

Amyloid Status and Incidental Memory in Healthy Elderly: A Five-year Follow-up

Mia Österback, 41402

Master's Thesis in Psychology

Supervisor: Mira Karrasch

Faculty of Arts, Psychology and Theology

Åbo Akademi University, January 2022

**ÅBO AKADEMI UNIVERSITY – FACULTY OF ARTS, PSYCHOLOGY AND  
THEOLOGY**

<b>Subject:</b> Psychology	
<b>Author:</b> Mia Österback	
<b>Title:</b> Amyloid Status and Incidental Memory in Healthy Elderly: A Five-year Follow-up	
<b>Supervisor:</b> Mira Karrasch	
<b>Abstract:</b> <p>In early symptomatic Alzheimer's disease (AD), neuronal atrophy occurs on a macroscopic level and can be linked to cognitive decline and memory problems. Less is known about cognitive performance and memory at the pre-clinical stage of the disease when the neuropathological changes are on a microscopic level. In the pre-clinical stage, amyloid <math>\beta</math> (<math>A\beta</math>) accumulates in cortical areas. The <math>A\beta</math> build-up can be detected by positron emission tomography (PET) using a specific tracer (<math>^{11}C</math>-PiB). The current study examined the association between amyloid status and incidental memory performance (measured with an incidental memory recall test of a picture naming task; memo-BNT) at baseline examination and five years later. The memo-BNT has very good diagnostic accuracy in differentiating between mild AD and healthy elderly controls, but it is unknown whether it also would differentiate between amyloid positive and negative elderly. Corresponding analyses were conducted for the WMS-R subtests Logical Memory I and II, which are established intentional memory tests. The sample consisted of 36 healthy elderly persons (approximately 70 years at baseline) divided into two groups (amyloid positive, <math>n = 17</math> and amyloid negative, <math>n = 19</math>). The analysis of the demographics revealed a near-significant difference in education years between the groups, therefore, education as a binary variable (education high/low) was included in the analyses. Three-way mixed ANOVAs were conducted to explore possible effects of amyloid status and education on both memo-BNT and WMS-R Logical Memory I and II scores at baseline and follow-up. For the memo-BNT, neither significant main effects of group or education, nor interactions, emerged. There was, however, a significant main effect of measurement time point, as test performances declined from baseline to follow-up irrespective of amyloid status or education. Significant interactions between measurement time point and amyloid status appeared for both Logical Memory I and II, as the performance of the amyloid positive group declined over time, whereas the performance of the amyloid negative group increased over time. A significant main effect of education emerged for Logical Memory I and II, indicating that education affected the performance in these tests. The results indicate that incidental memory performance is not sensitive to early AD-pathology and possible reasons for this are discussed in the thesis.</p>	
<b>Keywords:</b> Alzheimer's Disease, Pre-clinical Alzheimer's Disease, Amyloid Imaging, PiB-PET, Amyloid- $\beta$ , Incidental Memory, Intentional Memory, Healthy Elderly Persons	
<b>Date:</b> 05.01.2022	<b>Page count:</b> 63

**ÅBO AKADEMI – FAKULTETEN FÖR HUMANIORA, PSYKOLOGI OCH  
TEOLOGI**

<b>Ämne:</b> Psykologi	
<b>Författare:</b> Mia Österback	
<b>Avhandlingens titel:</b> Amyloidstatus och incidentellt minne hos friska äldre personer: En fem år lång uppföljningsstudie	
<b>Handledare:</b> Mira Karrasch	
<b>Abstrakt:</b> <p>I tidig symptomatisk Alzheimers sjukdom kan neuronal atrofi ses på en makroskopisk nivå och den kan kopplas till både kognitiv försämring och minnesproblem. Hur kognitiv prestation och minne påverkas i den prekliniska fasen av sjukdomen, då de neuropatologiska processerna endast kan ses på en mikroskopisk nivå, är ej fastställt. I det prekliniska stadiet ackumuleras amyloid-<math>\beta</math> (<math>A\beta</math>) i kortikala hjärnområden. Den ökande mängden <math>A\beta</math> kan ses på hjärnavbildningar med positronemissionstomografi (PET), med det specifika spårämnet <math>^{11}C</math>-PiB. Denna studie undersökte kopplingen mellan amyloidstatus och incidentell minnesprestation (mätt med ett incidentellt återkallningstest av ett benämningstest; memo-BNT), mätt vid en baslinjemätning och fem år senare. Memo-BNT har visat sig ha god diagnostisk noggrannhet i differentieringen mellan personer med tidig Alzheimers sjukdom och friska äldre kontroller, men det är oklart ifall memo-BNT kan differentiera amyloidpositiva från amyloidnegativa äldre personer. Motsvarande analyser utfördes även på de väletablerade intentionella minnestesten WMS-R logiskt minne I och II. Samplet bestod av 36 friska äldre personer (genomsnittlig ålder vid baslinjemätningen 70 år) uppdelade i två grupper (amyloidpositiva, <math>n = 17</math> och amyloidnegativa, <math>n = 19</math>). I analysen av demografisk data framkom en nära signifikant skillnad i utbildningsår mellan de två grupperna. Därför inkluderades utbildning som en dikotom variabel (utbildning hög/låg) i analyserna. Mixade trevägs ANOVA:r gjordes för att undersöka effekten av amyloidstatus och utbildning på memo-BNT och WMS-R logiskt minne I och II vid en baslinje- och uppföljningsmätning. Resultaten för memo-BNT påvisade inga signifikanta interaktioner eller någon signifikant huvudeffekt av amyloidstatus eller av utbildning på memo-BNT. En signifikant huvudeffekt av mättidpunkt uppkom i och med att testprestationerna försämrades från baslinjemätningen till uppföljningsmätningen, oberoende av amyloidstatus eller utbildning. Signifikanta interaktioner mellan mättillfälle och amyloidstatus för både logiskt minne I och II påvisades, eftersom prestationen för den amyloidpositiva gruppen försämrades och prestationen för den amyloidnegativa gruppen förbättrades över tid. En signifikant huvudeffekt av utbildning hittades för både logiskt minne I och II, vilket indikerar att utbildning påverkar prestationen i dessa test. Resultaten tyder på att incidentell minnesprestation inte är känslig för tidig AS-patologi och potentiella orsaker till detta diskuteras i avhandlingen.</p>	
<b>Nyckelord:</b> Alzheimers sjukdom, Preklinisk Alzheimers sjukdom, Amyloidavbildning, PiB-PET, Amyloid- $\beta$ , Incidentellt minne, Intentionellt minne, Friska äldre personer	
<b>Datum:</b> 05.01.2022	Sidantal: 63

## **Acknowledgements**

Turku, January 2022

I would first like to thank everybody that in any way have cheered on me, supported me and guided me throughout this process. I want to extend special thanks to my supervisor Mira Karrasch, for providing me with guidance and valuable feedback on this thesis. I want to express my profound gratitude to my fellow students, for encouraging conversations, emotional support and help with statistics related questions. Last but not least, I want to thank my family and my partner Kevin Larsson for providing me with support and love at home. Thank you!

## Contents

Introduction.....	1
Measurement of AD Neuropathology.....	2
Cognitive Performance and A $\beta$ Pathology .....	3
Incidental Memory.....	5
The Current Study.....	7
Method.....	8
Procedure .....	8
Participants.....	12
Ethical Approval.....	14
Measures .....	14
Statistical Analyses .....	15
Results.....	16
The Main Analyses .....	16
Discussion.....	21
Main Findings and Interpretations .....	22
Strengths and Limitations of the Study.....	25
Future Research and Clinical Implications .....	26
Conclusions.....	26
Summary in Swedish – Svensk sammanfattning.....	27
Studiens syfte.....	27
Metod .....	34
Resultat .....	38
Diskussion.....	41
References.....	45

Appendix.....	56
PRESSMEDDELANDE .....	57

## Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a degenerative progressive brain disease affecting several cognitive domains and behavior. AD accounts for about 60-70% of all dementia cases, which makes it the most common cause of dementia (Alzheimer's Association, 2021). It is currently estimated that 55 million individuals worldwide suffer from dementia (WHO, 2021), whereof 33-39 million of those suffer from AD. It has been estimated that the cumulative incidence of AD rises from 5% by age 70 to 50% by age 90, making it a very prevalent disease among elderly persons (Hebert et al., 1995).

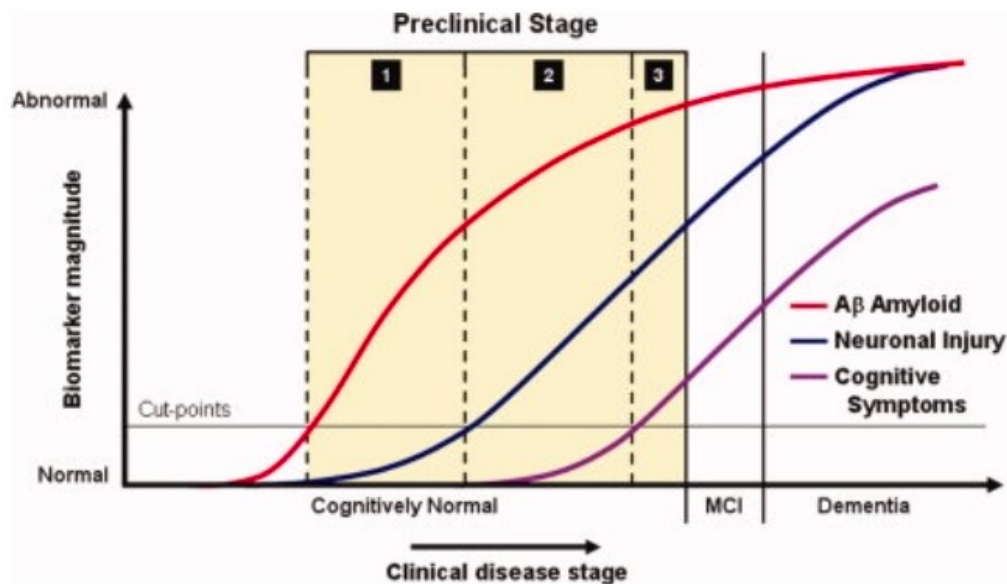
At a macroscopic level, the initial neuropathological process in early symptomatic AD has long been known to lead to neuronal injury, namely atrophy in the limbic region. Regions particularly affected are the entorhinal cortex, hippocampus and parahippocampal gyrus. This limbic disease stage is characterized primarily by episodic memory (EM) deficits, i.e. problems in encoding and consolidating EM traces (Rizzolo et al., 2021), either in a conscious intentional manner or in an unintentional incidental manner (Karrasch et al., 2010). Later on in the disease process the brain atrophy becomes successively more widespread, whereby increasingly more cognitive domains are affected (Budson & Solomon, 2011).

New advanced technology, such as positron emission tomography (PET) with radioactive tracers, has made it possible to detect pre-clinical pathological signs of AD at a microscopic level. These changes occur before the actual brain atrophy can be seen on MRI-scanning and before the clinical symptoms start to appear. These microscopic pathological signs consist of amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) protein, which forms extracellular amyloid plaques, as well as tau protein, that forms extracellular neurofibrillary tangles. There is now a common consensus that these early pathological processes of AD may start even decades before the first clinical symptoms occur (Jack et al., 2010, 2013). As the pathological process progresses and the symptoms increase, an individual may develop mild cognitive changes, which are not severe enough to affect the everyday functional ability. This condition has been coined Mild Cognitive Impairment (MCI; Petersen et al., 1997). See Figure 1 for a graphical overview of the pathological (biomarkers) and clinical presentations (clinical disease stages) of the AD process. However, as MCI can occur for other reasons, not everybody with MCI develops AD (Petersen et al., 1999). Studies also indicate that although the specificity of  $A\beta$ -positivity for AD is very high, not everybody with elevated  $A\beta$  levels develop AD (Aizenstein et al., 2008). Furthermore, as the normal ageing process may cause problems with cognition and

memory (Nyberg et al., 2012), there are challenges in differentiation between individuals with an incipient AD process from those who experience normal ageing (Tromp et al., 2015).

**Figure 1**

*The Process of Alzheimer's Disease*



*Note.* From “An Operational Approach to National Institute on Ageing-Alzheimer's Association Criteria for Preclinical Alzheimer Disease” by Jack Clifford, 2012, *Annals of Neurology*, 71(6), p. 765-775. Copyright by American Neurological Association.

Although great progress has been made in the field of early AD identification, the methods used are still invasive and costly. It would, therefore, be important to find easier and more affordable methods that could substitute for these costly and invasive methods, to simplify the screening for preclinical AD (Pre-AD).

Memory processes are known to be the first affected when AD has reached the macroscopic level in the limbic disease stage. It is, thus, of interest to determine whether memory would be affected at an even earlier, pre-clinical stage, when the brain changes are still at a microscopic level. Identification of such early cognitive signals would be of great clinical value, as it would enable earlier diagnosis to a wider population, as well as more targeted treatment and lifestyle interventions.

### **Measurement of AD Neuropathology**

As mentioned, the pathological hallmarks in the brain emerge before the cognitive change appears in AD. The National Institute of Aging and Alzheimer's Association (NIA-



AA) has defined three preclinical stages in the Pre-AD phase: Stage 1) abnormal A $\beta$  levels, stage 2) neurodegeneration and amyloidosis (elevated levels of tau protein or brain atrophy) and stage 3) subtle cognitive decline (Dubois et al., 2016; Sperling et al., 2011). The most well-known inherited genetic risk factor for AD is the apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele (APOE $\epsilon$ 4) (Mahley et al., 2006). The exact role of APOE $\epsilon$ 4 in AD is not fully understood, but research has linked APOE $\epsilon$ 4 with both A $\beta$  and tau pathologies (Therriault et al., 2020). Studies have also reported that the APOE $\epsilon$ 4 may modify the relationship between A $\beta$  and cognitive decline, although the underlying mechanisms remain unclear (Ying Lim et al., 2015).

A $\beta$  is a small protein that accumulates in the brain and forms amyloid plaques. With most A $\beta$  level measurements, a patient can be defined as either amyloid positive (A+) or amyloid negative (A-). PET with a specific radioligand called Pittsburgh compound B (PiB) is one form of measurement for A $\beta$ . PiB is a radioactive analog of thioflavin T, a fluorescent dye that binds to the amyloid (Klunk et al., 2004). The PiB-PET measure enables the imaging and quantification of in vivo A $\beta$  plaques accumulation in neuronal tissue. A $\beta$  can be observed mainly in the grey matter of the brain (Hamley, 2012) and in the neocortex in AD and MCI patients, especially in those MCI patients who later convert to AD (Villemagne, 2011). A $\beta$  can also be observed in the subcortical brain regions (e.g. striatum) in patients diagnosed with AD (Koivunen, 2008). An A+ PET scan in a cognitively intact person is considered to represent pre-AD, i.e. the earliest form of AD (Jack et al., 2010). In addition to PET scan, A $\beta$  in the brain can also be analyzed by drawing cerebrospinal fluid (CSF) from the patient. Both PET scan and CSF measures are invasive and costly.

In sum, the current consensus is that elevated A $\beta$  levels in cognitively normal individuals indicate that the early pathological process of AD with a very high likelihood has begun (Budson & Solomon, 2011). However, the time span from an A $\beta$ -positive measurement to meeting criteria for dementia may be up to 20 years (Panza et al., 2019). This is due to the neuronal atrophy with concomitant cognitive deterioration fulfilling the criteria of dementia develops later in the pathological sequence of AD.

### **Cognitive Performance and A $\beta$ Pathology**

The relationship between A $\beta$  pathology and cognitive performance is a relatively unexplored field. The current evidence base is still patchy, as the studies have varied in set-up (most have been cross-sectional and a few have been longitudinal studies), sample characteristics (e.g. cognitive status and amyloid status) and the amyloid-variable (dichotomization or analysis of amyloid build-up as a continuous variable).

In a meta-analysis including both cross-sectional and longitudinal studies, Hedden et al. (2013) investigated the relationship between amyloid burden and cognition in cognitively normal older adults (age range not specified). The studies included used several methods for measuring A $\beta$ , however, only the results from the studies using PiB-PET are presented, since these results are the most relevant for this current study. Study design had no significant effect in this meta-analysis and the results were thus reported for the sample as whole, with cross-sectional and longitudinal studies pooled together. Overall, the results indicated that increased amyloid burden is associated with a decrease in cognitive performance. The largest effect sizes were found for episodic memory ( $r = 0.12$ ) and global cognitive function ( $r = 0.08$ ), whereas smaller effects sized were found for executive function ( $r = 0.05$ ), working memory ( $r = 0.01$ ), processing speed ( $r = - 0.01$ ), visuospatial function ( $r = 0.03$ ) and semantic memory ( $r = 0.04$ ). It is important to emphasize that even the largest effect size observed was small.

Another, more recent, meta-analysis by Baker et al. (2016), which included studies with either cross-sectional design or longitudinal design (for average five years), investigated the nature and magnitude of A $\beta$ -related cognitive impairment and decline in cognitively normal adults aged 60-79 years. In the cross-sectional studies A+ was significantly associated with worse performance in global cognition, visuospatial function, processing speed, executive function and episodic memory, however, the effect sizes were notably small. The analysis of the longitudinal studies indicated that A+ was significantly connected to decreased performance in episodic memory, visuospatial function, semantic memory and global cognition over time. Based on these results, the meta-analysis concluded that current neuropsychological tests used in studies of pre-AD are unlikely to be useful for identifying those cognitively normal adults with abnormal A $\beta$  levels as already measured by PET or CSF.

In the newest meta-analysis by Han et al. (2017), including 61 cross-sectional and longitudinal studies, the cognitive performance of cognitively intact older adults aged 50-86 years and its association with amyloid status was studied. The results were reported for the sample as whole (cross-sectional and longitudinal studies pooled together) and indicated that A+, compared to A-, was associated with worse performance in memory, attention, working memory, executive functions, language, visuospatial ability, processing speed and global cognition. The meta-analysis concludes that neuropsychological measures can be sensitive to different stages of preclinical AD in cognitively intact older persons.

More studies have been published on the topic after the last meta-analysis. In a recent cross-sectional study by Rizzolo et al. (2021), no significant association between memory performance (FCSRT, WMS-R Logical Memory and Mnemonic Similarity Task) and the amount of A $\beta$  deposits were found in cognitively normal adults aged 50-69 years. It is noteworthy, however, that all participants were classified as A-, which could partly contribute to the results. It seems that additional studies including cognitively normal participants have reported the same results as Rizzolo and colleagues (Knopman et al., 2019; Mielke et al., 2016), whereas other studies have reported an association between A $\beta$  and cognitive decline over time in cognitively normal adults (Hanseeuw et al., 2019; Jansen et al., 2018). Furthermore, in cross-sectional studies including MCI (Jansen et al., 2018) or AD (Squarzoni et al., 2020) patients, there seems to be a clearer association between A $\beta$  and cognitive decline.

The current research reviewed above indicates that cognition and A $\beta$  could be linked and that neuropsychological tests may have the ability to detect AD in an early phase. However, the evidence is fairly weak at best, which indicates that more research is needed to clarify the relationship between A $\beta$  and cognitive decline, especially in longitudinal settings. The utility of standard neuropsychological tests and their ability to identify early AD signals is relatively limited, since the majority of the pre-AD subjects have scores within a normal range on standard neuropsychological tests (Tort-Merino et al., 2017) and the tests may be too insensitive for early pre-AD signals.

For example, in the search for a more sensitive pre-AD test, Tort-Merino et al. (2017) examined memory function in 18 pre-AD (stage 1 and 2) patients with a demanding experimental associative word-learning test (AFE-T). The results indicated that pre-AD stage 1 patients had significant incipient learning difficulties with new words, whereas the preservation for the same words were relatively good. This could indicate that there is a possibility to detect early AD signals with sensitive memory tests and that other advanced and novel tests should be examined. However, the delayed recall was performed one week, three months and six months after the initial word learning, which can be considered a limitation since this would pose a practical challenge in real clinical settings.

### **Incidental Memory**

EM traces can be encoded intentionally or incidentally. Intentional encoding refers to situations when one is explicitly trying to learn and encode events or material. Incidental encoding on the other hand, happens when things are encoded without conscious effort. In

neuropsychological assessment, numerous tests are available for the assessment of intentional memory, whereas a very limited number of tests assess incidental memory. The study of EM in AD is a relatively well-explored field. Several intentional memory tests are often used in these research settings, however, the Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) subtest Logical Memory (Wechsler, 1987) tends to be the most frequently used one (Butler et al., 1991; Sullivan et al., 1997). WMS-R Logical Memory is designed to measure intentional verbal EM (Sullivan, 2005) and its narrative nature and the demand for high-level cognitive functioning makes it sensitive to the detection of cognitive decline in early dementia (Dunn et al., 2002). It consists of an immediate free recall as well as delayed recall. This test has shown to be useful in the detection of early subtle memory changes in individuals with MCI (Li et al., 2006), as well as discriminating between MCI and normal aging and to predict conversion from MCI to AD (Rabin et al., 2009).

Nevertheless, in everyday life, many EM traces are encoded in a more automatic manner, as a by-product of carrying on with daily chores. Measuring recall of incidentally encoded material might thus be a more ecologically valid way to measure EM, compared to measuring intentional memory (Vingerhoets et al., 2005). Additionally, as individuals in intentional memory tests are reminded of later recalling the information, this aspect could benefit AD and MCI patients in performing better than what would be expected without a reminder. It is, therefore, motivated to examine an incidental memory test in relation to AD and A $\beta$  status, as well as contrast the results with those of a more established incidental memory test.

Studies including incidental memory tests in an AD context are very limited, while no previous study has examined the connection between A $\beta$  and incidental memory. In a study investigating the incidental memory modification of the Boston Naming Test (memo-BNT), Karrasch et al. (2010) concluded that several memo-BNT measures could significantly differentiate patients with mild AD from healthy controls. Especially free recall of incidentally encoded items was shown to be a very good measure in discriminating between healthy aged controls and mild AD patients. The AUC-value was .939, thus making it potentially quite useful in clinical settings for differentiating between normal aging and mild AD.

In addition to Karrasch et al. (2010), other studies have demonstrated that incidental memory tasks can discriminate AD patients from healthy individuals and MCI patients (Grönholm-Nyman et al., 2010; Kontaxopoulou et al., 2018; Parra et al., 2013). Kontaxopoulou et al. (2018) investigated incidental memory versus intentional memory

performance of patients with MCI and mild AD compared to cognitively intact individuals. Incidental memory was measured with a virtual-reality driving experiment and intentional memory with well-established tests of verbal memory (HVLT-R) and visual memory (BVMT-R). The results indicated that mild AD patients performed worse than incidental memory patients and the controls in both incidental memory and intentional memory tasks. The MCI group differed significantly from the control group only in the intentional verbal memory task.

Parra et al. (2013) investigated whether functional (fMRI) and behavioral (attention) measures of incidental memory performance with emotional stimuli could help identify patterns of deterioration in MTL structures (e.g. hippocampus, amygdala and parahippocampal gyrus) in AD and MCI patients compared to healthy controls. The participants were presented with emotional pictures during an fMRI session and were then presented with a surprise incidental post scan recognition test. The results from the incidental post scan test showed that the performance of the AD group was worse than the MCI group and control group, whereas the MCI group and control group did not differ on the same task. The fMRI scan revealed increased activity in both MTL and medial frontal regions for the controls and the MCI group, but not for the AD group. The MCI group had greater activation compared to the controls, although not significant, but was significantly different from AD patients. These results indicate that incidental emotional memory may be an aspect to investigate in the early AD process.

Grönholm-Nyman et al. (2010) investigated word learning of unfamiliar objects and maintaining of the words over time in patients with early AD, MCI and controls. Semantic support (definitions) was given to some individuals during the word learning, and later examined with a semantic retrieval test. In the retrieval test the participants were told to, *inter alia*, freely recall the semantic support they had received when learning the unfamiliar words and this recall can be seen as incidental since the participants were not told to remember this information. The results indicated that there were no differences between the MCI and control group in recalling the semantic support, which could indicate that incidental memory is well preserved in MCI.

### **The Current Study**

The aim of this study was to examine the association between amyloid status and incidental memory at baseline examination and five years later, among 36 healthy elderly persons classified as either A+ or A-. Amyloid status was examined with PiB-PET and

incidental memory was assessed with memo-BNT, which is one of the few neuropsychological tests tapping for incidental memory and may be more ecologically valid than intentional memory tests. Therefore, the memo-BNT results will be compared to the results of WMS-R Logical Memory I and II, which are two of the most used episodic memory tests in AD diagnostics, as they have been shown to be sensitive to early AD. Even though this is a comparison of an incidental memory test and intentional memory tests, it is important to explore and compare every possible relationship within the field of memory performance and amyloid status.

To the author's knowledge, this is the first study investigating the connection between amyloid status and incidental memory performance. Due to the lack of previous relevant studies on the topic, the present study was exploratory and no hypotheses were made prior to analysis.

## Method

### Procedure

The present study is a sub-study of the CIRI – Cognition, Insulin Resistance and Inflammation project conducted at Turku PET Centre, which is a follow-up study to the Health2000 study conducted in 2000-2001 (Aromaa & Koskinen, 2004). The first data collection of the CIRI project was conducted in 2014-2016 (*Midlife insulin resistance, APOE genotype, and late-life brain amyloid accumulation*, Ekblad et al., 2018) and the data collection at that time served as baseline data for this sub-study. The CIRI project has also conducted a later follow-up study in the years 2019-2021 (not yet published, preliminary study title: *The associations of insulin resistance and APOE-genotype with cognition and early neuropathological changes of dementia – a follow-up study*, Ekblad et al.), in which the same sample as in the study 2014-2016 was assessed. The data from the study 2019-2021 were used as follow-up data in this sub-study. A flowchart illustrating the recruitment process and exclusion criteria is presented in Figure 2.

The participants in the study conducted 2014-2016 were initially recruited as a part of the Health2000 study. The Health2000 study was a nationwide, population-based health examination of 6 354 individuals, conducted 2000-2001 by the Finnish National Institute for Health and Welfare (Aromaa & Koskinen, 2004). Before the actual recruitment process began, individuals were excluded based on several exclusion criteria. These were insulin treatment or unknown diabetes medication, missing homeostatic model assessment of insulin

resistance (HOMA-IR) values or fasting < 4 hours at baseline measure in the years 2000-2001.

From the individuals eligible for recruitment, a total of 60 volunteering participants were recruited for the baseline study 2014-2016. The exclusion criteria were a contraindication for PET or MRI (such as claustrophobia or metal object in the body), history of major stroke, diagnosis of dementia, type 2 diabetes in year 2000 and for the HOMA-IR group diagnosis of type 2 diabetes after the year 2000. Moreover, individuals with APOE $\epsilon$  genotyping not available,  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3 genotype or those who did not want to participate due to practical issues or had passed were excluded. In addition to the 60 recruited participants, 33 individuals functioned as backup and agreed to be contacted in the case of drop out. A total of four participants did drop out and were replaced with four individuals from the backup group.

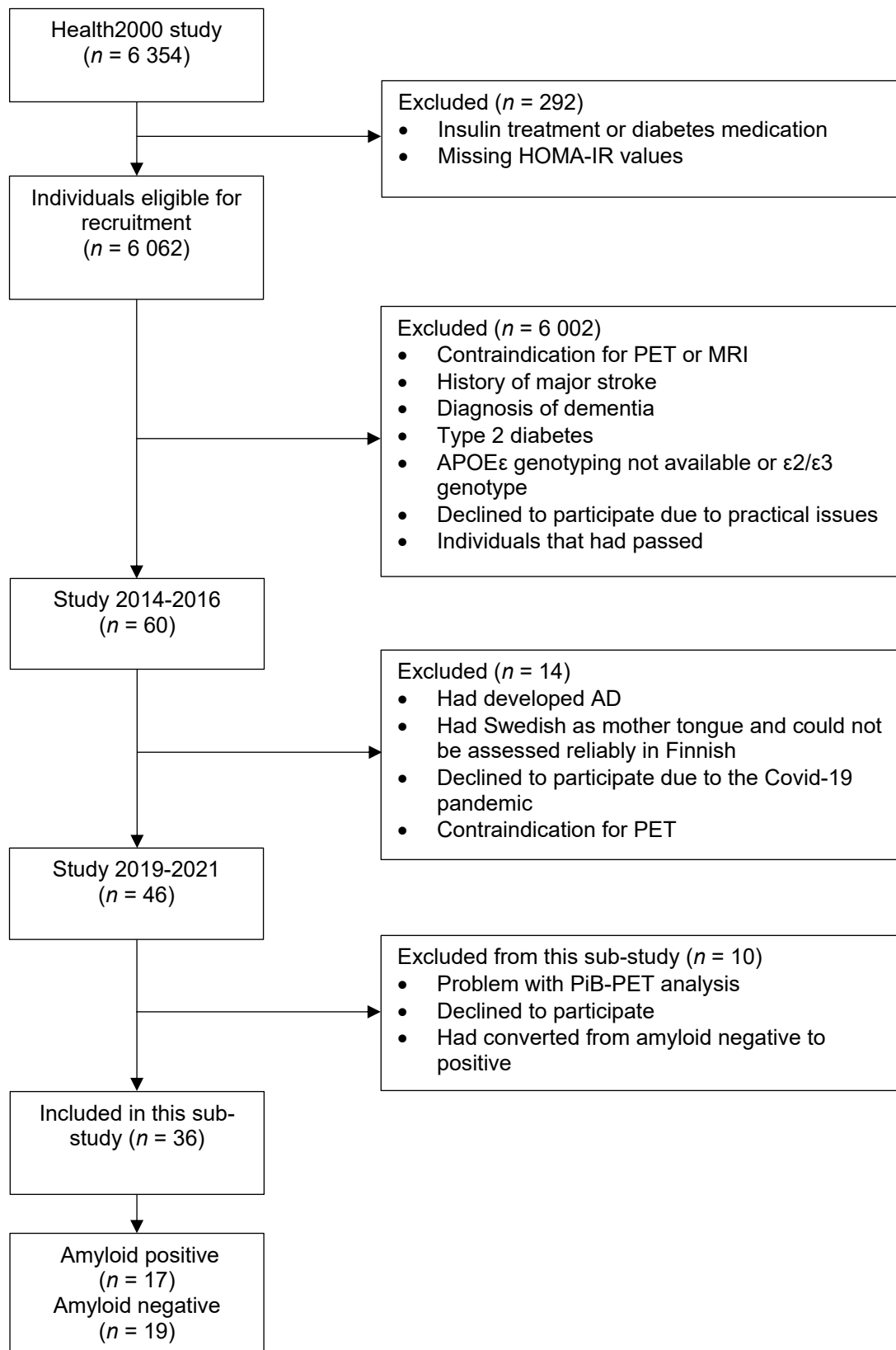
The same 60 participants from the 2014-2016 study were recruited by the National Institute of Health and Welfare via recruitment letters for the follow-up study 2019-2021. The investigators at the Turku PET Centre did not take part in the recruitment process. The participants who received the recruitment letter were to contact the investigators and were then given detailed written information about the study procedures before arriving at the study site. A written informed consent was obtained from all study participants before participation. Exclusion criteria were contraindication for PET and MRI scan, participants had developed AD and could not be assessed thoroughly, had Swedish as mother tongue and could not be assessed reliably in Finnish, did not want to attend the assessment due to the Covid-19 pandemic. A total of 46 individuals agreed to participate in the follow-up study 2019-2021.

From the total of 46 participants who agreed to participate in the follow-up study 2019-2021, 10 participants were excluded from this sub-study. Exclusion criteria were problems with the PiB-PET analysis at baseline or at follow-up, participants had converted from A- to A+ or declined to participate. The remaining 36 participants were included in this current sub-study.

The participants underwent PET imaging with [ $^{11}\text{C}$ ] PiB, MRI of the brain, laboratory examinations and lumbar puncture (only some of the participants). Additionally, participants underwent an approximately 3-4-hour long neuropsychological examination in Finnish, administered by trained psychology students. The neuropsychological tests included in the current study are presented more thoroughly in the *Measures* section. The PET scan was performed with the brain-dedicated, high-resolution PET scanner ECAT HRRT

(Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA). The PET images were analyzed visually and the PiB value corresponds to the ratio between the average cortical areas where the amyloid burden initially starts to accumulate and the cerebellar cortex that lacks amyloidosis and can thus serve as a reference region. The analysis corresponds to standard uptake value ratios (SUVR). Standard uptake value is a simple way of determining activity in the PET imaging. It is a mathematically derived ratio of tissue radioactivity concentration and the injection dose of radioactivity per kilogram of the patient's body weight (Kinahan & Fletcher, 2010).



**Figure 2***Flowchart of the Recruitment Process and Exclusion Criteria*

## Participants

The final sample included in the analyses consisted of 36 Finnish-speaking healthy elderly persons, of whom 17 (47%) were A+ and 19 (52%) were A-, based on the [11C] PiB-PET-scan. The amyloid status of all participants remained the same at the five-year follow-up, i.e. none of the A- converted to A+. At baseline, one person in the A- and no one in the A+ group reported subjective cognitive decline. This difference was not significant ( $p = .169$ ). At follow-up, two persons in the A- group and one person in the A+ group reported subjective cognitive decline, neither this difference was significant ( $p = .935$ ). In the A+ group, 14 persons had APOE $\epsilon$ 4 genotype, and the same was true for four persons in the A- group. This difference was statistically significant ( $p < .001$ ). The two groups did not differ significantly on any other background variables, however, there was a trend in education years ( $p = .060$ ), with the A+ group having longer education. The sample characteristics and the time between baseline and follow-up assessments are shown in Table 1. The characteristics of the sample in Mini Mental State Examination (MMSE) and Boston Naming Test (BNT), as well as the time between the neuropsychological examinations and the PiB-PET analyses, are presented in Table 2.

**Table 1**

*Sample Characteristics*

Variables	Amyloid Positive ( $n = 17, 7♀, 10♂$ )		Amyloid Negative ( $n = 19, 9♀, 10♂$ )		$p$
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
Age Baseline	70.71	2.99	70.41	3.70	.795
Education Years	13.71	4.62	11.21	2.97	.060
Time BL-FU	4.26	0.78	4.17	0.57	.709

*Note.* Time BL-FU = Time between baseline and follow-up counted in years (was obtained by counting the difference in days between the baseline date and the follow-up date, dividing the number with 365.25).

**Table 2**

*Cognitive Scores and Time Elapsed Between the Neuropsychological Assessment and PiB-PET Measurement in the Two Groups at Baseline and Follow-up*

Variables	Amyloid Positive ( <i>n</i> = 17)				<i>p</i>	Amyloid Negative ( <i>n</i> = 19)				<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>				
	Baseline		Follow-up			Within Group	Baseline		Follow-up				Within Group	Between Groups BL	Between Groups FU	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>							<i>SD</i>
MMSE score	27.50	1.97	27.50	2.18	.913	28.20	1.41	28.30	1.86	.914	.242	.251				
BNT score	55.82	3.05	55.06	3.90	.132	56.74	2.81	55.95	2.80	.087	.356	.434				
Time NPSYCH- PiB-PET	-0.46	0.27	0.40	0.76	.062	-0.01	0.09	0.57	0.55	.000	.560	.451				

*Note.* BL = Baseline. FU = Follow-up. MMSE = Mini Mental State Examination. BNT = Boston Naming Test. Time NPSYCH-PiB-PET = Time between the neuropsychological assessment and the PiB-PET measurement counted in years (was calculated by subtracting the date of the neuropsychological assessment with the PiB-PET date, dividing the difference with 365.25).

## **Ethical Approval**

The Health2000 study was approved by the Ethics Committee for Epidemiology and Public Health in the Hospital District of Helsinki and Uusimaa, Finland (Aromaa & Koskinen, 2004). The study conducted in 2014-2016 was approved by the Ethics Committee of the Hospital District of Southwest Finland (Ekblad et al., 2018). All participants gave written informed consent to participate. The follow-up study conducted in 2019-2021 had already been approved and registered as a part of the Health2000 study by the National Institute of Health and Welfare, and the study plan has been evaluated and accepted by the board members of the Health2000 study. The participants of the Health2000 study have also given their written consent for allowing to be contacted, in case of future follow-up studies.

## **Measures**

A comprehensive neuropsychological test battery was used in the examination at both baseline and follow-up, however, only BNT, memo-BNT and WMS-R Logical Memory I and II were included in the present study. A list of the comprehensive neuropsychological test battery can be found in the appendix (see Table 1).

### ***Boston Naming Test (BNT)***

BNT is a naming vocabulary test introduced by Kaplan et al. in 1983. The BNT is commonly used to assess naming functions of participants with aphasia or other language disturbances caused by stroke, AD or other dementing disorders. The BNT consists of 60 drawings of objects, ordered by difficulty, and the task of the examinee is to name the pictures, with or without semantic or/and phonemic cues. If the participant fails to name the picture, the right answer is given (Kaplan et al., 2001). The second edition of the BNT in Finnish (Laine et al., 1997) was used in the neuropsychological examination at baseline and follow-up.

### ***The Incidental Memory Modification of the BNT (memo-BNT)***

Memo-BNT is an incidental memory modification of the Boston Naming Test (BNT), developed at the Department of Psychology and Logopedics at Åbo Akademi University (Karrasch et al., 2010). The memo-BNT consists of three parts: free recall, recognition of content and recognition of temporal order, which are all presented immediately after the BNT naming task. When performing the initial naming task in the BNT, the participant is not informed about later recalling the items, thus rendering the delayed recall in an incidental manner. During the free recall, the participant is asked to recall as many of the pictures as possible (time limit 120 seconds) from the BNT naming task. Next, during recognition of

content, the participant is presented with 16 pictures, from which the participant has to decide whether or not the item presented was among the 31 last pictures presented in the BNT naming task. Lastly, during recognition of temporal order, the participant is presented with 22 picture pairs and has to decide which one of the two items were presented first in the BNT naming task. Memo-BNT was used to assess incidental memory in the neuropsychological examination in this study. All three parts of the Finnish memo-BNT were included in the neuropsychological examination at baseline and follow-up. However, only the first part, free recall, was included in the present study's analyses.

### ***Weschler Memory Scale-Revised (WMS-R) – Logical Memory I and II***

The Logical Memory subtest of the WMS-R are verbal episodic memory tests consisting of two parts, Logical Memory I (LM-I) immediate recall and Logical Memory II (LM-II) delayed recall. The test procedure begins with two shortly orally presented stories, which the participant is to recall immediately afterwards. After that, the participant is instructed to remember the stories, in order to later recalling the stories after approximately 30 minutes (Weschler, 1987). However, in the neuropsychological assessment, the delayed recall was conducted after approximately 60 minutes, since this is standard procedure in clinical assessment overall. The Finnish version of the WMS-R subtest Logical Memory was used at baseline and follow-up.

### **Statistical Analyses**

The statistical analyses were performed using the IBM SPSS Statistics 26.0 for Windows. Initially, the descriptive statistics of the background variables were analyzed both for the within-group measures (baseline versus follow-up) and between-group measures (A+ versus A-). An independent samples t-test was conducted to compare the variables memo-BNT score, gender, education years, APOE $\epsilon$ 4 status, age and MMSE score at baseline and follow-up, as well as the time between the neuropsychological examination and PiB-PET, between the two groups. Additionally, dependent samples t-tests were conducted to determine if there were differences between baseline and follow-up measures within both groups. Contingency table analyses (Chi-square tests) were performed to determine if the groups differed on the distribution of APOE $\epsilon$ 4 status, gender and subjective cognitive decline.

Since there was a near-significant difference in educational background, that had to be considered as a possible confound, education was included in the main analysis. A new

binary grouping variable was constructed for high versus low education (Education high/low), based on the median of education years ( $Mdn = 11,5$  years).

For the main analysis, a three-way mixed analysis of variance (ANOVA) was conducted to explore possible effects of amyloid status and education high/low on memo-BNT scores at baseline and follow-up for the two groups (A+ versus A-). Additionally, two three-way mixed ANOVAs were conducted to explore possible effects of amyloid status and education high/low on both LM-I and LM-II scores at baseline and follow-up for the two groups (A+ versus A-).

## Results

### The Main Analyses

The mean scores and standard deviations for memo-BNT, LM-I and LM-II for the two groups are presented in table 3. For the sample as whole, there was a decline in memo-BNT performance from baseline ( $M = 8.53, SD = 3.53$ ) to follow-up ( $M = 6.92, SD = 3.54$ ). This difference was significant ( $p = .013$ ).

For the sample as whole, the LM-I score increased from baseline ( $M = 21.31, SD = 6.21$ ) to follow-up ( $M = 21.89, SD = 6.16$ ). This difference was not significant ( $p = .501$ ). The LM-II score also increased from baseline ( $M = 18.08, SD = 6.42$ ) to follow-up ( $M = 18.44, SD = 6.81$ ). However, nor this difference was significant ( $p = .722$ ).

**Table 3***Mean and Standard Deviations for Memo-BNT and Logical Memory Scores*

Measures	Amyloid Positive (n = 17)				<i>p</i>	Amyloid Negative (n = 19)				<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>				
	Baseline		Follow-up			Within Group	Baseline		Follow-up				Within Group	Between Groups BL	Between Groups FU	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>			<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>							<i>SD</i>
Memo-BNT	8.88	4.23	6.76	4.04	.057	8.21	2.84	7.05	3.14	.126	.576	.812				
LM-I	21.59	5.76	20.12	5.90	.000	21.05	6.74	23.47	6.10	.000	.800	.103				
LM-II	18.47	6.70	16.41	6.28	.000	17.74	6.33	20.26	6.91	.000	.737	.090				

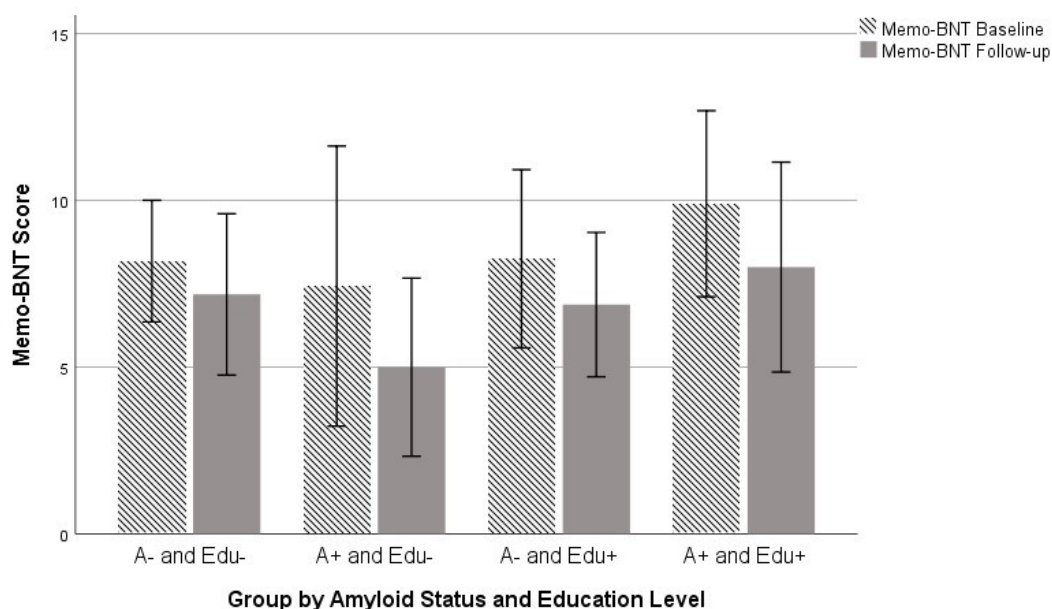
*Note.* BL = Baseline. FU = Follow-up. Memo-BNT = Incidental Memory Modification of Boston Naming Test. LM-I = Logical memory I. LM-II = Logical memory II.

### ***Memo-BNT***

The three-way mixed ANOVA for memo-BNT showed a significant main effect of measurement time point on memo-BNT ( $F[1,32] = 6.72; p = .014$ ), which was due to the fact that the memo-BNT score declined over time. Neither the main effect of amyloid status (A+ versus A-) ( $F[1,32] = .00; p = .969$ ) nor that of education (high versus low) ( $F[1,32] = 1.67; p = .206$ ) on memo-BNT performances were significant. The interaction between amyloid status and education was not significant ( $F[1,32] = 1.98; p = .169$ ). In the analysis, no significant interaction effect between measurement time point and amyloid status ( $F[1,32] = .57; p = .456$ ) emerged, which indicates that the change in memo-BNT score over time was not affected by amyloid status. There was no significant interaction between measurement time point and education years ( $F[1,32] = .00; p = .953$ ), which indicates that the change in memo-BNT score over time was not affected by education. Finally, the three-way interaction between time point, amyloid status and education was not significant ( $F[1,32] = .12; p = .729$ ). A bar chart for the performance on memo-BNT at baseline compared to follow-up as a function by amyloid status and education level is presented in Figure 3.

**Figure 3**

*Memo-BNT Performance at Baseline and Follow-up as a Function of Amyloid Status and Education*



*Note.* The bar chart visualizes the mean score on memo-BNT at baseline (linear pattern) and follow-up (solid grey) for four groups defined by amyloid status and education level (error bars represent 95 % confidence intervals). A- and Edu- = A- individuals with low education



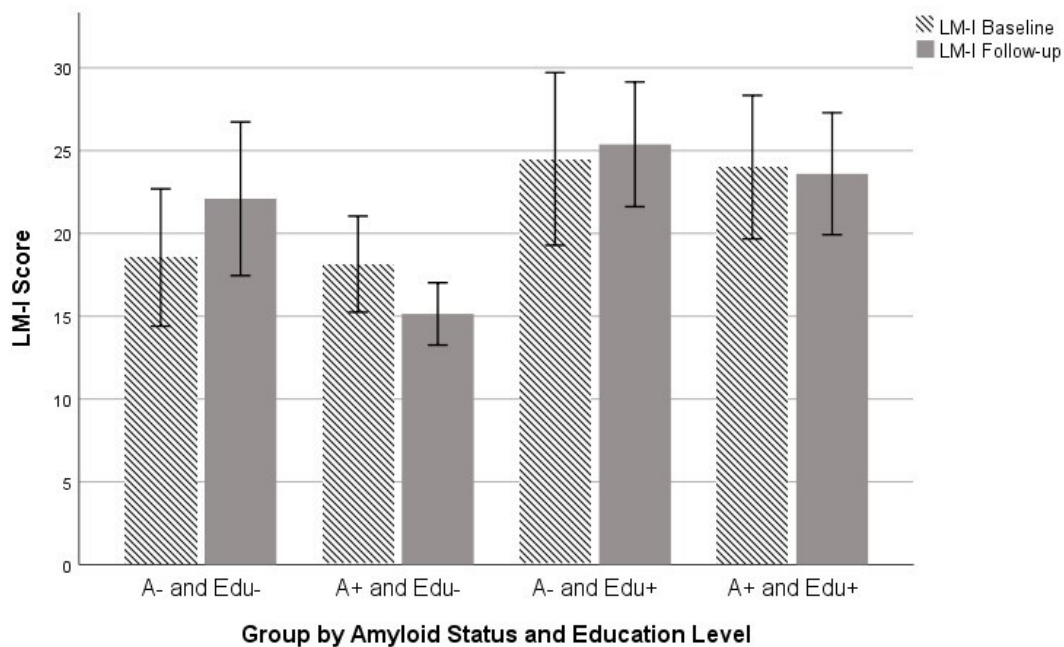
(11 participants). A+ and Edu- = A+ individuals with low education (7 participants). A- and Edu+ = A- individuals with high education (8 participants). A+ and Edu+ = A+ individuals with high education (10 participants). Memo-BNT = Incidental Memory Modification of the Boston Naming Test.

### ***Logical Memory I and II***

The three-way mixed ANOVA for LM-I showed no significant main effect of measurement time point on LM-I ( $F[1,32] = .10; p = .755$ ). The main effect of amyloid status was not significant ( $F[1,32] = 2.08; p = .159$ ). The main effect of education (high versus low) was significant ( $F[1,32] = 12.42; p = .001$ ) and this main effect was due to the fact that the participants with high education outperformed those with low education. The interaction between amyloid status and education was not significant ( $F[1,32] = .58; p = .453$ ). In the analysis, a significant interaction effect between measurement time point and amyloid status ( $F[1,32] = 5.83; p = .022$ ) emerged. The interaction emerged due to the performance of the A- group improving from baseline to follow-up, whereas the performance of the A+ group declined from baseline to follow-up (Table 3). There was no significant interaction between measurement time point and education years ( $F[1,32] = .00; p = .983$ ), which indicates that the change in LM-I score over time was not affected by education. Finally, the three-way interaction between time point, amyloid status and education was not significant ( $F[1,32] = 2.65; p = .114$ ). A bar chart for the performance on LM-I at baseline compared to follow-up as a function by amyloid status and education level is presented in Figure 4.

**Figure 4**

*Logical Memory I Performance at Baseline and Follow-up as a Function of Amyloid Status and Education*



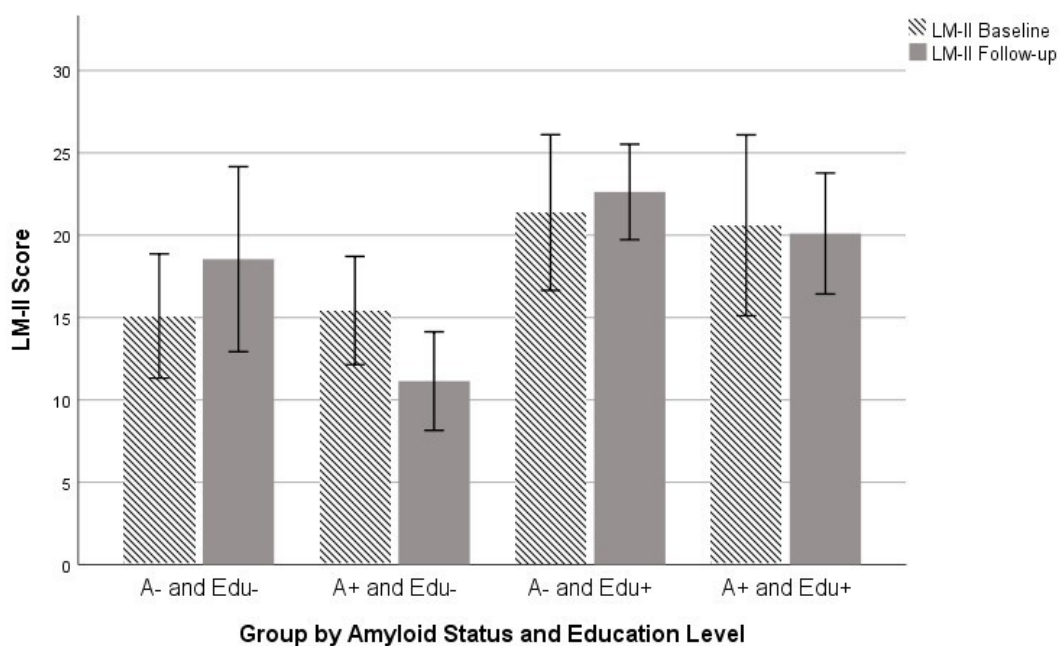
*Note.* The bar chart visualizes the mean score on LM-I at baseline (linear pattern) and follow-up (solid grey) for four groups defined by amyloid status and education level (error bars represent 95 % confidence intervals). A- and Edu- = A- individuals with low education (11 participants). A+ and Edu- = A+ individuals with low education (7 participants). A- and Edu+ = A- individuals with high education (8 participants). A+ and Edu+ = A+ individuals with high education (10 participants). LM-I = Logical Memory I.

The three-way mixed ANOVA for LM-II showed no significant main effect of measurement time point on LM-II ( $F[1,32] = .00; p = .983$ ). The main effect of amyloid status was not significant ( $F[1,32] = 2.17; p = .150$ ). The main effect of education (high versus low) was significant ( $F[1,32] = 12.13; p = .001$ ) and this main effect was due to the fact that the participants with high education outperformed those with low education. The interaction between amyloid status and education was not significant ( $F[1,32] = .29; p = .596$ ). In the analysis, a significant interaction effect between measurement time point and amyloid status ( $F[1,32] = 6.24; p = .018$ ) emerged. The interaction emerged due to the performance of the A- group improving from baseline to follow-up, whereas the performance of the A+ group declined from baseline to follow-up (Table 3). There was no significant interaction between measurement time point and education years ( $F[1,32] = .17; p = .680$ ),

which indicates that the change in LM-II score over time was not affected by education. Finally, the three-way interaction between time point, amyloid status and education was not significant ( $F[1,32] = 2.49; p = .125$ ). A bar chart for the performance on LM-II at baseline compared to follow-up as a function by amyloid status and education level is presented in Figure 5.

**Figure 5**

*Logical Memory II Performance at Baseline and Follow-up as a Function of Amyloid Status and Education*



*Note.* The bar chart visualizes the mean score on LM-II at baseline (linear pattern) and follow-up (solid grey) for four groups defined by amyloid status and education level (error bars represent 95 % confidence intervals). A- and Edu- = A- individuals with low education (11 participants). A+ and Edu- = A+ individuals with low education (7 participants). A- and Edu+ = A- individuals with high education (8 participants). A+ and Edu+ = A+ individuals with high education (10 participants). LM-II = Logical Memory II.

## Discussion

The aim of the present study was to examine whether normal older participants with elevated levels of brain amyloid accumulation (indicative of pre-AD), would perform worse on a test of incidental memory than their counterparts without brain amyloid build-up. A baseline-measurement was conducted when the participants were on average 70 years old,

and a follow-up measurement was done 5 years later. Previous studies examining possible associations between memory functioning and amyloid build-up have focused on intentional memory, and the findings have been somewhat conflicting. Insofar, no studies have looked at incidental memory in pre-AD. In the current study an incidental memory test (memo-BNT) that has been shown to have very good diagnostic accuracy in differentiating between normal aging and early AD was used. The Logical Memory test from WMS-R was also used, in order to contrast the incidental memory results to a well-established and clinically reliable intentional memory test.

### **Main Findings and Interpretations**

Firstly, for the incidental memory test memo-BNT, the analyses did not reveal a main effect of amyloid status. Even if the mean scores of the A+ and A- groups diverged from baseline to follow-up (the A+ declining and A- improving), the interaction term between amyloid status and measurement time point (baseline versus follow-up) was not statistically significant. However, the main effect of measurement time point was significant, indicating a decline in memo-BNT performance from baseline to follow-up in the sample overall. Taken together, these results indicate that the memo-BNT is not sensitive to early AD as measured by brain amyloid status. It is of interest to note, however, that education did not affect memo-BNT performances and the near-significant difference between the A+ and A- groups would thus, in a strict sense, not constitute a confound for the analysis. It does, however, raise a question of the representativeness of the sample, which will be discussed later.

The results for the intentional memory tests WMS-R LM-I and LM-II, were somewhat different to that of the memo-BNT. In both these intentional memory tests, significant interactions between amyloid status and measurement time point were observed, as A+ participants declined from baseline to follow-up and the A- participants improved from baseline to follow-up. Interestingly, education did have a significant main effect on both LM-I and LM-II. Taken together, the results indicate that LM-I and LM-II would be the best of the three memory tests included in the present study to detect amyloid-related impairment, although the possible confounding by the effect of education has to be taken into consideration.

While the memo-BNT has been shown to be both sensitive and specific for mild AD, the present results do not lend support for it being sensitive to pre-AD. There may be several reasons for this. The memo-BNT may, for example, be too easy in the early disease stage. Overall, incidental memory tests vary greatly in their setup and how demanding they are. It

may, for example, be easier to remember a story compared to randomly chosen words, or easier to remember visually presented stimuli compared to verbally presented stimuli. Since incidental memory tests vary greatly, it would be crucial to find a common denominator, to clarify the possible connection between incidental memory and amyloid status.

The division of amyloid status in a binary classification, namely A- versus A+ as in this study, may also be too crude and un-specific. Levin et al. (2021) suggest, based on PiB-PET findings, that estimated amyloid staging models may provide a higher sensitivity for early amyloid detection. This indicates that instead of classifying amyloid status as a binary variable, the view of amyloid status as a continuous variable may be preferable. The A+ individuals in this current study, may for example, have had a relatively low amount of A $\beta$  and only narrowly surpassing the cut-off value for being classified as A+. This could have led to better performance on memo-BNT, compared to if their A $\beta$  build-up would have been higher.

It is of interest to note that while performances in the whole sample declined in the memo-BNT from baseline to follow-up, the same was not true for LM-I and LM-II. Amyloid status affected both the amount and the direction of change in LM-I and LM-II. The finding that the performance on LM-I and LM-II only declined for the A+ participants, is in line with previous research indicating that LM-I and LM-II have shown to be sensitive to the detection of early subtle memory changes in the early process of dementia (Dunn et al., 2002; Li et al., 2006). Additionally, in a study by Clark et al. (2016) examining healthy elderly, they found that higher A $\beta$  was associated with an increased rate of decline in delayed recall performance (measured with inter alia LM-II). The same result was, however, not found for learning performance (measured with inter alia LM-I), which differ from the results in the present study.

Since education affected the performance in LM-I and LM-II, but not in memo-BNT, it can be hypothesized that strategies can be used to a greater extent in intentional memory tests compared to incidental memory tests. In intentional memory tests, the person is trying to memorize the information, and therefore may consolidate the information more thoroughly. In incidental memory test, however, it seems that the contamination of strategies may be lesser and that the tests could more accurately correspond to the individuals' ability to encode episodic memory traces in everyday life settings without explicitly trying to do so. Therefore, education may be an important consideration in the selection of incidental memory or intentional memory tests when assessing pre-AD.

The inclusion of education in the analyses and how it may have affected the performance on memo-BNT, LM-I and LM-II at baseline and follow-up, was further motivated by its connection to cognitive reserve which is integrally associated with cognitive performance. Individuals with higher education, occupational attainment or IQ, have a lower risk of developing dementia, AD and vascular dementia (Lee et al., 2021). This is explained by cognitive reserve, which refers to a higher tolerability against age-related changes and diseases related to brain pathology, with late appearance of clinical dementia symptoms (Kemppainen et al., 2008). The results in a meta-analysis by Meng & D'Arcy (2012) showed for example, firstly, that higher educational level is associated with both lower prevalence and incidence of dementia (AD, vascular dementia and unspecified dementia). Secondly, that higher education leads to a higher clinical performance on initial assessment and, thirdly, that after the onset of clinical symptoms, a higher education leads to a more rapid cognitive decline. The explanation of the more rapid cognitive decline among those with higher education is based on the hypothesis that individuals with initial higher cognitive reserve also have greater brain pathology in the pre-clinical symptom stage. When symptoms start to arise, the brain pathology has progressed further than it has in patients with lower cognitive reserve and thus the cognitive decline from this point on occurs more rapidly. In the current study the different educational level, and thereby cognitive reserve, between the groups may have affected the results. The fact that the A+ participants had higher educational attainment than the A- participants is somewhat unexpected, in the lights of the previously described relationship between dementia risk and education. Accordingly, the results could have been different if the groups had been better matched for educational background.

The analyses of the background variables revealed a significant difference between the two groups considering APOE $\epsilon$ 4 genotype, with the A+ group having significantly more APOE $\epsilon$ 4 carriers. This was expected, since earlier research has linked APOE $\epsilon$ 4 genotype with higher amyloid load for cognitive normal individuals, as well as for MCI and AD patients (Li et al., 2017; Rowe et al., 2007).

Even if memo-BNT did not appear to be a sensitive test for early AD as measured by amyloid status based on the results in this study, the predictive potential of the test could be examined further. It would, for example, be possible to prospectively examine a group of individuals that initially are classified as A-, but later on have individuals that convert to A+. This would enable a comparison of the baseline results between the participants, to investigate whether memo-BNT or some other variable could have predicted the conversion from A- to A+.

Finally, there is a broad spectrum of factors connected to AD that has to be accounted for, and possibly even combined in a more multifaceted approach, to form the most effective, inexpensive and non-invasive method for pre-AD screening. Ashford et al. (2020) have, for example, conducted a systematic review on 73 articles to provide an overview of the current developed or validated A $\beta$  prediction models that use minimally invasive and/or low-cost predictors. The review statistically assessed the models' methodological quality and investigated possible factors predicting A $\beta$  status. The results indicated that the addition of baseline cognitive and functional measures to base models of demographics and APOE $\epsilon$ 4, improves the prediction of A $\beta$  status for both baseline and follow-up measures. Additionally, cognitive measures seemed to predict A $\beta$  levels better when the severity of cognitive impairment and its underlying pathology increased (i.e. from early MCI to severe AD) and longitudinal measures were more predictive than baseline measures. In sum, it is exceedingly difficult to find a one-way path in the identification of pre-AD. Studies within this field use a wide range of approaches and include participants at different stages of the AD process, which further complicates the search for an effective and easy way to identify pre-AD. Nevertheless, demographic variables, such as education, age and gender vary across individuals, which may further complicate the identification.

### **Strengths and Limitations of the Study**

To the author's knowledge, this study is the first to examine the association between incidental memory, measured with memo-BNT, and PiB-PET analyzed amyloid status in healthy elderly persons.

The study has several strengths and limitations. A strength of the study is the use of PiB-PET analysis, which is a new and advanced technique measuring in vivo amyloid plaque accumulation in the brain. Since the method is invasive and costly, it is relatively rare in longitudinal study settings. The sample size in the study can generally be considered small and, thus, a limitation. The small sample size also leads to lower statistical power in the statistical analyses, which has to be considered in the interpretation of the results. For higher statistical power, a larger sample size would have been needed. However, in terms of using PiB-PET analysis the sample size is proportionately acceptable. Furthermore, as longitudinal study designs are relatively rare in this field of research, it may be seen as a strength in this study. Other studies that have examined, for example, cognitive performance and A $\beta$  pathology, are often shorter than five years. However, since the participants in the sample had a relatively low age at baseline, from a geriatric perspective, a five-year follow-up time was

perhaps too short for degenerative effects to appear. A final limitation is the fact that, quite unexpectedly, the A+ group had higher education than the A- group. AD-samples have systematically been found to have lower education than healthy control samples, thus the representativeness of the current sample could be argued to be questionable. Further studies with larger samples are needed to elucidate whether the findings of the present study are robust and replicable.

### **Future Research and Clinical Implications**

The focus of future research should lie on longer longitudinal study designs with larger sample sizes. The incorporation of amyloid status as a continuous variable instead of a binary one should also be considered, since this could resemble the connection between amyloid status and cognitive performance more specifically. Furthermore, it would be important to investigate memo-BNT performance among elderly persons who convert from being A+ to being A-, to examine whether memo-BNT could be a predictive measure of early AD signals.

Regarding clinical implications, the result from this study implies that the use of memo-BNT has limited value when assessing AD at a pre-clinical stage. However, memo-BNT has shown to be good in the differentiation between normal ageing and AD and may be used in that kind of setting. Furthermore, as this is the only study conducted with memo-BNT included within this research field, more research is needed to fully evaluate the clinical use of memo-BNT in pre-AD screening.

### **Conclusions**

The results from this study imply that amyloid status is not associated with performance on an incidental memory test (memo-BNT) in elderly persons in a five-year longitudinal study setting. However, the results indicates that amyloid status affect the performance on WMS-R Logical Memory I and II, which indicates that these tests may be sensitive to early AD as measured by amyloid status. Furthermore, education seems to affect LM-I and LM-II to a greater extent than memo-BNT, which could indicate that incidental memory tests are less contaminated by education, compared to intentional memory tests. Other background variables, such as APOE $\epsilon$ 4 genotype and cognitive reserve, are factors that may contribute to the early identification of pre-AD. Future research should focus on including longitudinal study designs with large sample sizes and investigate whether memo-BNT could be a predictive measure of early AD signals for those individuals converting from A- to A+.



## Summary in Swedish – Svensk sammanfattning

Amyloidstatus och incidentellt minne hos friska äldre personer: En fem år lång uppföljningsstudie

### Studiens syfte

Alzheimers sjukdom (AS) är en degenerativ progressiv hjärnsjukdom som påverkar kognitiva domäner och beteende. AS utgör 60–70 % av alla demenssjukdomar, vilket gör sjukdomen till den vanligaste orsaken till demens (Alzheimer's Association, 2021). Det beräknas att ungefär 55 miljoner individer världen över lider av demens (WHO, 2021) och 33–39 miljoner av dem lider av AS. Uppskattningen av den kumulativa incidensen för AS stiger från 5 % vid 70-års ålder till 50 % vid 90-års ålder, vilket gör AS till en prevalent sjukdom bland äldre personer (Hebert m.fl., 1995).

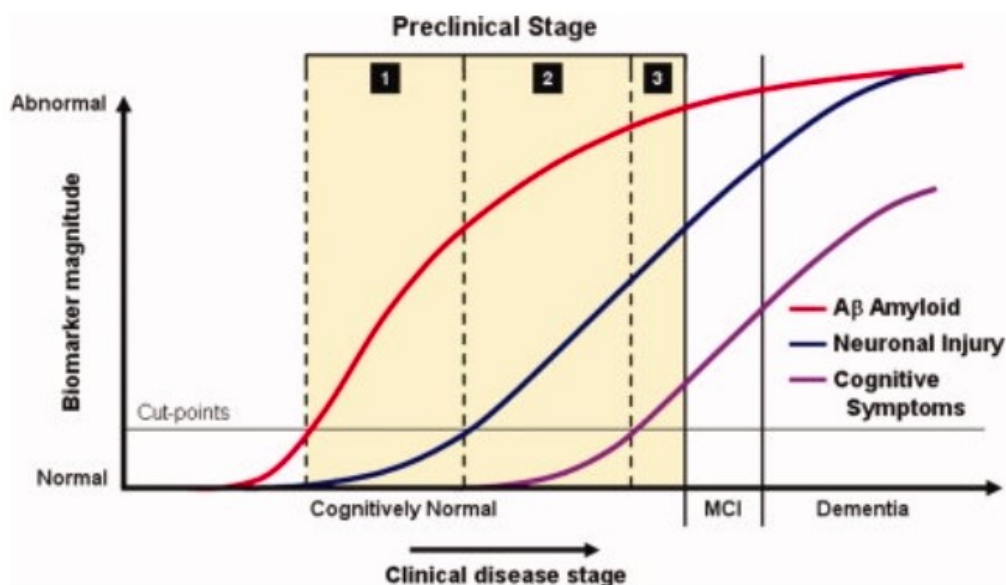
Det har länge varit känt att den begynnande neuropatologiska processen i tidig symptomatisk AS på en makroskopisk nivå leder till neuronal skada, nämligen atrofi i den limbiska regionen. Områden som är speciellt utsatta är entorhinala cortex, hippocampus och den parahippocampala fåran. Det limbiska sjukdomsstadiet karaktäriseras av problem med det episodiska minnet (EM), alltså problem med inkodning och konsolidering av EM-spår (Rizzolo m.fl., 2021). Minneskonsolidering kan ske på ett medvetet intentionellt sätt eller på ett automatiskt incidentellt sätt (Karrasch m.fl., 2010). Senare i sjukdomsförloppet blir hjärnatrofin mera utbredd, vilket leder till att allt flera kognitiva domäner påverkas (Budson & Solomon, 2011).

Ny teknologi, så som positronemissionstomografi (PET) med radioaktiva spårämnen, har gjort det möjligt att på en mikroskopisk nivå upptäcka presymptomatiska patologiska signaler av AS, innan hjärnatrofi kan ses på magnetresonanstomografi (MRI). Dessa mikroskopiska patologiska signaler är till exempel amyloid- $\beta$ -protein ( $A\beta$ ) som bildar extracellulära amyloidplack och tau-protein som bildar extracellulära trådliknande fibriller. Den tidiga patologiska processen i AS startar årtionden innan kliniska symptom visar sig (Jack m.fl., 2010, 2013). Allt eftersom den patologiska processen fortgår, kan individen utveckla milda kognitiva förändringar, vilka inte är tillräckligt grava för att påverka den dagliga funktionsförmågan. Detta tillstånd kallas lindrig kognitiv störning (eng. Mild Cognitive Impairment; MCI; Petersen m.fl., 1997). Se figur 1 för en utförligare grafisk presentation av AS-processen. MCI kan även uppkomma av andra orsaker och alla med MCI utvecklar inte AS (Petersen m.fl., 1999). Studier har även påvisat att inte alla med förhöjda  $A\beta$ -värden utvecklar AS (Aizenstein m.fl., 2008). Eftersom problem med minne och

kognition hör normalt åldrande till, kan det uppstå problem i differentieringen mellan normalt åldrande individer och AS-patienter (Tromp m.fl., 2015).

**Figur 1**

*Processen för Alzheimers sjukdom*



*Kommentar.* Från ”An Operational Approach to National Institute on Ageing-Alzheimer's Association Criteria for Preclinical Alzheimer Disease” av Jack Clifford, 2012, *Annals of Neurology*, 71(6), s. 765–775. Upphovsrätt: American Neurological Association.

Stora framsteg har gjorts inom området av tidig identifikation av AS, men metoderna som används är fortfarande invasiva och kostsamma. Det vore av största vikt att hitta en alternativ metod, som är både billigare och enklare att utföra, för att förenkla screeningen av preklinisk AS (pre-AS).

Minnesprocesser är det första som påverkas när sjukdomen nått den makroskopiska nivån i det limbiska sjukdomsstadiet. Det vore därför viktigt att undersöka huruvida minne påverkas tidigare i processen, redan under det presymptomatiska stadiet, då hjärnförändringarna fortfarande befinner sig på en mikroskopisk nivå. Ur ett kliniskt perspektiv skulle en tidigare identifikation av dessa signaler kunna leda till mera målinriktad behandling och bättre råd om livsstilsförändringar.

### **Undersökning av neuropatologi i AS**

De patologiska kännetecknen för AS kan ses innan de kognitiva symptomen börjar. Det nationella institutet för åldrande och Alzheimers sjukdom (eng. The National Institute of

Ageing and Alzheimer's Association; NIA-AA) har presenterat tre stadier i pre-AS-fasen: stadie 1) onormala A $\beta$ -nivåer, stadie 2) neurodegeneration och amyloidos och stadie 3) lindrig kognitiv försämring (Dubois m.fl., 2016; Sperling m.fl., 2011). Den mest välkända genetiska riskfaktorn för AS är allelen apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 (APOE $\epsilon$ 4) (Mahley m.fl., 2006). Den exakta mekanismen bakom APOE $\epsilon$ 4 är ännu inte klargjord, men forskning har lyckats koppla APOE $\epsilon$ 4 till både A $\beta$ -patologi och tau-patologi (Therriault m.fl., 2020). Studier har även rapporterat att APOE $\epsilon$ 4 kan modifiera kopplingen mellan A $\beta$  och kognitiv försämring, men de underliggande orsakerna till detta är ännu oklara (Ying Lim et al., 2015).

A $\beta$  är ett litet protein som ackumuleras i hjärnan och bildar plack. För de flesta mått som mäter A $\beta$ -nivå, kan en patient definieras som endera amyloidpositiv (A+) eller amyloidnegativ (A-). PET med den specifika radioliganden "Pittsburgh Compund B" (PiB) är ett sätt att mäta A $\beta$ -nivå (PiB-PET). Med PiB-PET-mätning kan man in vivo avbilda och kvantifiera ackumulering av amyloidplack i hjärnvävnad. PiB är en radioaktiv analog till thioflavin T, en fluorescerande färg som binds till amyloidet (Klunk m.fl., 2004). Förhöjda A $\beta$ -nivåer förekommer främst i den gråa substansen i hjärnan (Hamley, 2012), men även i neocortex (Villemagne m.fl., 2011) och i subkortikala hjärnregioner (Koivunen m.fl., 2008). En positiv amyloid PET-avbildning hos en för övrigt kognitivt intakt person, anses representera pre-AS (Jack m.fl., 2010). Utöver PET-mätning kan man mäta nivån av A $\beta$  i ryggmäragsvätska, som fås från personen via lumbalpunktion. Både PET-avbildning och mätning av ryggmäragsvätska är invasiva och kostsamma metoder.

Sammanfattat är konsensus att förhöjda A $\beta$ -nivåer, hos för övrigt kognitivt normala personer, är en indikator att den patologiska processen för AS med stor sannolikhet har börjat (Budson & Solomon, 2011). Dock kan tiden från ett A $\beta$ -positivt resultat tills dess att kliniska symptom uppstår och kriterier för demens uppfylls vara upp till 20 år (Panza et al., 2019). Detta beror på att den neurala atrofien, parallellt med den kognitiva försämringen och uppfyllandet av demenskriterier, utvecklas senare i den patologiska sekvensen av AS.

### **Kognitiv prestation och A $\beta$ -patologi**

Förhållandet mellan A $\beta$ -patologi och kognitiv prestation är relativt utforskat. Nuvarande forskning varierar i både studiedesign (longitudinella studier versus tvärsnittsstudier), samplets egenskaper (till exempel kognitiv status och amyloidstatus) och tolkning av amyloidvariabeln (dikotom uppdelning versus amyloidbörda beräknad som en kontinuerlig variabel).

I en metaanalys av Hedden m.fl. (2013) undersöktes förhållandet mellan amyloidbörda och kognition hos kognitivt normal fungerande friska äldre personer (ålder ej

specificerat). Metaanalysen inkluderade både tvärsnittsstudier och longitudinella studier och effekten av studiedesign hade ingen signifikant effekt i studien. Resultaten presenterades därför som en helhet för hela samplet. De inkluderade studierna använde flera metoder för att mäta A $\beta$ , men enbart resultaten för studierna som använde PiB-PET rapporteras här. Resultaten indikerade att amyloidbörda är kopplat till en försämring i kognitiv prestation. Episodiskt minne ( $r = 0,12$ ) och global kognitiv prestation ( $r = 0,08$ ) hade de största effektstorlekarna, medan exekutiv funktion ( $r = 0,05$ ), arbetsminne ( $r = 0,01$ ), processeringshastighet ( $r = -0,01$ ), visuospatiala funktioner ( $r = 0,03$ ) och semantiskt minne ( $r = 0,04$ ) hade mindre effektstorlekar. Dock är det viktigt att nämna att även den största effektstorleken var liten.

I en nyare metaanalys av Baker m.fl. (2016), som även inkluderade både tvärsnittsstudier och longitudinella studier (5 år i medeltal), undersöktes utbredningen av A $\beta$ -relaterad kognitiv nedsättning hos kognitivt normal fungerande vuxna i åldern 60–79 år. Resultaten för tvärsnittsstudierna indikerade att A $\beta$ -positivitet var signifikant kopplat till sämre prestation i global kognition, visuospatial funktion, processeringshastighet, exekutiva funktioner och episodiskt minne. Effektstorlekarna var dock små. Resultaten från de longitudinella studierna visade att A $\beta$ -positivitet var signifikant kopplat till försämrad prestation i episodiskt minne, visuospatial funktion, semantiskt minne och global kognition över tid. Baserat på dessa resultat kom metaanalysen fram till att nuvarande neuropsykologiska test som används i studier av pre-AS, sannolikt inte är användbara för att identifiera de kognitivt normala vuxna personer som redan har förhöjda A $\beta$ -nivåer (mätt med PET eller CSF).

I den allra nyaste metaanalysen av Han m.fl. (2017), som inkluderar totalt 61 tvärsnittsstudier och longitudinella studier, undersöktes kognitiv prestationen och dess koppling till amyloidstatus hos friska äldre kognitivt normal fungerande personer i åldern 50–86 år. Resultaten rapporterades för hela samplet (tvärsnittsstudier och longitudinella studier tillsammans) och indikerade att A $^{+}$ , jämfört med A $^{-}$ , var kopplat till en sämre prestation i minne, uppmärksamhet, processeringshastighet och global kognition. Metaanalysen drar på basen av resultaten slutsatsen att neuropsykologiska test kan vara känsliga för de olika stadierna i AS-processen hos kognitivt normal fungerande äldre personer.

Flera studier inom ämnet har publicerats efter den senaste metaanalysen. I en tvärsnittsstudie av Rizzolo m.fl. (2021) hittades ingen signifikant koppling mellan minnesprestation (FCSRT, WMS-R logiskt minne och Mnemonic Similarity Task) och mängden A $\beta$ , hos kognitivt normal fungerande vuxna i åldern 50–69 år. Anmärkningsvärt är

att alla deltagare klassificerades som A-, vilket kan ha bidragit till resultaten. Utöver denna studie av Rizzolo med kollegor, har även andra studier kommit fram till liknande resultat (Knopman m.fl., 2019; Mielke m.fl., 2016), medan andra studier hittat en koppling mellan A $\beta$  och kognitiv försämring över tid hos kognitivt normalfungerande vuxna (Hanseeuw m.fl., 2019; Jansen m.fl., 2018). I tvärsnittsstudier som inkluderat patienter med MCI (Jansen m.fl., 2018) och AD (Squarzoni m.fl., 2020), verkar det finnas en tydligare koppling mellan A $\beta$  och försämring i minne och kognition.

Sammanfattat indikerar de presenterade studierna att A $\beta$  kan vara kopplat till kognition och att neuropsykologiska test kan upptäcka tidiga signaler på AS. Dock var resultaten i dessa studier väldigt svaga och ibland nästan obefintliga, vilket talar för att mera forskning behövs för att klargöra kopplingen mellan A $\beta$  och kognitiv försämring. Majoriteten av pre-AS-patienter presterar ofta på en normal nivå på neuropsykologiska test (Tort-Merino m.fl., 2017), vilket indikerar att de neuropsykologiska test som används idag kan ha en begränsad förmåga att upptäcka tidiga AS-signaler.

Till exempel undersökte Tort-Merino m.fl. (2017) minnesfunktion hos 18 pre-AS (steg 1 och 2) patienter med ett mera utmanande experimentellt associativt ordinlärningstest (AFE-T). Resultaten indikerade att pre-AS steg 1 patienter hade signifikanta begynnande inlärningssvårigheter med nya ord, medan de behöll orden i minne relativt bra. Detta indikerar att det kan vara möjligt att hitta tidiga signaler på AS med mer känsliga minnestest och att även avancerade och nya test borde undersökas. En begränsning i studien var att den fördröjda återkallelsen skedde en vecka, tre månader och sex månader efter den initiala ordinlärningen, vilket är svårt att praktiskt applicera i kliniskt arbete.

### **Incidentellt minne**

Episodiska minnen (EM) kan kodas in intentionellt eller incidentellt. Intentionellt minne hänvisar till situationer där en person explicit försöker lära sig eller minnas situationer eller information. Incidentellt minne däremot, hänvisar till situationer där minnen kodas in utan medveten ansträngning. I neuropsykologiska utredningar finns ett flertal test tillgängliga för att undersöka intentionellt minne, medan ett väldigt begränsat antal test undersöker incidentellt minne. Hur EM och AS är sammankopplade är relativt väl undersökt inom forskningsfältet. Vanligtvis används flera olika intentionella test i studier, men undertestet logiskt minne i "Wechsler Memory Scale – Revised" (WMS-R; Wechsler, 1987) kan anses vara ett av de mest använda testen (Butler m.fl., 1991; Sullivan m.fl., 1997). WMS-R logiskt minne mäter intentionellt verbalt EM och kräver en hög kognitiv funktion, vilket gör testet känsligt för signaler på kognitiv nedsättning i ett tidigt demensstadium (Dunn m.fl., 2002).

WMS-R logiskt minne har även visat sig vara känsligt för tidiga subtila förändringar i minnet hos MCI-patienter (Li m.fl., 2006) och visat sig kunna diskriminera MCI från normal fungerande åldrande samt predicera konvertering från MCI till AS (Rabin m.fl., 2009).

I det vardagliga livet utsätts man dock för situationer och händelser som kodas in i det EM på ett automatiskt sätt, utan att man lägger ned tankekraft och energi på själva minneskonsolideringen. Incidentiella minnestest skulle därför eventuellt kunna vara mer ekologiskt valida, jämfört med intentionella minnestest (Vingerhoets m.fl., 2005). Även det faktum att personer i intentionella test förvarnas om att senare återkalla minnet, kan göra att dessa personer kan dra nytta av intentionella test och presterar bättre, än vad de skulle göra i ett motsvarande incidentellt minnestest där ingen förvarning sker. Sammantaget motiverar detta för att grundligare undersöka om och hur incidentellt minne är kopplat till AS och A $\beta$  och jämföra dessa resultat med mera etablerade intentionella minnestest.

Endast ett fåtal studier har inkluderat incidentellt minne i AS kontext, medan inga tidigare studier har undersökt incidentellt minne i koppling till A $\beta$ . I en studie av Karrasch m.fl. (2010) undersöktes en incidentiell minnesmodifikation av "Boston Naming Test" (memo-BNT). Resultaten påvisade att flera av undermåttens i memo-BNT signifikant kunde differentiera patienter med mild AS från friska kontroller. Speciellt det första måttet, incidentiell fri återkallning, visade sig vara väldigt bra på att differentiera patienter med lindrig AS från friska kontroller. AUV-värde var 0,939, vilket gör testet potentiellt användbart i differentiering mellan normalt åldrande och mild AS i kliniska sammanhang.

Utöver studien av Karrasch m.fl. (2010) har ett flertal andra studier inkluderat incidentiella minnesuppgifter för att demonstrera hur dessa kan differentiera AS-patienter från friska kontroller och MCI-patienter (Grönholm-Nyman m.fl., 2009; Kontaxopoulou m.fl., 2018; Parra m.fl., 2013).

Kontaxopoulou m.fl. (2018) undersökte prestation i intentionellt och incidentellt minne hos patienter med lindrig MCI och lindrig AS, jämfört med friska kognitivt normal fungerande kontroller. Incidentellt minne undersöktes med en virtuell köruppgift och intentionellt minne med väletablerade verbala (HVLT-R) och visuella (BVMT-R) minnestest. Resultaten visade att lindriga AS-patienter presterade sämre än både lindriga MCI-patienter och friska kontroller på både det incidentella och intentionella minnestestet. Patienter med lindrig MCI presterade enbart signifikant sämre på det intentionella minnestestet jämfört med friska kontroller.

Parra m.fl. (2013) undersökte huruvida funktionella mått (MRI) och beteendemått (uppmärksamhet) av prestation i incidentellt minne med emotionella stimuli, kan hjälpa att

identifiera försämring i MTL strukturer (till exempel hippocampus, amygdala och den parahippocampala fåran). I studien jämfördes AS- och MCI-patienter med friska kontroller. Deltagarna fick se emotionella bilder under en fMRI-undersökning och presenterades sedan, utan förvarning, för ett incidentellt igenkänningstest efter undersökningen. Resultaten visade att AS-patienter presterade sämre på det incidentiella minnestestet jämfört med både MCI-patienter och friska kontroller. MCI-patienterna och de friska kontrollerna skilde sig dock inte i prestationen. Resultaten från fMRI:n visade ökad aktivitet i både MTL strukturer och mediala frontala regioner för kontrollgruppen och MCI-gruppen, men inte för AS-gruppen. MCI-gruppen hade högre aktivering jämfört med kontrollgruppen, dock ej signifikant, men skilde sig signifikant från AS-gruppen. Dessa resultat indikerar att incidentellt emotionellt minne kan vara en aspekt att beakta då man undersöker pre-AS.

Grönholm-Nyman m.fl. (2009) undersökte hur patienter med tidig AS, MCI-patienter och friska kontroller lärde sig ord för obekanta objekt och hur orden bibehölls i minnet över tid. Deltagarna fick semantiskt stöd (definitioner av objekt) under ordinlärningsfasen och senare kontrollerades det hur väl det semantiska stödet hjälpt deltagarna, med hjälp av ett semantiskt återkallningstest. I återkallningstestet skulle deltagarna bland annat fritt återkalla det semantiska stöd de fått under ordinlärningsfasen, och eftersom de inte fått någon påminnelse om att minnas detta semantiska stöd, kan uppgiften ses som ett incidentellt minnesmått. Resultaten visade att det inte fanns någon skillnad mellan MCI-patienter och friska kontroller i återkallningen av semantiskt stöd, vilket kan betyda att incidentellt minne är relativt välbevarat hos patienter med MCI.

Syftet med studien var att undersöka kopplingen mellan amyloidstatus och incidentellt minne hos friska äldre personer, vilka klassificerades som endera A+ eller A-, vid en baslinjemätning och fem år senare. Amyloidstatus undersöktes med PiB-PET och incidentellt minne undersöktes med memo-BNT, vilken är ett av de få neuropsykologiska test som undersöker incidentellt minne och som har potentialen att vara mer ekologisk validt än intentionella minnestest. Därför kommer även resultaten på memo-BNT att kontrasteras med resultaten på WMS-R logiskt minne I och II, vilka är två av de mest använda intentionella episodiska minnestesten i diagnostiken av AS, eftersom de visat sig vara känsliga för tidiga signaler på AS. Fast detta innebär en jämförelse mellan ett incidentellt och intentionella test, är det av största vikt att utforska alla möjliga kopplingar inom detta område.

I författarens vetskap är detta den första studie som undersöker kopplingen mellan amyloid status och prestation i incidentellt minne. På grund av bristen av tidigare studier inom ämnet är denna studie utforskande och inga hypoteser bildades innan analysen.

## Metod

Denna studie är en understudie till projektet ”CIRI – Cognition, Insulin Resistance and Inflammation”, vilken utförts vid PET-centret i Åbo. CIRI-projektet utför i sin tur en uppföljningsstudie till Health2000-studien, som genomfördes år 2000–2001 (Aromaa & Koskinen, 2004). CIRI-projektet utförde mellan åren 2014–2016 studien *Midlife insulin resistance, APOE genotype, and late-life brain amyloid accumulation* (Ekblad m.fl., 2018). Data från denna studie kommer fungera som baslinjemått för denna understudie. CIRI-projektet har även utfört en uppföljningsstudie på samma sampel mellan 2019–2021, vilken ännu inte har blivit publicerad (preliminär studietitel: *The associations of insulin resistance and APOE genotype with cognition and early neuropathological changes of dementia – a follow-up study*, Ekblad m.fl.). Data från denna studie kommer fungera som uppföljningsmått för denna understudie.

De individer som deltog i Health2000-studien rekryterades till den första CIRI-studien som utfördes år 2014–2016. Health2000-studien var en nationell, populationsbaserad hälsoundersökning utförd 2000–2001 av institutet för hälsa och välfärd, där 6354 individer deltog (Aromaa & Koskinen, 2004). Före rekryteringsprocessen inleddes, exkluderades personer på basen av ett antal exklusionskriterier. Dessa var insulinbehandling eller okänd diabetes-medicinering, avsaknad av HOMA-IR värden eller fastande mindre än 4 timmar före baslinjemätningen 2000–2001.

Av de individer som lämpade sig för rekrytering, rekryterades totalt 60 frivilliga personer till studien 2014–2016. Exklusionskriterierna var kontraindikation för PET- eller MRI-undersökning, historia av stroke, demensdiagnos, diabetes typ 2 vid år 2000 för HOMA-IR gruppen eller diabetes typ 2 efter år 2000. Även de vars APOE $\epsilon$  identifikation inte fanns tillgänglig eller de som hade  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3-genotyp exkluderades. Slutligen exkluderades de som inte ville delta på grund av praktiska skäl och de som hade dött. Utöver de 60 individer som ingick i studiens sampel, gick 33 individer med på att bli kontaktade ifall någon av de 60 ordinarie deltagarna skulle hoppa av studien. Totalt fyra stycken individer ur det ordinarie samplet hoppade av studien och fyra stycken individer från den extrainsatta gruppen på 33 personer gick med på att delta i studien.

Samma 60 individer som ingick i CIRI-studien 2014–2016 rekryterades till CIRI-projektets uppföljningsstudie 2019–2021 av institutet för hälsa och välfärd. Exklusionskriterierna var kontraindikation för PET- och MRI-undersökning, AS-diagnos som gjorde att deltagarna inte kunde undersökas regelrätt, deltagare som hade svenska som



modersmål och inte kunde utredas på finska och deltagare som inte ville delta i undersökningen på grund av Covid-19 pandemin. Totalt 46 personer godkände att delta i uppföljningsstudien 2019–2021.

Av dessa 46 individer exkluderas 10 individer i denna understudie.

Exklusionskriterierna var problem med PiB-PET-analyserna vid baslinjemätningen eller uppföljningsmätningen, deltagare som konverterat från A- till A+ och deltagare som avböjde att delta. Det slutgiltiga samplet i denna understudie bestod av 36 individer.

Deltagarna genomgick PET-undersökning med [11C] PiB, MRI av hjärnan, blodprov och lumbalpunktion (enbart vissa deltagare). Utöver detta genomgick deltagarna en ungefär 3–4 timmar lång neuropsykologisk utredning på finska, utförd av tränade psykologistuderanden. De neuropsykologiska test som ingår i denna understudie presenteras utförligare i metoddelen. PET-avbildningen utfördes med skannern ECAT HRRT (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA). PET bilderna analyserades visuellt och PiB-värdet motsvarar proportionen mellan de genomsnittliga kortikala områdena, där amyloid initialt ackumuleras, och lillhjärnans bark, som saknar ackumulering av amyloid och därigenom kan fungera som referensområde.

Studiens slutgiltiga sampel som inkluderades i analyserna bestod av 36 finsktalande friska äldre personer, varav 17 (47 %) personer klassificerades som A+ och 19 (52 %) personer som A-, baserat på PiB-PET-avbildningen. Amyloidstatusen för alla deltagarna bibehölls från baslinjemätningen till uppföljningsmätningen, vilket betyder att ingen konverterade från A- till A+. Vid baslinjemätningen uppgav en person i A- gruppen och ingen person i A+ gruppen att de subjektivt upplevt kognitiv nedsättning. Denna skillnad var inte signifikant ( $p = 0,169$ ). Vid uppföljningsmätningen uppgav två personer i A- gruppen och en person i A+ gruppen att de subjektivt upplevt kognitiv nedsättning. Inte heller denna skillnad var signifikant ( $p = 0,935$ ). I A+ gruppen hade 14 personer APOE $\epsilon$ 4-genotyp, medan fyra personer i A- gruppen hade denna genotyp. Denna skillnad var signifikant ( $p < 0,001$ ). De två grupperna skilde sig inte åt på någon annan demografisk bakgrundsvariabel. Variabeln utbildningsår uppvisade dock en nära signifikant skillnad ( $p = 0,060$ ), där A+ gruppen hade flera utbildningsår. Demografiska egenskaper för samplet och tid mellan baslinje- och uppföljningsmätningen hittas i tabell 1. Karakteristika från MMSE- och BNT-resultaten, samt tiden mellan de neuropsykologiska utredningarna och PiB-PET-undersökningarna, presenteras i tabell 2.

**Tabell 1***Samplats egenskaper*

Variabler	Amyloidpositiva ( <i>n</i> = 17, 7♀, 10♂)		Amyloidnegativa ( <i>n</i> = 19, 9♀, 10♂)		<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
Ålder vid baslinje	70,71	2,99	70,41	3,70	0,795
Utbildningsår	13,71	4,62	11,21	2,97	0,060
Tid BL-UF	4,26	0,78	4,17	0,57	0,709

*Kommentar.* Tid BL-UF = Tid mellan baslinjemätning och uppföljningsmätning beräknad i antal år (beräknades genom att räkna ut skillnaden i antalet dagar mellan baslinjemätning och uppföljningsmätning och dividera talet med 356,25).

Health2000-studien fick etiskt godkännande från etiska kommittén (Epidemiologi och folkhälsa) i Helsingfors och Nylands sjukhusdistrikt (Aromaa & Koskinen, 2004). CIRI-projektets första studie 2014–2016 (Ekblad m.fl., 2018) fick sitt etiska godkännande från etikkommittén vid Egentliga Finlands sjukvårdsdistrikt, medan den andra studien 2019–2021 redan fått godkännande i koppling till Health2000-studien.

Ett omfattande batteri av neuropsykologiska test användes både vid baslinje- och uppföljningsmätningen. I denna understudie inkluderas enbart ”Boston Naming Test” (BNT), memo-BNT och WMS-R logiskt minne I och II. BNT är ett verbalt benämningstest utformat av Kaplan m.fl. (1983), medan memo-BNT är ett tillägg i form av ett incidentellt minnesmåt utvecklat av Karrasch m.fl. (2010) vid fakulteten för psykologi och logopedi vid Åbo Akademi. Memo-BNT består av tre undertest: incidentell fri återkallning, igenkänning och igenkänning av temporal ordning. Enbart undertestet incidentell fri återkallning inkluderades i denna studie. WMS-R logiskt minne I (LM-I), direkt återgivning, och II (LM-II) fördröjd återgivning, är verbala episodiska minnestest utformade av Weschler m.fl. (1987). Andra upplagan av WMS-R på finska (Laine m.fl., 1997) användes både vid baslinje- och uppföljningsmätningen.

**Tabell 2**

*Kognitiva poäng och tid mellan den neuropsykologiska undersökningen och PiB-PET-undersökningen för grupperna vid baslinjemätning och uppföljningsmätning*

Variabler	Amyloidpositiva (n = 17)				p	Amyloidnegativa (n = 19)				p	p	p				
	Baslinje		Uppföljning			Inom grupp	Baslinje		Uppföljning				Inom grupp	Mellan grupperna BL	Mellan grupperna UF	
	M	SD	M	SD			M	SD	M							SD
MMSE-poäng	27,50	1,97	27,50	2,18	0,913	28,20	1,41	28,30	1,86	0,914	0,242	0,251				
BNT-poäng	55,82	3,05	55,06	3,90	0,132	56,74	2,81	55,95	2,80	0,087	0,356	0,434				
Tid NPSYK-PiB-PET	-0,46	0,27	0,40	0,76	0,062	-0,01	0,09	0,57	0,55	0,000	0,560	0,451				

*Kommentar.* BL = Baslinjemätning. UF = Uppföljningsmätning. MMSE = Mini Mental State Examination. BNT = Boston Naming Test. Tid NPSYK-PiB-PET = Tid mellan den neuropsykologiska undersökningen och PiB-PET-undersökningen beräknad i år (beräknades genom att subtrahera datumet för den neuropsykologiska undersökningen med datumet för PiB-PET-undersökningen och dividera differensen med 365,25).

Den statistiska analysen utfördes i IBM SPSS 26.0 för Windows. Deskriptiv statistik och bakgrundsvariabler analyserades med beroende t-test, oberoende t-test och chi-kvadrat. Eftersom analysen av bakgrundsvariablerna fann en nästan signifikant skillnad mellan antalet utbildningsår mellan de två grupperna, inkluderas variabeln utbildning i huvudanalysen. En ny binär grupperingsvariabel bildades för hög versus låg utbildning (Utbildning hög/låg), på basen av medianvärdet av utbildningsår ( $Mdn = 11,5$  år). Huvudanalysen bestod av en mixad tvåvägs variansanalys (ANOVA) för att undersöka eventuella effekter av amyloidstatus och utbildning på prestation i memo-BNT för de båda grupperna (A+ versus A-) vid baslinje- och uppföljningsmätningen. Två stycken mixade tvåvägs ANOVA:r utfördes även för att undersöka eventuella effekter av amyloidstatus och utbildning på prestation i WMS-R LM-I och LM-II för de båda grupperna (A+ versus A-) vid baslinje- och uppföljningsmätningen.

## Resultat

### Huvudanalyser

Medelvärden och standardavvikelser för poängen i memo-BNT och WMS-R LM-I och LM-II presenteras i tabell 3. Samplet som helhet presterade sämre på memo-BNT vid uppföljningsmätningen ( $M = 6,92$ ;  $SD = 3,54$ ), jämfört med vid baslinjemätningen ( $M = 8,53$ ;  $SD = 3,53$ ) och denna skillnad var signifikant ( $p = 0,013$ ).

Beträffande LM-I presterade samplet som helhet bättre vid uppföljningsmätningen ( $M = 21,89$ ,  $SD = 6,16$ ) jämfört med vid baslinjemätningen ( $M = 21,31$ ,  $SD = 6,21$ ). Denna skillnad var dock inte signifikant ( $p = 0,501$ ). Prestationen i LM-II för samplet som helhet förbättrades också från baslinjemätningen ( $M = 18,08$ ,  $SD = 6,42$ ) till uppföljningsmätningen ( $M = 18,44$ ,  $SD = 6,81$ ). Inte heller denna skillnad var signifikant ( $p = 0,722$ ).

**Tabell 3**

*Medeltal och standardavvikelser för poäng i memo-BNT och logiskt minne I och II*

Mått	Amyloidpositiva (n = 17)				p	Amyloidnegativa (n = 19)				p	p	p				
	Baslinje		Uppföljning			Inom grupp	Baslinje		Uppföljning				Inom grupp	Mellan grupperna BL	Mellan grupperna UF	
	M	SD	M	SD			M	SD	M							SD
Memo-BNT	8,88	4,23	6,76	4,04	0,057	8,21	2,84	7,05	3,14	0,126	0,576	0,812				
LM-I	21,59	5,76	20,12	5,90	0,000	21,05	6,74	23,47	6,10	0,000	0,800	0,103				
LM-II	18,47	6,70	16,41	6,28	0,000	17,74	6,33	20,26	6,91	0,000	0,737	0,090				

*Kommentar.* BL = baslinjemätning. UF = uppföljningsmätning. Memo-BNT = Incidentell minnesmodifikation av Boston Naming Test (eng. Incidental Memory Modification of Boston Naming Test). LM-I = Logiskt minne I. LM-II = Logiskt minne II.

### ***Memo-BNT***

Den mixade trevägs ANOVA:n för memo-BNT visade att det fanns en signifikant huvudeffekt av mättidpunkt på memo-BNT ( $F[1,32] = 6,72; p = 0,414$ ), vilket berodde på att poängen i memo-BNT minskade över tid. Varken huvudeffekten av amyloidstatus (A+ versus A-) ( $F[1,32] = 0,00; p = 0,969$ ) eller utbildning (hög versus låg) ( $F[1,32] = 1,67; p = 0,206$ ) var signifikant. Interaktionen mellan amyloidstatus och utbildning var inte signifikant ( $F[1,32] = 1,98; p = 0,169$ ). Ingen signifikant interaktion mellan mättidpunkt och amyloidstatus hittades ( $F[1,32] = 0,57; p = 0,456$ ), vilket indikerar att förändring i memo-BNT prestation över tid inte påverkades av amyloidstatus. Ingen signifikant interaktion mellan mättidpunkt och utbildning hittades ( $F[1,32] = 0,00; p = 0,953$ ), vilket indikerar att förändring i memo-BNT prestation över tid inte påverkades av utbildning. Trevägsinteraktionen mellan mättidpunkt, amyloidstatus och utbildning var inte signifikant ( $F[1,32] = 0,12; p = 0,729$ ).

### ***Logiskt minne I och II***

Den mixade trevägs ANOVA:n för LM-I visade att det inte fanns någon huvudeffekt av mättidpunkt på LM-I ( $F[1,32] = 0,10; p = 0,755$ ). Huvudeffekten av amyloidstatus var inte signifikant ( $F[1,32] = 2,08; p = 0,159$ ). Huvudeffekten av utbildning (hög versus låg) var signifikant ( $F[1,32] = 12,42; p = 0,001$ ). Denna huvudeffekt uppkom eftersom de med hög utbildning presterade bättre än de med låg utbildning. Interaktionen mellan amyloidstatus och utbildning var inte signifikant ( $F[1,32] = 0,58; p = 0,453$ ). Det fanns en signifikant interaktion mellan mättidpunkt och amyloidstatus ( $F[1,32] = 5,83; p = 0,022$ ), vilket berodde på att prestationen i LM- för A- deltagarna förbättrades, medan den för A+ deltagarna försämrades, från baslinjemätningen till uppföljningsmätningen. Ingen signifikant interaktion mellan mättidpunkt och utbildning hittades ( $F[1,32] = 0,00; p = 0,983$ ), vilket indikerar att förändring i LM-I prestation över tid inte påverkades av utbildning. Trevägsinteraktionen mellan mättidpunkt, amyloidstatus och utbildning var inte signifikant ( $F[1,32] = 2,65; p = 0,114$ ).

Den mixade trevägs ANOVA:n för LM-II visade att det inte fanns en signifikant huvudeffekt av mättidpunkt på LM-II ( $F[1,32] = 0,00; p = 0,983$ ). Huvudeffekten av amyloidstatus var inte signifikant ( $F[1,32] = 2,17; p = 0,150$ ). Huvudeffekten av utbildning (hög versus låg) var signifikant ( $F[1,32] = 12,13; p = 0,001$ ). Denna huvudeffekt uppkom eftersom de med hög utbildning presterade bättre än de med låg utbildning. Interaktionen mellan amyloidstatus och utbildning var inte signifikant ( $F[1,32] = 0,29; p = 0,596$ ). En signifikant interaktion mellan mättidpunkt och amyloidstatus hittades ( $F[1,32] = 6,24; p =$

0,018), vilket berodde på att prestationen i LM-II för A- deltagarna förbättrades, medan den för A+ deltagarna försämrades, från baslinjemätningen till uppföljningsmätningen. Ingen signifikant interaktion mellan mättidpunkt och utbildning hittades ( $F[1,32] = 0,17; p = 0,680$ ), vilket indikerar att förändring i LM-II prestation över tid inte påverkades av utbildning. Trevägsinteraktionen mellan mättidpunkt, amyloidstatus och utbildning var inte signifikant ( $F[1,32] = 2,49; p = 0,125$ ).

### Diskussion

Studiens syfte var att undersöka huruvida kognitivt normalpresterande äldre personer, med förhöjda nivåer av amyloidackumulering (indikation för pre-AS), presterade sämre på ett incidentellt minnestest jämfört med motsvarande äldre personer utan amyloidackumulering. En baslinjemätning gjordes när deltagarna var ungefär 70 år gamla och uppföljningsmätningen gjordes 5 år senare. Tidigare studier som undersökt kopplingen mellan minnesfunktion och amyloid har fokuserat på intentionella minnestest och resultaten har varierat. Inga tidigare studier har undersökt incidentellt minne i koppling till pre-AS. I denna studie användes ett incidentellt minnestest som visat sig ha hög diagnostisk noggrannhet i differentieringen mellan normalt åldrande och tidig AS. Det intentionella, väletablerade och kliniskt reliabla undertestet logiskt minne från WMS-R användes även i studien för att kontrastera resultaten på det incidentella minnestestet.

Beträffande det incidentella minnestestet memo-BNT, påvisade analysen ingen signifikant huvudeffekt av amyloidstatus. Även fast medelpoängen försämrades i olika riktningar för A+ och A- grupperna från baslinjemätningen till uppföljningsmätningen (försämring för A+ gruppen och förbättring för A- gruppen), var interaktionen mellan amyloidstatus och mättidpunkt inte statistiskt signifikant. Dock var huvudeffekten av mättidpunkt signifikant, vilket indikerar en försämring i memo-BNT-prestation från baslinjemätningen till uppföljningsmätningen för samplet som helhet. Sammantaget tyder dessa resultat på att memo-BNT inte är känsligt för tidig AS mätt med amyloidstatus. Anmärkningsvärt är dock faktum att utbildning inte påverkade prestationen i memo-BNT och att den nära signifikanta skillnaden i utbildningsår mellan A+ och A- gruppen därigenom, i strikt mening, inte utgör en störfaktor (eng. confound) i analysen. Dock uppstår en fråga kring samplets representativitet, vilket kommer diskuteras senare i avhandlingen.

Resultaten för de intentionella minnestesten, LM-I och L-II, var något annorlunda jämfört med memo-BNT resultaten. I bägge test observerades en signifikant interaktionseffekt mellan amyloidstatus och mättidpunkt, där prestationen för A+ gruppen

försämrades, medan prestationen för A- gruppen förbättrades från baslinjemätningen till uppföljningsmätningen. Det visade sig även att utbildning hade en signifikant huvudeffekt på både LM-I och LM-II. Sammantaget indikerar dessa resultat att LM-I och LM-II är de bäst lämpade testen, av alla tre inkluderade minnestest, för att upptäcka amyloid-relaterad försämring, även om utbildning som en möjlig störfaktor måste beaktas.

Fastän memo-BNT har visat sig vara ett känsligt och specifikt test för tidig AS, finner resultaten från denna studie inga stöd för att testet skulle vara känsligt för pre-AS. Detta kan bero på ett flertal faktorer. Memo-BNT kan till exempel vara för enkelt i ett tidigt stadium av sjukdomen. Överlag kan man se en stor variation i incidentella minnestest och deras uppbyggnad, samt hur krävande de är. Det kan till exempel vara lättare att komma ihåg en berättelse jämfört med slumpvis utvalda ord, eller lättare att komma ihåg visuellt presenterat stimuli jämfört med verbalt presenterat stimuli. På grund av den stora variationen mellan olika incidentella minnestest, vore det ytterst viktigt att hitta en gemensam nämnare mellan testen, för att klargöra kopplingen mellan incidentellt minne och amyloidstatus.

Vidare kan den binära uppdelning av amyloidstatus som negativ och positiv vara en för allt för grov och ospecifik uppdelning. Levin m.fl. (2021) har, på basen av PiB-PET resultat, föreslagit att estimerade amyloid steg-modeller istället kunde vara känsligare för att tidigt notera amyloidackumulering. Detta innebär alltså att ett perspektiv på amyloidstatus som en kontinuerligt variabel vore att föredra framför en binär variabel. I denna studie skulle det till exempel ha kunnat vara så att A+ individerna egentligen hade relativt låga nivåer av A $\beta$ , men med knapp marginal ändå överskred gränsvärdet för att klassificerades som A+. Detta skulle kunna leda till en bättre prestation på memo-BNT, jämfört med vad som kunde förväntas ifall de hade haft högre A $\beta$ -nivå.

Värt att notera är att hela samplets prestation på memo-BNT försämrades över tid, vilket det inte gjorde i LM-I och LM-II. Amyloidstatus verkade påverka både mängden och riktningen på förändringen i LM-I och LM-II över tid. Resultatet som visade att A+ gruppens prestationen på både LM-I och LM-II försämrades signifikant från baslinjemätningen till uppföljningsmätningen, är i linje med tidigare studier som visat att WMS-R logiskt minne är känsligt för subtila förändringar i den tidiga demens-processen (Dunn m.fl., 2002; Li m.fl., 2006). Dessutom har Clark m.fl. (2016) presenterat resultat som indikerar att en större mängd A $\beta$ -börda är kopplat till en ökad takt av försämring i prestationen på fördröjd återkallning (mätt med bland annat WMS-R LM-II) hos äldre friska personer. Dock hittades inte samma resultat för prestationen på inläring (mätt med bland annat WMS-R LM-I), vilket skiljer sig från resultaten i denna nuvarande studie.



Eftersom utbildning påverkade prestationerna i LM-I och LM-II i större utsträckning än prestationen i memo-BNT, kan det hypotetiseras att minnesstrategier kan användas i större utsträckning i intentionella test, eftersom personen försöker memorera informationen och därigenom konsolidera informationen noggrannare. Det verkar som att minnesstrategier inte kontaminerar incidentella test i lika stor utsträckning som intentionella test, vilket betyder att incidentella test kan ge en tydligare bild av en persons egentliga förmåga att koda in EM-spår i vardagligt liv utan att explicit egentligen försöka göra det. Vid screening av pre-AS borde därför utbildning beaktas vid valet av minnestest.

Inkluderingen av utbildning i analyserna och hur den kan ha påverkar prestationen på memo-BNT, LM-I och LM-II vid baslinje- och uppföljningstillfället, motiveras med dess kopplingen till kognitiv reserv, vilken i sin tur är nära kopplad till kognitiv prestation. Det verkar som att individer med högre utbildning, yrkesnivå och IQ, löper lägre risk att utveckla demens, AS och vaskulär demens (Lee m.fl., 2021). Detta förklaras av kognitiv reserv, vilken syftar till en högre tolerans mot åldersrelaterade förändringar och sjukdomar kopplade till hjärnpatologi, med sen utveckling av kliniska demenssymptom (Kempainen m.fl., 2008). Resultaten från en metaanalys av Meng & D'Arcy m.fl. (2012) visar för det första att högre utbildningsnivå är associerat med både lägre prevalens och incidens av demens (AS, vaskulär demens och ospecificerad demens). För det andra verkar det som att högre utbildning leder till bättre prestation på kognitiva mått vid initial utredning och för det tredje verkar högre utbildning leda till snabbare försämring i kognitiva mått då de kliniska symptomen väl har uppkommit. Förklaringen till den snabbare kognitiva försämringen hos de med hög utbildning, baseras på hypotesen att individer med initialt högre kognitiv reserv även har mera patologiska försämringar i hjärnan i det pre-kliniska symptomstadiet. Då symptomen uppkommer har alltså den patologiska hjärnprocessen fortskridit längre hos de med hög kognitiv reserv, jämfört med de som har lägre kognitiv reserv, och därför sker försämringen i kognitiv prestation allt snabbare. I den nuvarande studien kan den varierande utbildningsnivån, och därigenom kognitiva reserven, mellan grupperna ha påverkat resultaten. A+ deltagarnas högre utbildning i jämförelse med A- deltagarna var någorlunda oväntat, baserat på den redan nämnda kopplingen mellan utbildning och risk för demens. Ifall grupperna hade varit matchade på utbildning, kunde resultaten således ha sett annorlunda ut.

I analysen av bakgrundsvariabler framkom det att det fanns en signifikant skillnad i APOE $\epsilon$ 4-genotyp mellan grupperna, där A+ gruppen hade fler deltagare med APOE $\epsilon$ 4-genotyp. Detta resultat var någorlunda förväntat eftersom tidigare forskning har kopplat samman APOE $\epsilon$ 4-genotyp med ökad mängd ackumulerad amyloid för både kognitivt

normalfungerande personer och patienter med MCI eller AS (Li m.fl., 2017; Rowe m.fl., 2007).

Även om resultaten från denna studie tyder på att memo-BNT inte är ett känsligt mått för tidig AS mätt genom amyloidstatus, kunde den prediktiva potentialen av testet istället undersökas vidare. Det vore till exempel möjligt att utföra en prospektiv studie med en grupp av individer som alla initialt är A-, men där vissa individer sedan konverterar till A+. Detta skulle möjliggöra en jämförelse av resultaten vid baslinjemätningen mellan individerna, för att utreda huruvida memo-BNT, eller någon annan variabel, kan ha en prediktiv förmåga beträffande konvertering från A- till A+.

Slutligen kan man se att ett brett spektrum av faktorer är kopplade till AS och måste beaktas, och eventuellt kombinerade i ett mer flerfacetterat angreppssätt, för att hitta den mest effektiva, billiga och minst invasiva metoden för screening av pre-AD. Ashford m.fl. (2020) har till exempel utfört en systematisk litteraturoversikt med syfte att ge en överblick av redan befintliga utvecklade och validerade A $\beta$ -prediktionsmodeller, vilka inkluderat minimalt invasiva och kostnadseffektiva prediktorer. Litteraturoversikten undersökte modellernas metodologiska kvalitet och möjliga faktorer som predicerar amyloidstatus. Resultaten indikerade att ett tillägg av kognitiva och funktionella mått vid baslinjemätningen, till befintliga basmodeller som redan inkluderar demografiska data och information om APOE $\epsilon$ 4-genotyp, förbättrar möjligheten att predicera amyloidstatus både vid baslinjemätning och uppföljningsmätning. De kognitiva måtten verkade även vara bättre på att predicera nivå av A $\beta$ , i takt med att den kognitiva försämringen och den underliggande hjärnpatologin ökade. Slutligen påvisade resultaten att longitudinella mått var mer prediktiva än enbart baslinjemått. Sammanfattat kan man se att det är ytterst svårt att hitta ett envägssamband i identifieringen av pre-AS. Studierna inom detta område använder ofta olika angreppssätt och inkluderar deltagare som befinner sig på olika stadier i AS-processen, vilket vidare komplicerar sökandet efter ett effektivt och enkelt sätt att identifiera pre-AS. Dessutom varierar demografiska variabler, så som utbildning, ålder och kön, mellan individer, vilket vidare försvårar identifikationen.

I författarens vetenskap är detta den första studie som undersökt kopplingen mellan incidentellt minne, mätt med memo-BNT, och PiB-PET-analyserad amyloidstatus, hos friska äldre personer. Studien har ett flertal styrkor och begränsningar. En styrka i studien är dess användning av PiB-PET-analys, som är ett nytt och avancerat sätt att mäta in vivo ackumulering av amyloidplack i hjärnan. Eftersom metoden är dyr och invasiv, är den relativt ovanlig i longitudinella studier. Vidare kan studiens sampelstorlek betraktas som relativt liten

och därigenom vara en begränsning. En liten sampelstorlek leder även till sämre statistisk styrka i de statistiska analyserna, vilket måste beaktas i tolkningen av resultaten. För högre statistisk styrka, borde sampelstorleken ha varit större. Dock är det relativt ovanligt att studier som använder sig av PiB-PET inkluderar stora sampel, vilket betyder att samplet i denna studie rent proportionellt var acceptabelt. Även det faktum att denna studie har en longitudinell design kan ses som en styrka, eftersom andra studier som undersökt till exempel kognitiv prestation och A $\beta$  ofta är kortare än fem år. Dock är det viktigt att poängtera att samplets medelålder vid baslinjemätningen var relativt lågt, rent geriatriskt sett, och att tiden för uppföljning var ganska kort, vilket betyder att eventuella tydliga degenerativa effekter inte hunnit uppstå under tiden. Slutligen kan faktum att A+ gruppen hade högre utbildning än A- gruppen ses som en relativt oförväntad begränsning. Överlag har sampel av AS-patienter systematiskt påvisats ha lägre utbildning än sampel av friska kontroller, vilket gör att representativiteten av det nuvarande samplet kan ifrågasättas. Vidare studier med större sampelstorlekar behövs för att klargöra ifall resultaten från denna studie är robusta och replikerbara.

Framtida forskning borde fokusera på att inkludera en större mängd longitudinella studier med större sampelstorlekar. Inkorporeringen av amyloidstatus som en kontinuerlig variabel, istället för en binär variabel, borde beaktas eftersom detta kan bidra till en mer specifik bild av koppling mellan amyloidstatus och kognitiv prestation. Vidare vore det av största intresse att utreda prestation på memo-BNT hos de personer som konverterat från A- till A+, för att utforska ifall memo-BNT kunde vara ett prediktivt mått beträffande tidiga signaler på AS.

Beträffande kliniska implikationer tyder resultaten från denna studie på att användningen av memo-BNT har ett begränsat värde i kontexten av att utreda pre-AS. Dock har memo-BNT visat sig vara ett bra mått i differentieringen mellan normalt åldrande och AS, vilket testet i fortsättningen kan användas för. Eftersom denna studie är den enda som undersökt memo-BNT i kontexten av incidentellt minne och amyloidstatus, behövs ytterligare forskning för att fullständigt kunna evaluera den kliniska användbarheten av memo-BNT i screening av pre-AS.

### **Sammanfattning**

Resultaten från denna fem år långa longitudinella studie tyder på att amyloidstatus (A+ versus A-) inte är kopplat till prestation på ett incidentellt minnesmått (memo-BNT) hos äldre personer. Dock tyder resultaten på att amyloidstatus påverkar prestationen i WMS-R logiskt minne, vilket indikerar att dessa test kan vara känsliga för tidig AS mätt genom

amyloidstatus. Utbildning verkade påverka prestationen i LM-I och LM-II i större utsträckning än memo-BNT, vilket tyder på att incidentella test kan vara mindre kontaminerade av utbildning, jämfört med intentionella test. Vidare kan andra bakgrundsvariabler, så som APOE $\epsilon$ 4-genotyp och kognitiv reserv, påverka identifikation av pre-AS. Framtida forskning borde fokusera på att inkludera längre longitudinella studier med större sampel och utreda huruvida memo-BNT kan vara ett prediktivt mått på tidig AS, för de individer som konverterar från A- till A+.

## References

- Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., Mathis, C. A., Tsopelas, N. D., Ziolko, S. K., James, J. A., Snitz, B. E., Houck, P. R., Bi, W., Cohen, A. D., Lopresti, B. J., DeKosky, S. T., Halligan, E. M., & Klunk, W. E. (2008). Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Archives of neurology*, 65(11), 1509–1517. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.11.1509>
- Alzheimer's Association. (2021). *2021 Alzheimer's Disease Facts and Figures*. Alzheimers Dement 2021, 17(3). <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>
- Aromaa, A., & Koskinen, S. (2004). *Health and Functional Capacity in Finland: Baseline Results of the Health2000 Health Examination Survey* (online, publication B, 12). National Public Health institute, Helsinki. <http://julkari.fi/handle/10024/78534>
- Ashford, M. T., Veitch, D. P., Neuhaus, J., Nosheny, R. L., Tosun, D., & Weiner, M. W. (2021). The search for a convenient procedure to detect one of the earliest signs of Alzheimer's disease: A systematic review of the prediction of brain amyloid status. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 17(5), 866–887. <https://doi.org/10.1002/alz.12253>
- Baker, J. E., Lim, Y. Y., Pietrzak, R. H., Hassenstab, J., Snyder, P. J., Masters, C. L., & Maruff, P. (2016). Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid- $\beta$ : A meta-analysis. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 6, 108–121. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.09.002>
- Budson, A. E. & Solomon, P. R. (2011). *Memory loss: A practical guide for clinicians (1<sup>st</sup> edition)*. Saunders.
- Butler, M., Retzlaff, P., & Vanderploeg, R. (1991). Neuropsychological test usage. *Professional Psychology: Research and Practice*, 22(6), 510–512. <https://doi.org/10.1037/0735-7028.22.6.510>

- Clifford, J. (2012). An Operational Approach to National Institute on Ageing-Alzheimer's Association Criteria for Preclinical Alzheimer Disease [figure]. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Preclinical-stages-1-to-3-of-Alzheimer-disease-AD-indicated-by-the-yellow-highlighted\\_fig4\\_223969844](https://www.researchgate.net/figure/Preclinical-stages-1-to-3-of-Alzheimer-disease-AD-indicated-by-the-yellow-highlighted_fig4_223969844)
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyck-aerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., ... Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*, *12*(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Duke, H. S., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., & Nation, D. A. (2017). Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychology review*, *27*(4), 305–325. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9345-5>
- Dunn, J. C., Almeida, O. P., Barclay, L., Waterreus, A., & Flicker, L. (2002). Latent semantic analysis: a new method to measure prose recall. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*(1), 26–35. <https://doi.org/10.1076/jcen.24.1.26.965>
- Ekblad, L. L., Toppala, S., Lotjonen, J., Karrasch, M., Johansson, J., Helin, S., & Rinne, J. O. (2018). Midlife insulin resistance and late-life cognition, brain amyloid accumulation, and cerebrovascular lesions. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(7), 613. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.2651>
- Grönholm-Nyman, P., Rinne, J.O., & Laine, M. (2010). Learning and forgetting new names and objects in MCI and AD. *Neuropsychologia*, *48*(4), 1079–1088. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009>
- Hamley I. W. (2012). The amyloid beta peptide: a chemist's perspective. Role in Alzheimer's and fibrillization. *Chemical reviews*, *112*(10), 5147–5192. <https://doi.org/10.1021/cr3000994>

- Hanseeuw, B. J., Betensky, R. A., Jacobs, H. I. L., Schultz, A. P., Sepulcre, J., Becker, J. A., Cosio, D. M. O., Farrell, M., Quiroz, Y. T., Mormino, E. C., Buckley, R. F., Papp, K. V., Amariglio, R. A., Dewachter, I., Ivanoiu, A., Huijbers, W., Hedden, T., Marshall, G. A., Chhatwal, J. P., ... Johnson, K. (2019). Association of Amyloid and Tau with Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal Study. *JAMA Neurology*, 76(8), 915–924. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1424>
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Beckett, L. A., Albert, M. S., Pilgrim, D. M., Chown, M. J., Funkenstein, H. H., & Evans, D. A. (1995). Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*, 273(17), 1354–1359.
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80(14), 1341–1348. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828ab35d>
- Jack, C. R. Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Jack, C. R. Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C., & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, 12(2), 207–16. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Tijms, B. M., Fagan, A. M., Hansson, O., Klunk, W. E., van der Flier, W. M., Villemagne, V. L., Frisoni, G. B., Fleisher, A. S., Lleó, A., Mintun, M. A., Wallin, A., Engelborghs, S., Na, D. L., Chételat, G., Molinuevo, J. L., Landau, S. M., Mattsson, N., Kornhuber, J., ... Zetterberg, H. (2018). Association of Cerebral Amyloid- $\beta$  Aggregation with Cognitive Functioning in Persons Without Dementia. *JAMA psychiatry*, 75(1), 84–95. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3391>

- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). *Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Karrasch, M., Myllyniemi, A., Latvasalo, L., Söderholm, C., Ellfolk, U., & Laine, M. (2010). The diagnostic accuracy of an incidental memory modification of the Boston Naming Test (Memo-BNT) in differentiating between normal aging and mild Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, *24*(8), 1355–1364.  
<https://doi.org/10.1080/13854046.2010.521982>
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Karrasch, M., Någren, K., Savisto, N., Oikonen, V., Viitanen, M., Parkkola, R., & Rinne, J. O. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, *63*(1), 112–118.  
<https://doi.org/10.1002/ana.21212>
- Kinahan, P. E., & Fletcher, J. W. (2010). PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR*, *31*(6), 496–505. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2010.10.001>
- Klunk, W. E, Engler, H., Nordberg, Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G-f., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C. A., & Långström, B. (2004). Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, *55*(3), 306–319.  
<https://doi.org/10.1002/ana.20009>



- Knopman, D. S., Lundt, E. S., Therneau, T. M., Vemuri, P., Lowe, V. J., Kantarci, K., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Boeve, B. F., Jones, D. T., Graff-Radford, J., Albertson, S. M., Schwarz, C. G., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2019). Entorhinal cortex tau, amyloid- $\beta$ , cortical thickness and memory performance in non-demented subjects. *Brain : a journal of neurology*, *142*(4), 1148–1160. <https://doi.org/10.1093/brain/awz025>
- Koivunen, J., Verkkoniemi, A., Aalto, S., Paetau, A., Ahonen, J. P., Viitanen, M., Någren, K., Rokka, J., Haaparanta, M., Kalimo, H., & Rinne, J. O. (2008). PET amyloid ligand [11C] PIB uptake shows predominantly striatal increase in variant Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, *131*(7), 1845–1853. <https://doi.org/10.1093/brain/awn107>
- Kontaxopoulou, D., Berati, I., Fragkiadaki, S., Pavlou, D., Andronas, N., Yannis, G., Economou, A., & Papanicolaou, A. (2018). Exploring the Profile of Incidental Memory in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *65*(2), 617–628. <https://doi.org/10.3233/JAD-180328>
- Laine, M., Koivuselkä-Sallinen, P., Hänninen, R., & Niemi, J. (1997). *Bostonin nimentätesti. Suomenkielinen versio*. [Boston Naming Test. Finnish version]. Helsinki: Psykologien kustannus Oy.
- Lee, M., Hughes, T. M., George, K. M., Griswold, M. E., Sedaghat, S., Simino, J., & Lutsey, P. L. (2021). Education and Cardiovascular Health as Effect Modifiers of APOE  $\epsilon$ 4 on Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, glab299. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab299>
- Levin, F., Jelistratova, I., Betthausen, T.J., Okonkwo, O., Johnson, C. S., Teipel, J. S., & Grothe, J. M. (2021). In vivo staging of regional amyloid progression in healthy middle-aged to older people at risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, *13*, 178. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00918-0>

- Li, M., Ng, T. P., Kua, E. H., Ko, & S. M. (2006). Brief informant screening test for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(5-6), 392–402. <https://doi.org/10.1159/000092808>
- Li, C., Loewenstein, D. A., Duara, R., Cabrerizo, M., Barker, W., Adjouadi, M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2017). The Relationship of Brain Amyloid Load and APOE Status to Regional Cortical Thinning and Cognition in the ADNI Cohort. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 59(4), 1269–1282. <https://doi.org/10.3233/JAD-170286>
- Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., & Huang, Y. (2006). Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(15), 5644–5651. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600549103>
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PloS one*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038268>
- Mielke, M. M., Machulda, M. M., Hagen, C. E., Christianson, T. J., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Vemuri, P., Lowe, V. J., Kremers, W. K., Jack, C. R., Jr, & Petersen, R. C. (2016). Influence of amyloid and APOE on cognitive performance in a late middle-aged cohort. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.09.010>
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in cognitive sciences*, 16(5), 292–305. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.005>
- Panza, F., Lozupone, M., Logroscino, G., & Imbimbo, B. P. (2019). A critical appraisal of amyloid- $\beta$ -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*, 15(2), 73–88. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0116-6>

- Parra, M., Pattan, V., Wong, D., Beaglehole, A., Lonie, J., Wan, H., Honey, G., Hall, J., Whalley, H., & Lawrie, S. (2013). Medial temporal lobe function during emotional memory in early Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy ageing: An fMRI study. *BMC Psychiatry*, *13*, 76. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-76>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International psychogeriatrics*, *9*, 65–69. <https://doi.org/10.1017/s1041610297004717>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, *56*(3), 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Rabin, L. A., Paré, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., & Santulli, R. B. (2009). Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, *16*(3), 357–376. <https://doi.org/10.1080/13825580902825220>
- Rizzolo, L., Narbutas, J., Van Egroo, M., Chylinski, D., Besson, G., Baillet, M., Ali Bahri, M., Salmon, E., Maquet, P., Vandewalle, G., Bastin, C., & Collette, F. (2021). Relationship between brain AD biomarkers and episodic memory performance in healthy aging. *Brain and Cognition*, *148*. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2020.105680>
- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., Cowie, T. F., Dickinson, K. L., Maruff, P., Darby, D., Smith, C., Woodward, M., Merory, J., Tochon-Danguy, H., O'Keefe, G., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Masters, C. L., & Villemagne, V. L. (2007). Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, *68*(20), 1718–1725. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000261919.22630.ea>

- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Squarzoni, P., Faria, D. P., Yassuda, M. S., Porto, F., Coutinho, A. M., Costa, N., Nitrini, R., Forlenza, O. V., Duran, F., Brucki, S., Buchpiguel, C. A., & Busatto, G. F. (2020). Relationship Between PET-Assessed Amyloid Burden and Visual and Verbal Episodic Memory Performance in Elderly Subjects. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 78(1), 229–244. <https://doi.org/10.3233/JAD-200758>
- Sullivan, K. A., & Bowden, S. C. (1997). Which tests do Neuropsychologists use? *Journal of Clinical Psychology*, 53(7), 657–661. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4679\(199711\)53:7<657::aid-jclp3>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4679(199711)53:7<657::aid-jclp3>3.0.co;2-f)
- Sullivan, K. (2005). Alternate forms of prose passages for the assessment of auditory-verbal memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(6), 745–753. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.04.006>
- Therriault, J., Benedet, A. L., Pascoal, T. A., Mathotaarachchi, S., Savard, M., Chamoun, M., Thomas, E., Kang, M. S., Lussier, F., Tissot, C., Soucy, J-P., Massarwen, G. V., Rej, S., Saha-Chaudhuri, P., Poirier, J., Gauthier, S., & Rosa-Neto, P. (2020). APOE $\epsilon$ 4 potentiates the relationship between amyloid- $\beta$  and tau pathologies. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0688-6>
- Tort-Merino, A., Valech, N., Peñaloza, C., Grönholm-Nyman, P., León, M., Olives, J., Estanga, A., Ecay-Torres, M., Fortea, J., Martínez-Lage, P., Molinuevo, J. L., Laine, M., Rodríguez-Fornells, A., & Rami, L. (2017). Early Detection of Learning Difficulties when Confronted with Novel Information in Preclinical Alzheimer's Disease Stage 1. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(3), 855–870. <https://doi.org/10.3233/JAD-161173>

- Tromp, D., Dufour, A., Lithfous, S., Pebayle, T., & Després, O. (2015). Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Review, 24*, 232–262.  
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.08.006>
- Villemagne, V. L., Pike, K. E., Chételat, G., Ellis, K. A., Mulligan, R. S., Bourgeat, P., Ackermann, U., Jones, G., Szoëke, C., Salvado, O., Martins, R., O'Keefe, G., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Ames, D., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2011). Longitudinal assessment of A $\beta$  and cognition in aging and Alzheimer disease. *Annals of neurology, 69*(1), 181–192. <https://doi.org/10.1002/ana.22248>
- Vingerhoets, G., Vermeule, E., & Santens, P. (2005). Impaired intentional content learning but spared incidental retention of contextual information in non-demented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia, 43*(5), 675–681.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.09.003>
- Wechsler, D. (1987). *Manual for the Wechsler Memory Scale – Revised*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- World Health Organization. (September 2021). *Dementia*.  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Xu, W., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., Zhao, Q. F., Li, J. Q., Wang, J., & Yu, J. T. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 86*(12), 1299–1306.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310548>
- Ying Lim, Y., Villemagne, V. L., Pietrzak, R. H., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., Snyder, P. J., Martins, R. N., Masters, C. L., Rowe, C. C., & Maruff, P. (2015). APOE  $\epsilon$ 4 moderates amyloid-related memory decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Ageing, 36*(3), 1239–1244.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.008>

## Appendix

**Table 1**

*The Complete Neuropsychological Test Battery Used in the CIRI-project at baseline and follow-up*

Test Name
The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)
<b>Mini Mental State Examination (MMSE)</b>
Trail Making Test A (TMT-A) and B (TMT-B)
Stroop
S-fluence
<b>Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R); Logical Memory I &amp; II, Visual Memory I &amp; II</b>
Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R); Block Design, Coding, Similarities and Digit Span
Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)
<b>Boston Naming Test (BNT)</b>
<b>The incidental Memory Modification of the Boston Naming Test (Memo-BNT)</b>
Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Update (RBANS)
Index Scores
Alzheimer's Prevention Initiative (API) Preclinical Composite Battery

*Note.* The bolded tests are included in the current study.

## PRESSMEDDELANDE

Amyloidstatus och incidentell minnesprestation hos friska äldre personer – en fem år lång uppföljningsstudie

Pro gradu-avhandling i psykologi

Fakulteten för humaniora, psykologi och teologi, Åbo Akademi

Resultaten från en pro gradu-avhandling i psykologi vid Åbo Akademi tyder på att amyloidstatus inte är kopplat till prestation på ett incidentellt minnestest hos äldre personer. Amyloidbörda är kopplat till Alzheimers sjukdom och personer kan klassificeras som endera amyloidpositiva eller amyloidnegativa beroende på mängden av proteinet amyloid- $\beta$  som ackumulerats i hjärnan, avbildat med hjälp av PiB-PET. Tidigare studier har enbart undersökt kopplingen mellan intentionella minnestest och amyloidstatus, vilket gör denna studie till den första av sitt slag. Avhandlingen undersökte ifall amyloidstatus och prestation på det incidentiella minnestestet memo-BNT var kopplat vid en baslinjemätning och 5 år senare. Utöver detta undersöktes även kopplingen mellan amyloidstatus och de väletablerade intentionella minnestesten, WMS-R logiskt minne I och II. Samplet bestod av totalt 36 friska äldre personer, vilka var i medeltal 70 år gamla vid baslinjemätningen. Utbildningsnivå hade en nära signifikant skillnad mellan grupperna och därför analyserades även utbildningens effekt på prestationerna. Resultaten visade att prestationen i memo-BNT försämrades över tid, men att amyloidstatus inte påverkade denna försämring. Istället verkade prestationen på WMS-R logiskt minne I och II påverkas av amyloidstatus och testen kan därför eventuellt vara känsliga för tidig Alzheimers sjukdom. Utbildning verkar påverka prestationen på logiskt minne I och II, men inte på memo-BNT. Faktorer som eventuellt kan förklara avsaknaden av effekt på memo-BNT-prestationen är den begränsade sampelstorleken i studien och att testet kan vara för enkelt i ett väldigt tidigt stadium av sjukdomen.

Avhandlingen utfördes av Mia Österback under handledning av Mira Karrasch PsD.

Ytterligare information fås av: Mia Österback

Tel. 044-3202021

Email: mia.osterback@abo.fi