2009). "When does age-related cognitive decline begin?" Salthouse again reifies the "cross-sectional fallacy". *Neurobiology of Aging*, 30(4), 528-529.
- Schmidt, D., Krause, B. J., Mottaghy, F. M., Halsband, U., Herzog, H., Tellmann, L. & Müller-Gärtner, H.-W. (2002). Brain systems engaged in encoding and retrieval of word-pair associates independent of their imagery content or presentation modalities. *Neuropsychologia*, 40(4), 457-470.
- Schmidt, R., Ropele, S., Enzinger, C., Petrovic, K., Smith, S., Schmidt, H, ... Fazekas, F. (2005). White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Annals of Neurology*, 58(4), 610-616.
- Schroeder, D. H. & Salthouse, T. A. (2004) Age-related effects on cognition between 20 and 50 years of age. *Personality and Individual Differences*, 36(2), 393-404.
- Scoville, W. B. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20(1), 11-21.
- Segonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K. & Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage*, 22(3), 1060-1075.
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E. & Petersen, S. E. (1997). Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(5), 648-663.
- Simes, R. J. (1986). An improved Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*, 73(3), 751-754.



- Small, B. J., Basun, H. & Bäckman, L. (1998). Three-year changes in cognitive performance as a function of apolipoprotein E genotype: evidence from very old adults without dementia. *Psychology and Aging*, *13*(1), 80-87.
- Small, B. J., Graves, A. B., McEvoy, C. L., Crawford, F. C., Mullan, M. & Mortimer, J. A. (2000). Is APOE-ε4 a risk factor for cognitive impairment in normal aging? *Neurology*, *54*(11), 2082-2088.
- Small, S. A., Tsai, W. Y., DeLaPaz, R., Mayeux, R. & Stern, Yaakov. (2002). Imaging hippocampal function across the human life span: is memory decline normal or not? *Annals of Neurology*, *51*(3), 290-295.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, *99*(2), 195-231.
- Squire, L. R. (2009). The legacy of patient H.M. for neuroscience. *Neuron*, *61*(1), 6-9.
- Squire, L. R., & Bayley, P. J. (2007). The neuroscience of remote memory. *Current Opinion in Neurobiology*, *17*(2), 185-196.
- Squire, L. R. & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, *253*(5026), 1380-1386.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*(3), 448-460.
- Stern, Y., Alexander, G. E., Prohovnik, I. & Mayeux, R. (1992). Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *32*(3), 371-375.
- Tisserand, D. J., Visser, P. J., van Boxtel, M. P. J. & Jolles, J. (2000). The relation between global and limbic brain volumes on MRI and cognitive performance in healthy individuals across the age range. *Neurobiology of Aging*, *21*(4), 569-576.
- Turner, M. S., Cipolotti, L., Yousry, T. A. & Shallice, T. (2008) Confabulation: damage to a specific inferior medial prefrontal system. *Cortex*, *44*(6), 637-648.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, *40*(4), 385-398.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, *53*, 1-25.
- Van Petten, C. (2004). Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*(10), 1394-1413.

- Van Petten, C., Plante, E., Davidson, P. S. R., Kuo, T. Y., Bajuscak, L. & Glisky, E. L. (2004). Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia*, 42(10), 1313-1335.
- Van Strien, N. M., Cappaert, N. L. M. & Witter, M. P. (2009). The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(4), 272-282.
- Vermersch, P., Leys, D., Scheltens, P. & Barkhof, F. (1994). Visual rating of hippocampal atrophy: correlation with volumetry. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57(8), 1015.
- Victor, M. & Agamanolis, D. (1990). Amnesia due to lesions confined to the hippocampus: a clinical-pathologic study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2(3), 246-257.
- Viskontas, I. V., McAndrews, M. P. & Moscovitch, M. (2000). Remote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *The Journal of Neuroscience*, 20(15), 5853-5857.
- Wagner, A. D., Shannon, B. J., Kahn, I. & Buckner, R. L. (2005) Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(9), 445-453.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E., ... Fischl, B. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of Aging*, 26(9), 1261-1270.
- Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., ... Fjell, A. M. (2011). Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiology of Aging*, 32(5), 916-932.
- Wechsler, D. (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wheeler, M. A., Stuss, D. T. & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychological Bulletin*, 121(3), 331-354.
- Woods, S. P., Delis, D., Scott, J. C., Kramer, J. H. & Holdnack, J. A. (2006). The California verbal learning test – second edition: test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(5), 413-420.
- Ylikoski, R., Salonen, O., Mäntylä, R., Ylikoski, A., Keski-Vaara, P., Leskälä, M. & Erkinjuntti, T. (2000). Hippocampal and temporal lobe atrophy and age-related decline in memory.

*Acta Neurologica Scandinavica*, 101(4), 273-278.

- Yonelinas, A. P., Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., Kroll, N. E. A. & Baynes, K. (2001). Hippocampal, parahippocampal and occipital-temporal contributions to associative and item recognition memory: an fMRI study. *NeuroReport*, 12(2), 359-363.
- Yonelinas, A. P., Kroll, N. E. A., Quamme, J. R., Lazzara, M. M., Sauvé, M.-J., Widaman, K. F., Knight, R. T. (2002). Effects of extensive temporal lobe damage or mild hypoxia on recollection and familiarity. *Nature Neuroscience*, 5(11), 1236-1241.
- Zelinski, E. M. & Burnight, K. P. (1997). Sixteen-year longitudinal and time lag changes in memory and cognition in older adults. *Psychology and Aging*, 12(3), 503-513.
- Ziegler, D. A., Piguet, O., Salat, D. H., Prince, K., Connally, E. & Corkin, S. (2010). Cognition in healthy aging is related to regional white matter integrity, but not cortical thickness. *Neurobiology of Aging*, 31(11), 1912-1926.

# Vedlegg

	<b>Dropouts</b>	<b>Stay-ins</b>	<b>Final Sample</b>	<b>Mean diff</b>
	<b>(n = 66)</b>	<b>(n = 215)</b>	<b>(n = 207)</b>	Dropouts - Stay-ins
<b>Gender</b>	F = 35	F = 126	F = 122	
<b>Age TP2</b>		54.8 (17.0)	53.8 (16.5)	
<b>Age TP1</b>	47.3 (20.0)	51.3 (17.0)	50.3 (16.5)	-4.0
<b>Education TP1</b>	15.2 (2.7)	15.8 (2.6)	15.9 (2.6)	-0.6
<b>MMSE TP1</b>	29.3 (0.9)	29.3 (1.2)	29.4 (0.7)	0.0
<b>CVLT II Enc TP1</b>	54.6 (12.7)	55.7 (12.1)	56.4 (11.7)	-1.1
<b>CVLT II 5 min TP1</b>	11.7 (3.4)	12.1 (3.1)	12.3 (2.9)	-0.4
<b>CVLT II 30 min TP1</b>	12.4 (3.2)	12.6 (3.0)	12.8 (2.9)	-0.2
<b>FSIQ TP1</b>	110.5 (8.7)	115.4 (8.8)	115.8 (8.6)	<b>-4.9</b>

Demografiske variabler og nevropsykologiske testresultater for drop-out og stay-ins