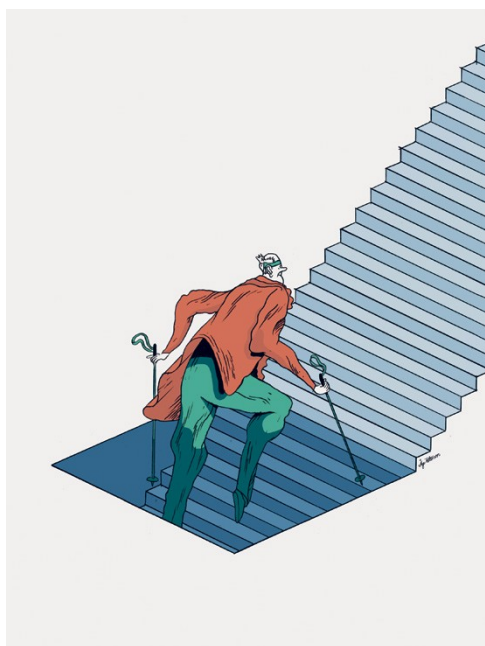


Vidunderpillen



ILLUSTRASJON Åge Peterson

Fysisk aktivitet anbefales ofte for eldre, men det er usikkert hvilke effekter treningen har. Artikkelen sammenfatter et utvalg studier av fysisk aktivitet, hjernens aldring og demens.

TEKST

Kolbjørn Brønnick

PUBLISERT 3. januar 2017

Den norske befolkningen blir gradvis eldre. Andelen mennesker som er over 80 år, vil ifølge Statistisk sentralbyrå (SSB) trolig stige fra 4 % i 2014 til omtrent 10 % i 2060 (Tønnessen & Syse, 2014). Aldring er assosiert med markert forhøyet risiko for mange former for somatisk sykdom og er den største risikofaktoren for demens (Prince et al., 2013), definert som ervervet, varig og fremadskridende hjernesykdom som medfører kognitiv svikt og sviktende funksjonsevne i dagliglivet (*ICD-10: psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser: kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer*, 1999). Det finnes ikke systematiserte oppdaterte empiriske data om forekomsten av demens i Norge, men forekomsten i Vest-Europa er ca. 1,6 % for aldersgruppen 60–64 år og stiger til ca. 21,7 % for dem mellom 85 og 89 år og 43,1 % for dem over 90 (Prince et al., 2013). En relativ økning i andelen mennesker over 80 år, som estimert av SSB, vil med andre ord trolig føre til vesentlig økt forekomst av demens. Dette er et folkehelseproblem av stor betydning, siden demens medfører høye samfunnskostnader og redusert livskvalitet for pasienter og pårørende (Winblad et al., 2016).

Demens utvikles vanligvis snikende og gradvis, og den vanligste årsaken til demens er Alzheimers sykdom, som står for ca. 60 % av alle demenstilfeller (Kalaria et al., 2008). Oftest har pasienter hatt milde kognitive problemer før demens blir diagnostisert, men uten markant svikt i dagliglivets fungering, og derfor lar ikke diagnosen demens seg stille i denne fasen. Imidlertid brukes gjerne betegnelsen «mild cognitive impairment» (MCI) om en tilstand der pasientens kognisjon er svekket slik at den ligger vesentlig under forventet nivå ut fra utdanningsnivå og alder (Gauthier et al., 2006). Dette betraktes som en risikofaktor for demens, men mange som har MCI, utvikler ikke en demenstilstand. Normal aldring er dessuten i seg selv assosiert med fremadskridende nevrokognitiv svekkelse, allerede fra man er i 20-årene (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Spesielt stor svekkelse ser man for prosesseringshastighet og for kognitive variabler der prosesseringshastighet influerer (Salthouse, 2010). Imidlertid ser man at «krystallisert intelligens», kunnskap og vokabular utvikles positivt gjennom livsløpet – i alle fall til 60-årene (Salthouse, 2010). Den funksjonelle betydningen av dette lar seg ikke enkelt fastslå fordi den vil påvirkes av en rekke faktorer, men for fleksibel tilpasning til nye kognitive utfordringer er det vist at eksekutive funksjoner har stor betydning for funksjonsnivå (Royall, Palmer, Chiodo, & Polk, 2004), også for «normal» aldring.

Demens er pr. definisjon forårsaket av hjerneorganiske forandringer som har vært betraktet som irreversible, og kognitive endringer som betraktes som del av normal aldring, har også klare hjerneorganiske korrelater. Medikamentell behandling kan ha en symptomdempende effekt og forsinke demensutviklingens symptomatiske forløp noe, men det finnes ingen effektiv sykdomsmodifiserende behandling. Det er derfor stort behov for tiltak som kan forebygge demens, og dessuten også for tiltak som kan moderere aldersrelatert kognitiv svekkelse. Fysisk aktivitet og fysisk trening har blitt foreslått som slike tiltak, og dette har et rasjonale som hviler på kunnskap om hvordan fysisk aktivitet påvirker grunnleggende nevrobiologiske mekanismer, samt systemiske effekter som påvirker sentralnervesystemet. I tillegg kan fysisk aktivitet påvirke via mekanismer som opererer på flere nivåer, som mestringsstro, læring og via sosiale mekanismer.

I denne artikkelen beskrives biologiske effekter av fysisk aktivitet og trening på hjernen og hjernens aldring samt på demensrelaterte prosesser. Videre presenteres oversikter over epidemiologisk forskning, forløpsstudier og til slutt randomiserte, kontrollerte studier. Ambisjonen er ikke å gjennomføre en systematisk litteraturgjennomgang av den primære forskningslitteraturen, men å presentere hovedlinjene for kunnskapsstatus innen dette feltet, hovedsakelig basert på presentasjon av de siste systematiske metaanalysene og systematiske litteraturgjennomganger som er blitt publisert i den fagfelleverderte litteraturen. I denne artikkelen skilles det ikke skarpt mellom fysisk aktivitet og fysisk trening. Fysisk aktivitet kan defineres som enhver kroppslig bevegelse som medfører økt energiforbruk, mens fysisk trening i tillegg er planlagt, strukturert og repetert og har et mål om forbedret fysisk form eller forbedrede fysiske ferdigheter (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985). Den korrekte terminologien vil brukes når konkrete studier beskrives.

Den aldrende hjernen

Hjernen forandrer seg dynamisk gjennom livsløpet, men med betydelig variasjon fra person til person. Utvikling av nevrokognisjon kan betraktes som et sett av potensialer for ulike utviklingsbaner som påvirkes av genetiske forhold og en rekke miljøfaktorer som til sammen danner betydelige muligheter for påvirkning, men der graden av påvirkbarhet varierer mellom individer (Lindenberger, 2014). På gruppenivå finner vi likevel en rekke felles utviklingstrekk når det gjelder hjernens struktur, nevrokjemi, blodforsyning og metabolisme (Lindenberger, 2014). Disse endringene henger sammen med endringer i nevrokognisjon. Skillet mellom hjerneorganiske endringer som man ser hos demente vs. ikke-demente, er ikke skarpt. Demens kan forårsakes av proteinopatier, som ved Alzheimers sykdom, der det patofysiologiske substratet er amyloide plakker og nevrofibrillære tangles (Dubois et al., 2007), og Parkinsons sykdom og demens med Lewy-legemer, der det patofysiologiske substratet er Lewy-legemer (Burn, 2006). Med «proteinopatier» menes at degenerasjonen av nerveceller er relatert til sykdomsprosesser som involverer unormal nedbrytning av cellenes strukturelle byggestener, proteiner, eller til opphopning av relaterte avfallsstoffer som på ulike måter fører til cellulær dysfunksjon eller celledød.

**«Demens utvikles vanligvis
snikende og gradvis, og den
vanligste årsaken til demens er
Alzheimers sykdom, som står
for ca. 60 % av alle
demenstilfeller»**

Videre kan demens skyldes patologi som involverer hjernens blodforsyning. Dette kan være såkalte mikrovaskulære forandringer i hjernens tynneste blodårer eller større infarkter eller blødninger. Imidlertid kan individer uten MCI eller demens ha en rekke vaskulære forandringer, samt amyloide plakker, nevrofibrillære tangles og/eller Lewy-legemer i hjernen. Det er altså ikke et en-til-en-forhold mellom observerbar hjernepatologi og mentale endringer. Konseptet «cognitive reserve» anvendes gjerne for delvis å forklare slike fenomener (Stern, 2009), men mange hjernestrukturer viser intakt fungering til tross for patologi og celledød. Et eksempel er den noradrenerge kjernen locus coeruleus, der opptil 80 % av nevronene kan gå tapt før det vises funksjonelle effekter.

Hjerneorganiske effekter

Fysisk trening og aktivitet har systemiske effekter på kroppen i en grad som gjør at beskrivelsen «polypill» har blitt brukt (Fiuza-Luces, Garatachea, Berger, & Lucia, 2013). Det overordnede rasjonalet hviler på antakelsen om at mennesket gjennom evolusjon er tilpasset å være fysisk aktivt, og at inaktivitet fører til ulike skader, spesielt når dette kombineres med fri tilgang på energirik mat (Fiuza-Luces et al., 2013).

Det foreligger en stor forskningslitteratur som omhandler hvordan fysisk aktivitet kan påvirke hjernen, og den metodologiske spennvidden er stor – fra dyreforskning og in vitro-studier på molekylærnivå til forskning på mennesker med en lang rekke teknikker. Følgende hovedvirkningsmekanismer peker seg ut: 1) kardiovaskulære mekanismer, 2) metabolske mekanismer, 3) nevrogenese og synaptogenese, 4) effekter på neurotransmittorer og 5) neuroimmunologiske mekanismer. Disse vil kort beskrives under.

Kardiovaskulære mekanismer

Ved fysisk aktivitet påvirkes en rekke systemiske forhold, der de kardiovaskulære endringer er blant de mest uttalte. Ved regelmessig fysisk trening reduseres sannsynligheten for kardiovaskulær sykdom og mortalitet (Kodama et al., 2009), hypertensjon, hjerneslag og metabolsk syndrom (Lee et al., 2012). Flere av disse er kjente risikofaktorer for demens. Det er flere virkningsmekanismer, som for eksempel forbedret endotelfunksjon (blodårenes evne til å fleksibelt utvide seg og trekke seg sammen) og forbedret autonom regulering av blodforsyningen med økt hjerteratevariabilitet og økt barorefleksfunksjon (nevral kontroll av åreveggenes muskulatur basert på registrering av blodtrykk) (Fiuza-Luces et al., 2013). Endotelfunksjon er av kritisk betydning for hjernens regulering av egen blodgjennomstrømming relatert til metabolske krav, og slik sett indirekte assosiert med kognitiv fungering (Bolduc, Thorin-Trescases, & Thorin, 2013) siden kognitive funksjoner er assosiert med selektiv aktivering av nevralt nettverk, som medfører økt metabolisme.

Hjernens nett av blodårer er ikke statisk. Det kan dannes nye årenett (angiogenese), for eksempel ved skader, men også som følge av påvirkning for eksempel fra fysisk aktivitet. Dette reguleres av biokjemiske mekanismer, der de såkalte vekstfaktorer er sentrale. Eksempler på dette er vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), fibroblast vekstfaktor og angiopoietiner (Lange-Asschenfeldt & Kojda, 2008). VEGF frigjøres ved fysisk aktivitet. Dette er et svært aktivt forskningsfelt, der en av de sentrale mekanismene ser ut til å involvere signalsubstanser som frigis fra den tverrstripete skjelettmuskulaturen ved aktivitet, kalt myokiner (Fiuza-Luces et al., 2013).

Kardiovaskulære mekanismer som lar seg påvirke av fysisk aktivitet, er også foreslått å ha en preventiv og sykdomsmodifiserende effekt for Alzheimers sykdom (Lange-Asschenfeldt & Kojda, 2008) siden vaskulære risikofaktorer også er risikofaktorer for Alzheimers.

Metabolske mekanismer

Hjernen er det organet som har høyest energiforbruk når kroppen ellers er i hvile, og metabolske prosesser kan påvirke kognitiv fungering. Et slående eksempel på dette er at kosttilskuddet kreatinmonohydrat har positive effekter på kognisjon, spesielt eksekutive funksjoner, når det blir gitt til vegetarianere som ikke får tilført kreatin gjennom kostholdet (Rae, Digney, McEwan, & Bates, 2003). Kreatin spiller først og

fremst en rolle når det kreves store energimengder over kort tidsrom. Det er også demonstrert at kreatinmonohydrat fungerer nevroprotektivt og kanskje kan ha en sykdomsmodifiserende effekt ved Parkinsons sykdom, amyotrof lateral sklerose og Huntingtons sykdom (Beal, 2011). Fysisk aktivitet kan påvirke hjernens energiomsetning gjennom flere mekanismer, der redusert insulinresistens og bedre regulering av blodsukker kanskje er den mest grunnleggende av systemisk art. Fysisk aktivitet kan også stimulere mitokondriefunksjonen. Mitokondriene blir gjerne kalt cellenes kraftverk og har en avgjørende betydning for nevroners energiomsetning, men også for økt synaptisk plastisitet som respons på trening (Marques-Aleixo, Oliveira, Moreira, Magalhaes, & Ascensao, 2012). Mitokondriedysfunksjon er også en sentral del av patogenesen ved nevrodegenerativ sykdom generelt (Marques-Aleixo et al., 2012). Dietrich og kollegaer viste at mus som fikk løpe i løpehjul i fire uker, fikk økt mitokondrietetthet og funksjon i hippocampus og striatum med assosiert økt energiomsetning (Dietrich, Andrews, & Horvath, 2008). Videre er det demonstrert at løpehjultrening kan dempe aldringsrelatert mitokondriedysfunksjon hos mus (Marques-Aleixo et al., 2012). Implikasjonen av dette er at fysisk aktivitet forbedrer hjernens energiomsetning. Mekanismene som er involvert, er svært komplekse og blir ikke ytterligere beskrevet her. Det er også kontroversielt hvorvidt mitokondriefunksjonen endres signifikant ved normal aldring. I tillegg til de nevnte mekanismene er det foreslått at fysisk trening kan påvirke hjernefunksjoner gjennom påvirkning på deler av nervecellenes støttevev, kalt astrocytter (Tsai, Chen, Calkins, Wu, & Kuo, 2016), som spiller en stor rolle i nevroners energiomsetning, men også dette er foreløpig uklart relatert til hjernens normale aldring og effekter av fysisk aktivitet.

Nevrogenese og synaptogenese

Ved normal aldring inntreffer tap av synapser samt atrofi og celledød i mange hjernestrukturer. Det rådende synet var lenge at tapte nevroner ikke kunne erstattes, men det er nå kjent at det foregår livslang nydannelse av nevroner (nevrogenese) i områder som striatum og hippocampus, og at en vekstfaktor kalt «brain-derived neurotropic factor» (BDNF) kan stimulere slik nevrogenese (Trivino-Paredes, Patten, Gil-Mohapel, & Christie, 2016). BDNF-nivåer responderer markant spesielt ved aerob fysisk trening (Szuhany, Bugatti, & Otto, 2015) og utgjør en sentral mekanisme for hvordan fysisk aktivitet kan påvirke hjernestruktur og kognisjon. Hippocampus spiller en avgjørende rolle for episodisk hukommelse, og striatum utgjør størstedelen av basalgangliene, som er involvert i reguleringen av motorikk, men også i læring og eksekutive kontrollfunksjoner.

**«Hjernen forandrer seg
dynamisk gjennom livsløpet,
men med betydelig variasjon fra
person til person»**

I tillegg til å stimulere nevrogenese påvirker BDNF nydannelse av synapser (synaptogenese) og nevralt plastisitet (Lu, Nagappan, Guan, Nathan, & Wren, 2013). Tap av synapsefunksjon er en av de mest sentrale mekanismene ved neurodegenerativ demens, men også ved normal aldring finner man for eksempel et 20 % synapsetap for dem over 60 vs. under 60 (Masliah, Mallory, Hansen, DeTeresa, & Terry, 1993). Det er vist at BDNF har klar effekt på langtidspotensiering i synapser og assosiert med dette har en positiv effekt på hukommelse, foreslått som en sentral virkningsmekanisme for å motvirke kognitiv svekkelse assosiert med aldring (Tapia-Arancibia, Aliaga, Silhol, & Arancibia, 2008). I likhet med VEGF, som stimulerer nydannelse av blodårer, kan BDNF reguleres av signalsubstanser som frigis av skjelettmuskulaturen under aktivitet (Fiuza-Luces et al., 2013).

Effekter på neurotransmittorer

Flere neurotransmittersystemer påvirkes av aldring og er direkte involvert ved neurodegenerative tilstander. Acetylkolin og dopamin er kanskje best beskrevet. Ved Parkinsons sykdom er dopaminerge systemer spesielt rammet, og ved demens assosiert med Parkinsons sykdom finner man en svært markant kolinerg svikt, mens ved Alzheimers sykdom dominerer den kolinerge svikten, men ikke i like stor grad. Disse neurotransmittorene er av sentral betydning spesielt for eksekutive kontrollfunksjoner og læring, men dopamin har også betydning for motorikk og motivasjonelle forhold. Også ved normal aldring har forandringer i neurotransmittersystemer betydning for kognisjon. Det er demonstrert at aldringsrelatert dopamintap er assosiert med svekkede eksekutive funksjoner (Backman, Lindenberger, Li, & Nyberg, 2010), og at aerob fysisk trening kan øke dopaminproduksjonen (Voss, Nagamatsu, Liu-Ambrose, & Kramer, 2011). Kolinergt tap og neurodegenerasjon av kolinerge nevroner er fremtredende ved neurodegenerativ demens, men det er mer omstridt i hvilken grad dette gjelder normal aldring (Schliebs & Arendt, 2011). Fysisk trening har imidlertid positive effekter på kolinerg neurotransmisjon også hos ikke-demente eldre individer (Voss et al., 2011).

Neuroimmunologiske mekanismer

Fysisk aktivitet har systemiske antiinflammatoriske effekter som også kan ha betydning for hjernen (Spielman, Little, & Klegeris, 2016). Det er vist at neurodegenerative tilstander som Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom er assosiert med kronisk nevroinflammasjon, og at aerob trening kan dempe nevroinflammasjon i dyremodeller for Alzheimers sykdom (Spielman et al., 2016). Også ved normal aldring ser man en oppregulering av pro-inflammatoriske mekanismer i hjernen (Frank et al., 2006), men den funksjonelle betydningen av dette er uklar. Imidlertid er det kjent at inflammatoriske prosesser i hjernen er involvert ved utmattelsestilstander.

Biologiske mekanismer: Oppsummering

Gjennomgangen av biologiske mekanismer som kan påvirkes av fysisk aktivitet og påvirke hjernen og kognisjon, er ikke komplett. Dette er et forskningsfelt i stadig

utvikling, og kompleksiteten er betydelig. Blant annet er ikke epigenetiske/genetiske mekanismer drøftet. Imidlertid er det klart at en lang rekke mekanismer kan sannsynliggjøre at fysisk aktivitet påvirker hjernens struktur og funksjon og dermed kognisjon. I de neste avsnittene vil jeg beskrive forskning på relasjonen mellom aldring og kognisjon og sammenhengen med fysisk aktivitet. Enkelte av de siterte arbeidene vil i liten grad ha undersøkt de underliggende mekanismene, men der det er tilfellet, vil det beskrives.

Effekter av fysisk aktivitet på hjerne og kognisjon: observasjonsstudier

Relasjonen mellom fysisk aktivitet, kognisjon og hjerneorganiske forhold har blitt undersøkt i mange store observasjonsstudier. Med observasjonsstudier menes her studier der man ikke har intervenert med tanke på å påvirke disse relasjonene systematisk. Vi skiller mellom longitudinelle studier og tverrsnittstudier.

Tverrsnittstudier har svakheter relatert til kohorteffekter, og i denne artikkelen vil jeg derfor hovedsakelig fokusere på longitudinelle studier.

Effekter på aldersrelatert kognitiv utvikling

Sofi og kollegaer gjennomførte en metaanalyse der de oppsummerte resultatene fra longitudinelle studier som har undersøkt sammenhengen mellom fysisk aktivitet og kognitiv svekkelse hos ikke-demente (Sofi et al., 2011). Metaanalysen omfattet 15 prospektive studier med til sammen 33816 individer som ble fulgt fra 1 til 12 år, der de fleste inkluderte var over 65 år ved inklusjon. Studiene omhandlet mennesker uten demens ved inklusjon og hadde som utkommemål relasjonen mellom fysisk trening og kognisjon. Metaanalysens utkommemål var kognitiv reduksjon (ja/nei) fra inklusjon til oppfølgingstidspunkt, et pragmatisk valg for å kunne kombinere studier.

Hovedfunnene var at høy grad av fysisk aktivitet ved inklusjon reduserte risiko for kognitiv svekkelse ved oppfølging med 38 %, mens lav til moderat grad av fysisk aktivitet reduserte risiko for kognitiv svekkelse med 35 %. En svakhet ved metaanalysen er at det ikke er gjort stringent rede for hvordan høy, moderat eller lav grad av aktivitet er definert.

«Det er ikke et en-til-en-forhold mellom observerbar hjernepatologi og mentale endringer»

Disse resultatene føyer seg inn i en lang rekke studier som viser prospektive sammenhenger mellom fysisk aktivitet og senere prestasjon for hukommelse, eksekutive funksjoner og prosesseringshastighet (Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015). Er dette bevis for at fysisk aktivitet faktisk er vidunderpillen for å bremse aldersrelatert kognitiv svekkelse? Hvordan vet vi at det ikke er snakk om reversert kausalitet, og at det ikke er kognitiv svekkelse som fører til redusert fysisk aktivitet? Deary og kollegaer argumenter mot reversert kausalitet ved at et generelt latent fysisk

«fitness»-mål ved 11-års alder predikerte kognitiv fungering ved 79-års alder, selv når man kontrollerte for kognitiv fungering ved 11-års alder. Voss og kollegaer publiserte imidlertid nylig en studie der de ved bruk av funksjonell hjerneavbildning (fMRI) viste at det var fysisk «fitness», ikke fysisk aktivitet som først og fremst samvarierte med funksjonell «integritet» (Voss et al., 2016). Dette var imidlertid ikke en prospektiv studie, og validiteten av målet funksjonell «integritet» er omstridt. Av større interesse er en nyere studie som viste at positive effekter på kognisjon av en 12 måneders intervensjon ble mediert av BDNF-nivåer for en gruppe eldre med gjennomsnittsalder 66 år (Leckie et al., 2014). Dette er viktig fordi det knytter effekt av fysisk trening til biologiske mekanismer. En nøktern konklusjon er at kausaliteten trolig går begge veier. Kognitivt velfungerende eldre er mer fysisk aktive, og den fysiske aktiviteten fremmer trolig kognitiv fungering under aldringsprosessen. Som ved mange andre fenomener ser den såkalte matteuseffekten ut til å være virksom: «For den som har, skal få, og det i overflod. Men den som ikke har, skal bli fratatt selv det han har» (Matteus 25,14–30).

Effekter på demensrisiko

Forskningslitteraturen som omhandler relasjonen mellom fysisk aktivitet og demens, er svært omfattende og ble oppsummert i en nylig metaanalyse (Blondell, Hammersley-Mather, & Veerman, 2014). Metaanalysen omfattet 21 studier med fra 496 til 4945 deltakere og oppfølgingstid fra 1 til 26 år. Hovedfunnet var en 14 % reduksjon i risiko for demens, men med svært varierende resultater. En eldre metaanalyse grupperte tilsvarende resultater med hensyn til intensitet/mengde og fant en 28 % redusert risiko for demens for de mest fysisk aktive (Hamer & Chida, 2009), men konkluderer med at det er mangelfull forskning med tanke på å fastslå noen optimal intensitet eller mengde fysisk aktivitet for å forebygge demens.

Oppsummering

Det foreligger en godt dokumentert prospektiv sammenheng mellom fysisk aktivitet og risiko for kognitiv svekkelse og demens. Det lar seg ikke fastslå en klar dose-respons-relasjon. Vi kjenner altså ikke den optimale mengden og intensiteten av fysisk aktivitet. Det kan ikke avvises at det i større grad er intakt og velfungerende kognisjon som bestemmer fysisk aktivitet enn motsatt, men det finnes studier som indikerer at det også foreligger en kausal sammenheng mellom fysisk aktivitet og kognitiv utvikling i høy alder. Trolig går kausaliteten også her begge veier.

Randomiserte, kontrollerte forsøk

Gitt de veldokumenterte effektene prospektivt og de mange mulige biologiske mekanismene, skulle alt ligge til rette for å promotere fysisk aktivitet som vidunderpillen for en sunn hjerne gjennom livsløpet. Den ultimate testen på dette er randomiserte, kontrollerte forsøk (RCT).

Det finnes mange studier som viser positive effekter av fysisk aktivitet med tanke på kognisjon, men en nylig Cochrane metaanalyse viste ingen effekt av fysisk trening for å

forbedre kognisjon eller redusere kognitiv aldersrelatert svekkelse (Young, Angevaren, Rusted, & Tabet, 2015). Analysen omfattet 12 studier med til sammen 754 deltakere. Imidlertid var inklusjonskriteriene her svært strenge ved at man krevde målinger av bedring i kardiovaskulær kapasitet, og man ekskluderte studier med deltakere som hadde MCI. I en metaanalyse fra 2010 der dette ikke var tilfellet, og der man i tillegg inkluderte yngre deltakere, fant man flere positive effekter av aerob fysisk trening på kognisjon. Totalt var 29 studier med til sammen 2149 deltakere inkludert.

Effektstørrelsene var signifikante for prosesseringshastighet ($g = 0.158$, $p = .003$), eksekutive funksjoner ($g = 0.123$, $p = .018$) og hukommelse ($g = 0.128$, $p = .026$), men alle effektstørrelsene var små (Smith et al., 2010).

Det finnes få prospektive RCT-er som har studert forebygging av demens. Dette skyldes trolig at det krever høyt deltakerantall for å nå tilstrekkelig statistisk styrke, gitt en relativ lav årlig insidens av demens. En nylig studie over 24 måneder med svært høy kvalitet viste ingen effekt av en intervensjon som inkluderte styrketrening og turgåing på insidens av demens for en gruppe på 818 deltakere (98 fikk demens) sammenlignet med 817 deltakere som mottok helseundervisning (91 fikk demens). Det var heller ingen globale positive effekter på nevropsykologiske mål, men for en subgruppe som var over 80 år gamle, var det positive effekter for eksekutive funksjoner (Sink et al., 2015). I en stor finsk studie (FINGER) gjennomførte man en multimodal intervensjon på 631 individer bestående av fysisk trening, kostholdsintervensjon og kognitiv trening. Signifikant redusert risiko for kognitiv svekkelse ble funnet for eksekutive funksjoner, hukommelse og prosesseringshastighet (Ngandu et al., 2015). Det er planlagt en 7-års oppfølging med tanke på effekter på demensinsidens.

Oppsummering og konklusjoner

Litteraturen på dette feltet er svært omfattende, og denne gjennomgangen bygger derfor i stor grad på publiserte metaanalyser og systematiske litteraturgjennomganger. Observasjonsstudier viser markante effekter av fysisk aktivitet prospektivt med tanke på redusert risiko for å utvikle kognitiv svikt og demens. Randomiserte, kontrollerte forsøk har vist svært beskjeden forebyggende effekt hos eldre mennesker med normal kognisjon, men det foreligger enkelte gode studier der effekter har blitt vist. Det mangler studier som kartlegger dose-respons-relasjoner. I praksis vet vi ikke hva slags aktivitet som er mest effektiv, og heller ikke hvor mye aktivitet som er nødvendig, men observasjonsstudier ser ut til å indikere at det holder med lav grad av fysisk aktivitet, og det er ikke evidens for at spesielt høyintensitetstrening har noen særskilt større effekt enn andre aktivitetsformer. De beskjedne effektene er vanskelige å forklare gitt de klare funnene for observasjonsstudier, men det synes klart at reversert kausalitet kan spille en rolle med tanke på denne diskrepansen.

Teksten sto på trykk første gang i Tidsskrift for Norsk psykologforening, Vol 55, nummer 1, 2017, side 46-55

Kolbjørn Brønnick, forsker (PhD/ cand psychol), SESAM, Stavanger Universitetssjukehus, Professor II, Nettverk for Medisinske Vitenskaper, Universitetet i Stavanger

KONTAKT: bronnick@gmail.com

+ Vis referanser

Referanser

- Backman, L., Lindenberger, U., Li, S.C., & Nyberg, L. (2010). Linking cognitive aging to alterations in dopamine neurotransmitter functioning: recent data and future avenues. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(5), 670-677. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.12.008
- Beal, M.F. (2011). Neuroprotective effects of creatine. *Amino Acids*, 40(5), 1305-1313. doi:10.1007/s00726-011-0851-0
- Blondell, S.J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J.L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*, 14, 510. doi:10.1186/1471-2458-14-510
- Bolduc, V., Thorin-Trescases, N., & Thorin, E. (2013). Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 305(5), H620-633. doi:10.1152/ajpheart.00624.2012
- Burn, D.J. (2006). Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia. *Current Opinion in Neurology*, 19(6), 572-579. doi:10.1097/01.wco.0000247607.34697.a2
- Caspersen, C.J., Powell, K.E., & Christenson, G.M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 100(2), 126-131.
- Dietrich, M.O., Andrews, Z.B., & Horvath, T.L. (2008). Exercise-induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. *The Journal of Neuroscience*, 28(42), 10766-10771. doi:10.1523/JNEUROSCI.2744-08.2008
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Dekosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8), 734-746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3
- Fiuza-Luces, C., Garatachea, N., Berger, N.A., & Lucia, A. (2013). Exercise is the real polypill. *Physiology (Bethesda)*, 28(5), 330-358. doi:10.1152/physiol.00019.2013
- Frank, M.G., Barrientos, R.M., Biedenkapp, J.C., Rudy, J.W., Watkins, L.R., & Maier, S.F. (2006). mRNA up-regulation of MHC II and pivotal pro-inflammatory genes in normal brain aging. *Neurobiol Aging*, 27(5), 717-722. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.013
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R.C., Ritchie, K., Broich, K., ... International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive, i. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270. doi:10.1016/S0140-6736(06)68542-5
- Hamer, M., & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*, 39(1), 3-11. doi:10.1017/S0033291708003681
- ICD-10 : psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser : kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer. (1999). O. World Health (Ed.) The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders
- Kalaria, R.N., Maestre, G.E., Arizaga, R., Friedland, R.P., Galasko, D., Hall, K., ... World Federation of Neurology Dementia Research, G. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*, 7(9), 812-826. doi:10.1016/S1474-4422(08)70169-8
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., ... Sone, H. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events

in healthy men and women: a meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*, 301(19), 2024-2035. doi:10.1001/jama.2009.681

Lange-Asschenfeldt, C., & Kojda, G. (2008). Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons. *Experimental Gerontology*, 43(6), 499-504. doi:10.1016/j.exger.2008.04.002

Leckie, R.L., Oberlin, L.E., Voss, M.W., Prakash, R.S., Szabo-Reed, A., Chaddock-Heyman, L., ... Erickson, K. I. (2014). BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 985. doi:10.3389/fnhum.2014.00985

Lee, I.M., Shiroma, E.J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S.N., Katzmarzyk, P.T., & Lancet Physical Activity Series Working, G. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, 380(9838), 219-229. doi:10.1016/S0140-6736(12)61031-9

Lindenberger, U. (2014). Human cognitive aging: corrigere la fortune? *Science*, 346(6209), 572-578. doi:10.1126/science.1254403

Lu, B., Nagappan, G., Guan, X., Nathan, P.J., & Wren, P. (2013). BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*, 14(6), 401-416. doi:10.1038/nrn3505

Marques-Aleixo, I., Oliveira, P.J., Moreira, P.I., Magalhaes, J., & Ascensao, A. (2012). Physical exercise as a possible strategy for brain protection: evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. *Progress in Neurobiology*, 99(2), 149-162. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.08.002

Masliah, E., Mallory, M., Hansen, L., DeTeresa, R., & Terry, R.D. (1993). Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology*, 43(1), 192-197.

Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levalahti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., ... Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385(9984), 2255-2263. doi:10.1016/S0140-6736(15)60461-5

Park, D.C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173-196. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093656

Prakash, R.S., Voss, M.W., Erickson, K.I., & Kramer, A.F. (2015). Physical activity and cognitive vitality. *Annual Review of Psychology*, 66, 769-797. doi:10.1146/annurev-psych-010814-015249

Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C.P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 63-75 e62. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007

Rae, C., Digney, A.L., McEwan, S.R., & Bates, T.C. (2003). Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 270(1529), 2147-2150. doi:10.1098/rspb.2003.2492

Royall, D.R., Palmer, R., Chiodo, L.K., & Polk, M.J. (2004). Declining executive control in normal aging predicts change in functional status: the Freedom House Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(3), 346-352.

Salthouse, T.A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(5), 754-760. doi:10.1017/S1355617710000706

Schliebs, R., & Arendt, T. (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research*, 221(2), 555-563. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.058

Sink, K.M., Espeland, M.A., Castro, C.M., Church, T., Cohen, R., Dodson, J.A., ... Investigators, L. S. (2015). Effect of a 24-Month Physical Activity Intervention vs Health Education on Cognitive Outcomes in Sedentary Older Adults: The LIFE Randomized Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 314(8), 781-790. doi:10.1001/jama.2015.9617

- Smith, P.J., Blumenthal, J.A., Hoffman, B.M., Cooper, H., Strauman, T.A., Welsh-Bohmer, K., ... Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med*, 72(3), 239-252. doi:10.1097/PSY.0b013e3181d14633
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G.F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*, 269(1), 107-117. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x
- Spielman, L.J., Little, J.P., & Klegeris, A. (2016). Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Research Bulletin*, 125, 19-29. doi:10.1016/j.brainresbull.2016.03.012
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Szuhany, K.L., Bugatti, M., & Otto, M.W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 56-64. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.10.003
- Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M., & Arancibia, S. (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Research Reviews*, 59(1), 201-220. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.07.007
- Tønnessen, M., & Syse, A. (2014). Befolkningsframskrivinger, 2014-2100.
- Trivino-Paredes, J., Patten, A.R., Gil-Mohapel, J., & Christie, B.R. (2016). The effects of hormones and physical exercise on hippocampal structural plasticity. *Frontiers in Neuroendocrinology*. doi:10.1016/j.yfrne.2016.03.001
- Tsai, S.F., Chen, P.C., Calkins, M.J., Wu, S.Y., & Kuo, Y.M. (2016). Exercise Counteracts Aging-Related Memory Impairment: A Potential Role for the Astrocytic Metabolic Shuttle. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 57. doi:10.3389/fnagi.2016.00057
- Voss, M.W., Nagamatsu, L.S., Liu-Ambrose, T., & Kramer, A.F. (2011). Exercise, brain, and cognition across the life span. *J Appl Physiol* (1985), 111(5), 1505-1513. doi:10.1152/jappphysiol.00210.2011
- Voss, M.W., Weng, T.B., Burzynska, A.Z., Wong, C.N., Cooke, G.E., Clark, R., ... Kramer, A.F. (2016). Fitness, but not physical activity, is related to functional integrity of brain networks associated with aging. *Neuroimage*, 131, 113-125. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.044
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., ... Zetterberg, H. (2016). Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*, 15(5), 455-532. doi:10.1016/S1474-4422(16)00062-4
- Young, J., Angevaren, M., Rusted, J., & Tabet, N. (2015). Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD005381. doi:10.1002/14651858.CD005381.pub4