

Alkoholens effekt på utvikling og progresjon av kognitiv svikt

The effect of alcohol in development and progression of  
cognitive impairment



Universitetet  
i Stavanger

Det helsevitenskapelige fakultet

Master i Rus og Psykisk helse

Masteroppgave (30 studiepoeng)

Student: Marthe Alver Hovsbakken

Veileder: Kolbjørn Kallestén Brønnick

Dato/år: 31.august 2022

# Forord

Arbeidet med både masterstudiet generelt og denne oppgaven spesielt, har i kjent vestlandsstil vært preget av høye topper og dype daler. En stor dose frustrasjon, men også mye glede og læring.

Jeg vil rette en stor takk til min veileder gjennom arbeidet med masteroppgaven, Kolbjørn. Det har vært viktig med din optimisme når jeg selv har fått for meg at alt jeg gjør er dårlig.

I tillegg fortjener Bjørn Eivind Kirsebom også takk for all hjelp med spørsmål om DDI-studien og datasettet, de kognitive testene og ikke minst opplæring i R-studio og utarbeiding av figur.

Jeg vil også takke Arvid Rongve, for å ansette en uerfaren studiesykepleier og for å legge til rette for at jeg kunne skrive masteroppgave så tett opp mot den arbeidserfaringen jeg fikk. Jeg vil også takke alle på Nasjonal Kompetansetjeneste for bevegelsesforstyrrelser for den uvurderlige fleksibiliteten dere tilrettela for, i en hektisk periode på slutten av disse tre årene med skolegang.

Takk til mine sykepleierveninner, Mari og Emilie, samt min lillesøster Ingrid for korrekturlesing. Jeg er heldig som har smarte og flinke folk rundt meg!

Takk til min kjære Trym, for alle støtte disse tre årene. Spesielt disse siste månedene hvor jeg ikke vært til så stor hjelp på andre områder, og jeg setter så stor pris på at du har holdt fortet. Takk til min firbente bestevenn Balto. For alltid å få meg ut i frisk luft, for å være det største lyspunktet under Covid-19.

Det har vært tøft, men jeg kom i mål! Det hadde ikke gått uten alle dere.

# Innholdsfortegnelse

<b>Del 1: Kappe</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Innledning</b> .....	<b>7</b>
1.1 Bakgrunn .....	8
1.2 DDI-studien.....	8
1.3 Liste over forkortelser.....	10
1.4 Avgrensninger og prioriteringer .....	10
<b>2 Teori</b> .....	<b>11</b>
2.1 Demens.....	11
2.2 Forekomst og diagnostisering av Alzheimers sykdom og andre vanlige demensformer.....	11
2.3 Risikofaktorer for demensutvikling.....	12
2.3.1 Aldring .....	12
2.3.2 Livsstilsårsaker .....	12
2.3.3 Genetiske årsaker .....	13
2.3.4 Biologiske årsaker og biomarkører .....	14
2.4 Kognitiv svikt og utvikling til demens .....	15
2.5 Alkohol som risikofaktor.....	16
2.5.1 Alkohol og demensutvikling .....	16
2.5.2 Tidligere forskning .....	16
2.5.3 Tidligere forskning på alkohol og ApoE .....	18
<b>3 Metode</b> .....	<b>19</b>
3.1 Analyser.....	19
3.2 Tilgang til forskningsfeltet.....	19
3.3 Utvalg .....	20
3.4 Alkoholinntak .....	20
3.5 Kognitive tester .....	21
3.6 Hypotese.....	22
<b>4 Resultater</b> .....	<b>23</b>
<b>5 Drøfting</b> .....	<b>24</b>
5.1 Bias.....	24
5.1.1 Utvalgsbias/selvseleksjonsbias.....	24
5.1.2 Hukommelsesbias.....	24
5.1.3 Frafallsbias.....	25
5.2 Retest-effekt.....	25
5.3 Måling av alkoholbruk.....	26
5.4 Andre utfordringer .....	27
5.5 Videre arbeid .....	28
<b>6 Konklusjon</b> .....	<b>29</b>

<b>7</b>	<b>Referanser</b> .....	<b>30</b>
	<b>Del 2: Artikkel</b> .....	<b>36</b>
	<b>Vedlegg</b> .....	<b>56</b>
	<i>Vedlegg 1: Forfatterveiledning for Frontiers in Neurology</i> .....	<i>56</i>
	<i>Vedlegg 2: Template</i> .....	<i>56</i>

## Del 1: Kappe

## Sammendrag

Samtidig med et økende alkoholforbruk i befolkningen, øker også forekomsten av demens. Alkohol har lenge blitt sett på som en risikofaktor for demensutvikling, med påfølgende anbefaling om å holde seg til et moderat alkoholinntak. Før demens oppstår ser en gjerne tegn til sviktende kognisjon, såkalt subjektiv eller mild kognitiv svikt. Ved å øke innsatsen innen forskning som retter seg mot å identifisere risikofaktorer, kan en i fremtiden i større grad kunne tilpasse livsstil og dermed begrense risiko for utvikling av kognitiv svikt og demens. I denne studien ble sammenhengen mellom alkoholkonsum og utvikling av kognitiv svikt undersøkt ved bruk av en prospektiv longitudinell observasjonsstudie, analysert med linear mixed models. Hver for seg var alkohol og tid positivt assosiert med resultatet på flere kognitive tester. Apolipoprotein  $\epsilon$ -status endret ikke alkoholens effekt på kognisjon. Dette til tross for at vi fant at dobbel apolipoprotein  $\epsilon 4$  var negativt for kognisjon, men uavhengig av alkoholkonsum. Studien konkluderer med at alkoholens rolle når det gjelder kognitiv svikt og risiko for demens fortsatt ikke er avklart, men at funnene i studien ikke tilsier noen større risiko for demensutvikling ved å følge dagens anbefalinger om moderasjon. Sett i lys av tidligere sprikende resultater på feltet, tydeliggjøres behovet for mer forskning.

# 1 Innledning

«Faresignalene: Slik avsløres demens tidlig»,  
«Ny studie: Spis dette for å forebygge demens»  
«Forskning: Fem livsstilsfaktorer påvirker demens-risiko»  
«Ny studie: Spis dette for å forebygge demens».

Disse er alle overskrifter i artikler VG har publisert det siste året. En god og lang alderdom er noe en gjerne gleder seg til. At demens er en fryktet sykdom, hersker det derfor liten tvil om. Kanskje er det heller ikke så rart ettersom demens er en sykdom som kan ta fra deg muligheten til å oppleve en meningsfull alderdom, og som det ikke finnes noen kur for.

Likevel er det ikke nødvendigvis så enkelt å leve livet samtidig som man følger alle råd for hvordan man skal få flest mulig friske leveår. I en kultur og et samfunn hvor vi nå har en overflod av det vi trenger, er det lett å kose seg. De fleste av oss kan leve en avslappet livsstil uten at det krever mye innsats for å planlegge hverdagen og uten at en trenger å utfordre seg selv mye med tanke på livsstilsvalg. Paradokset er likevel at selv om vi lever lengre, får vi også flere og flere livsstilssykdommer (NHI, 2020b).

Alkoholkonsumets innvirkning på helse har fått et økt fokus de siste årene. I tillegg til fokuset i media, har for eksempel [mestrerus.no](http://mestrerus.no) startet en ny informasjonskampanje med mål om å nå ut med informasjon til de over 60 år. Dette er et samarbeid mellom Nasjonal kompetansetjeneste for tverrfaglig spesialisert behandling av ruslidelser (TSB) og Nasjonal kompetansetjeneste for aldring og helse. Målet er å øke kunnskap om bruk av alkohol i befolkningen (Engedal & Tveito, 2019).

Til tross for at alkohol hyppig nevnes i sammenheng med livsstilssykdommer og er forbundet med flere helserisikoer (Helsenorge, 2022), går likevel alkoholforbruket vårt opp. I følge Statistisk sentralbyrå, drikker 34 % av nordmenn ukentlig, og i tillegg oppgir 85 % av nordmenn å ha drukket alkohol det siste året (SSB, u.å). Alkoholbruken blant eldre er også økende (Engedal & Tveito, 2019, s. 276; Tevik et al., 2017, s. 35). Samtidig er det en bred

felles enighet om at alkoholbruk kommer med store helsemessige utfordringer, og at dette er noe som må få større fokus i årene som kommer (Engedal & Tveito, 2019, s. 274).

Demens er rangert av Verdens Helseorganisasjon (heretter WHO), som den syvende mest dødelige sykdommen i verden (World Health Organization, 2021). Det finnes enda ingen kur som kan helbrede demens, og det kan derfor kun gis symptomatisk behandling (Engedal & Tveito, 2019, s. 391). Alkoholens effekt på kognisjon og som mulig risikofaktor for demensutvikling er tidligere forsket på, men funnene er i stor grad sprikende og det behøves flere og større studier på området. Folkehelseinstituttet (heretter FHI), estimerer at det i 2021 levde 105 000 personer med demens i Norge (FHI, 2021). Høy alder er en risikofaktor for utvikling av demens (Engedal & Tveito, 2019, s. 361) og det antas at antallet med demens vil doubles innen 2050 på grunn av den økte levealderen i den norske befolkningen (FHI, 2021).

## 1.1 Bakgrunn

Fra jeg som sykepleierstudent valgte meg praksisplass i akuttpsykiatrien, har interessen for rus og psykiatri vært stor. Disse åtte ukene ble min mest lærerike og spennende praksisperiode gjennom studietiden, og jeg visste at rus og psykiatri var et felt jeg gjerne ville vende tilbake til. I 2019 tok jeg steget og startet på utdanningen jeg hadde sett meg ut, og i 2020 hadde jeg fullført mitt første år på master i rus og psykisk helsearbeid ved UIS. Samtidig ønsket jeg nye utfordringer i jobbsammenheng, og søkte på jobb som forskningssykepleier. Jeg fikk jobben, som var tilknyttet forskning på alderspsykiatrisk avdeling. Her ble jeg raskt introdusert for DDI-studien, som står for «Dementia Disease Initiation». Tankene begynte allerede å melde seg om å prøve å bygge masteroppgaven min på noe av dataene jeg selv var med på å samle inn. Både alkohol og depresjon ble drøftet som mulige vinklinger, men med valgfag i arbeidsliv og rus steg interessen for rusproblematikk, og alkohol i DDI-studien ble retningen.

## 1.2 DDI-studien

DDI-studien er et samarbeid mellom de norske helseforetakene. Den finansieres med midler fra forskningsrådet, Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND) og fra Helse Sør-Øst (Fladby et al., 2017).

Målet med studien er å kartlegge risiko for demensutvikling slik at tegnene kan oppfattes så tidlig som mulig. Både friske kontroller, samt deltakere med enten subjektiv kognitiv svikt



(SCD) eller mild kognitiv svikt (MCI) ble inkludert (Fladby et al., 2017). Deltakerne ble rekruttert gjennom henvisninger til hukommelsesklinikker, eller så meldte de seg frivillig på bakgrunn av blant annet annonsering i media. Kontrollpersonene ble rekruttert som ektefeller til personer med demens eller hukommelsesproblemer, eller ble forespurt hvis de gjennomførte spinalpunksjon på sykehuset før ortopediske inngrep. Deltakerne følges opp hvert andre år, hvor det gjennomføres en rekke undersøkelser som blant annet omfatter legeundersøkelse, kognitiv testing, blodprøver, spinalpunksjon, MR av hodet og pårørendeintervju (Fladby et al., 2017).

Som en del av DDI-studien, ble deltakerne spurt flere spørsmål om alkoholforbruk. De ble bedt om å oppgi deres ukentlige alkoholforbruk i antall enheter, i tillegg til at «FAST Alcohol Screening Test» ble benyttet. Den består av fire spørsmål knyttet til alkoholforbruk. Både deltaker og pårørende ble spurt om deltakeren hadde et overforbruk av alkohol (Hodgson et al., 2002). I blod ble også Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT) målt, en markør som vil vise langvarig høyt alkoholforbruk (Fürst, u.å.; Niemelä & Alatalo, 2010).

Det kognitive testbatteriet som er brukt i studien består av en rekke tester, og deltakerne blir stadieklassifisert på bakgrunn av testresultatene samt annen informasjon innhentet fra deltaker og pårørende. I tillegg til informasjon om alkoholbruk og kognitive tester, samles demografisk informasjon om kjønn, alder og utdanning, som også er en del av spørreskjemaene som fylles ut under studiebesøket.

### 1.3 Liste over forkortelser

ApoE – Apolipoprotein

BL – Baseline

ARD – Alcohol Related Dementia/Alkoholrelatert demens

CDT – Carbohydrate Deficient Transferrin

DDI – Dementia Disease Initiation

FHI – Folkehelseinstituttet

FU – Follow up

FU1 – Follow up 1

FU2 – Follow up 2

LMM – Linear mixed modelling

MCI – Mild cognitive impairment

SCD – Subjective cognitive decline

WHO – World Health Organization

### 1.4 Avgrensninger og prioriteringer

Fordi Alzheimers sykdom både er den vanligste og mest omtalte demenssykdommen, vil mange av risikofaktorene og forskningen som presenteres i oppgaven være knyttet til nettopp Alzheimers sykdom. Det er variasjon i hvilke demenstyper som presenteres i tidligere forskning og faglitteratur, og flere studier har fokusert kun på Alzheimers sykdom. Det vil likevel ikke alltid skilles mellom begrepene Alzheimers og demens. Når andre demensdiagnoser nevnes i litteraturen, vil disse presiseres og spesifiseres. I oppgaven vil også begrepene som brukes om kognitiv svikt og demens variere. Fordi studien omhandler deltakere som ikke har en demensdiagnose, er det også umulig å forutse hvilke demenstyper deltakerne vil kunne utvikle i fremtiden, og diagnostisering av deltakere som utvikler demens er heller ikke noe oppgaven vil spekulere i.

## 2 Teori

### 2.1 Demens

I ICD-10, som er WHO's internasjonale statistiske klassifikasjon av sykdommer og beslektede helseproblemer (Statens helsetilsyn & World Health Organization, 1999), beskrives kjennetegn ved de ulike demensdiagnosene som følgende:

«Demens (F00-F03) er et syndrom som skyldes sykdom i hjernen, vanligvis kronisk eller progressivt, der flere høyere kortikale funksjoner blir forstyrret, herunder hukommelse, tenkeevne, orienteringsevne, forståelse, regneferdighet, læringskapasitet, språk og dømmekraft. Bevissthetsnivået er ikke redusert. Svekkelsen i kognitive funksjoner blir vanligvis ledsaget av, men kan også komme etter, svekkelser i følelsesmessig kontroll, sosial atferd eller motivasjon. Demens forekommer ved Alzheimers sykdom, karsykdom i hjernen og andre tilstander som primært eller sekundært påvirker hjernen». (Statens helsetilsyn & World Health Organization, 1999)

Tabell 1. Definisjon på demens fra ICD-10 (Statens helsetilsyn & World Health Organization, 1999)

### 2.2 Forekomst og diagnostisering av Alzheimers sykdom og andre vanlige demensformer.

Den hyppigste årsaken til hukommelsestap og demens er Alzheimers sykdom (Fladby et al., 2017, s. 98; Skogseth et al., 2011, s. 2235), og utgjør mellom 60-70 % av tilfellene (World Health Organization, 2021). Kjennetegn ved den vanligste varianten av Alzheimers sykdom som oppstår etter fylte 65 år, er en langsom utvikling over flere år, hvor hukommelsessvikt er det viktigste kjennetegnet (Engedal & Tveito, 2019, s. 378; Statens helsetilsyn & World Health Organization, 1999).

De resterende tilfellene av demens består i hovedsak av tre varianter. Vaskulær demens skyldes karsykdom etter hjerteinfarkt (Statens helsetilsyn & World Health Organization, 1999), demens med lewylegemer med symptomer og funn i hjernen som ligner det man ser ved Parkinsons sykdom (Engedal & Tveito, 2019, s. 393), samt frontallappdemens som kjennetegnes av eksekutive problemer, svikt i språkevne og endret atferd (Engedal & Tveito,

2019, s. 403). Ofte kan en se tegn til flere demenstyper samtidig, såkalt blandingspatologi (Knapskog et al., 2021).

Utredning av demens kan foregå både hos fastlege og i spesialisthelsetjenesten. Diagnosen settes på bakgrunn av undersøkelser i form av samtale med lege eller hukommelsesteam, legeundersøkelse med MR eller CT, kartlegging av dagliglivet og test av hukommelse og andre kognitive funksjoner (Aldring og helse, u.å).

## 2.3 Risikofaktorer for demensutvikling

Både arv og miljø påvirker risikoen for demensutvikling (NHI, 2019). Arvelighetsfaktoren for utvikling av Alzheimers sykdom antas å være mellom 60-80 % for den typen Alzheimers sykdom som er sent debuterende og mest vanlig (Rongve et al., 2013, s. 1449), men risikoen for Alzheimers sykdom er uansett en multifaktoriell kombinasjon av aldring, livsstilsfaktorer og arv (Engedal & Tveito, 2019, s. 386).

### 2.3.1 Aldring

Demens er ikke ansett å være forårsaket av aldring, men i stor grad knyttet til aldringsprosessen (Engedal & Tveito, 2019, s. 360). En ser at det er hos personer over 65 år at mer enn 95 % av demenstilfellene oppstår (Engedal & Tveito, 2019, s. 361). Årsaken er fortsatt ukjent, men demensutvikling anses som å være et resultat av hjernens aldring, med redusert reservekapasitet og dermed økt sårbarhet for demenssykdom (Engedal & Tveito, 2019, s. 381).

### 2.3.2 Livsstilsårsaker

Norsk Helseinformatikk (NHI) oppgir blant annet røyking, forhøyet blodtrykk, fedme og inaktivitet som livsstilsfaktorer som kan påvirke risikoen for utvikling av demenssykdom. Samtidig fungerer både fysisk og sosial aktivitet som beskyttende faktorer (NHI, 2019).

Røyking øker sannsynligvis risikoen for både Alzheimers sykdom, i tillegg til både vaskulær demens og potensielt andre demenssykdommer (Engedal & Tveito, 2019, s. 385; Ruth Peters

et al., 2008). Funn vedrørende røyking gjelder hovedsakelig pågående røyking, og hvorvidt røyking tidligere i livet innebærer økt risiko er mer uklart (Ruth Peters et al., 2008).

Også hjerneskade eller annen sykdom i hjernenes blodårer kan gi demens (NHI, 2019). Forhøyet blodtrykk i voksen alder er assosiert med økt forekomst av vaskulær demens og Alzheimers sykdom. Heller ikke her er årsaken kartlagt, men en hypotese er at oksygenmangel i hjernen over tid kan føre til Alzheimers sykdom (Engedal & Tveito, 2019, s. 384). Hodeskader er også antatt å kunne påvirke demensutvikling senere i livet (Faden et al., 2016).

Høye kolesterolverdier gjennom livet er også en risikofaktor for utvikling av Alzheimers sykdom. Blant annet foreslås skader på hjernens blodårer som en potensiell årsak (Engedal & Tveito, 2019, s. 384).

Fysisk og mental inaktivitet og overvekt er også faktorer som antas å øke risiko for demensutvikling. Li et al. (2021, s. 2505) fant at risikoen økte for hver enhet i BMI i alderen 40-49 år, men denne risikoen sank etter fylte 70 år. Det var også økt risiko for demensutvikling ved generell overvekt i alderen 40-49 år.

### 2.3.3 Genetiske årsaker

Mutasjoner på både 1., 14. og 21. kromosom er forbundet med demens som debuterer i 30- til 60-årsalderen. Disse formene forekommer likevel sjeldent og utgjør under 1 % av alle tilfeller med Alzheimers sykdom (Engedal & Tveito, 2019, s. 382).

Apolipoprotein  $\epsilon$  (ApoE) er den største genetiske risikofaktoren for Alzheimers sykdom som vi kjenner til (Fladby et al., 2017, s. 98; Rongve et al., 2013, s. 1449). ApoE-genet koder for proteinet apolipoprotein  $\epsilon$ , og finnes i variantene  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  og  $\epsilon 4$ . I utvikling av sent debuterende Alzheimer sykdom, har en sett en at tilstedeværelse av  $\epsilon 4$ -allellen kan knyttes til økt sykdomsrisiko (Engedal & Tveito, 2019, s. 382; Gustaw-Rothenberg et al., 2010, s. 6). Ved tilstedeværelse av en kopi av genet antas det at sykdomsrisikoen kan dobles eller tredobles, mens den ved tilstedeværelse av to kopier kan være 12 ganger så stor (Gustaw-Rothenberg et al., 2010, s. 6). Kombinasjonen  $\epsilon 4/\epsilon 4$  ser ut til å forskyve debutalder med hele 14 år, mens ett

$\epsilon 4$ -gen i kombinasjon med  $\epsilon 2$  eller  $\epsilon 3$  virker å forskyve debuten med 7-9 år (Engedal & Tveito, 2019, s. 382-383).

ApoE  $\epsilon 4$  kan se ut til å være assosiert med prematur aterosklerose (Gustaw-Rothenberg et al., 2010, s. 6), altså åreforkalkning ved fettavleiringer i arteriene (NHI, 2020a). En annen teori er at ApoE  $\epsilon 4$  svekker hjernens evne til reparasjon etter skade, noe som blant annet har blitt funnet i studier på hjerneskader etter ulykker, såkalt «traumatic brain injury», forkortet TBI (Zhou et al., 2008). Den samme studien påviste en statistisk signifikant sammenheng mellom ApoE  $\epsilon 4$  og dårligere utfall seks måneder etter hjerneskade. De fant derimot ingen sammenheng mellom ApoE  $\epsilon 4$  og initial alvorlighetsgrad av skaden. Dette styrker teorien om at ApoE  $\epsilon 4$  påvirker hjernens evne til å hele og at denne påvirkningen også kan resultere i dårligere evne også til å stå imot annen langvarig påvirkning.

#### 2.3.4 Biologiske årsaker og biomarkører

Det har kommet flere holdepunkter for at patologiske/biologiske endringer i kroppen vil kunne oppstå mange år før en person fyller kriteriene for en demensdiagnose og viser kliniske symptomer på sykdommen (Jack et al., 2018). Hjernens reservekapasitet vil kunne kompensere for den begynnende svikten i denne prekliniske fasen som antas å kunne vare i 10-15 år. I denne perioden vil ikke skadene på hjernen være store nok til å påvirke funksjonen (Gustaw-Rothenberg et al., 2010, s. 4; Perrin et al., 2009, s. 1622).

Det har blitt identifisert flere biologiske risikofaktorer for demenssykdom, som kan måles i spinalvæsken. Såkalte demensmarkører som innebærer total-tau, fosforylert tau og betaamyloid, kan brukes som et hjelpemiddel i diagnostisering av spesielt Alzheimer (Brækhus, 2011; Knapskog et al., 2021).

Total-tau antas å kunne vise forekomst av nevrofibrillære floker, fosforylert tau fungerer som en markør for nevrodegenerasjon, mens betaamyloid er antatt å indikere forekomst av amyloide plakk (Brækhus, 2011, s. 2236). I flere studier er disse vist å være signifikant forskjellige hos personer med Alzheimers sykdom (Knapskog et al., 2021, s. 2236). Sammenlignet med andre demenssykdommer har det ved både vaskulær demens og frontotemporal demens blitt funnet lavere konsentrasjon av peptidet abeta42 (Skogseth et al.,

2011, s. 2236). Ved demens med lewylegemer fant man ikke forskjell i abeta42-nivået sammenlignet med Alzheimers sykdom (Skogseth et al., 2011, s. 2236).

Flere legemiddelutprøvinger har rettet seg mot å forhindre fosforylering av tau, opphopning og aggresjon av amyloid, eller øke nedbrytingen av amyloid (Knapskog et al., 2021). Endringer i amyloid og tau sammen med nevrodegenerative endringer i hjernen klassifiseres gjerne etter det såkalte AT(N)-systemet (Jack et al., 2018, s. 539). A representerer aggregert betaamyloid eller annen assosiert patologi, T representerer aggregert tau eller annen assosiert patologi, mens (N) representerer nevrodegenerasjon eller nevronal skade. Kombinasjonen av hvorvidt disse funnene er til stede beskrives som «+» eller «-», kan si noe om hvilken biomarkørprofil som er til stede (Jack et al., 2018, s. 539-540).

Ved Alzheimers sykdom har det i flere studier hovedsakelig blitt påvist høyere tau-konsentrasjon enn ved vaskulær demens (Skogseth et al., 2011, s. 2236). Måling av slike biomarkører har likevel vist at det ofte forekommer blandingspatologi (Knapskog et al., 2021), noe som vanskeliggjør differensieringen mellom diagnoser hvor fellestrekk forekommer.

## 2.4 Kognitiv svikt og utvikling til demens

Ved utvikling av Alzheimers sykdom kan de første endringene i kroppen oppstå flere tiår før pasienten fyller kriteriene for en demensdiagnose. I dette pre-demensstadiet har det oppstått patologiske endringer som blant annet plakkdannelse og inflammasjon i hjernen uten at demenssymptomer har oppstått (Fladby et al., 2017; Jack et al., 2018). Lettere hukommelsessymptomer vil kunne forekomme, blant annet observerbart gjennom subjektiv kognitiv svikt (Jessen et al., 2014; Kirsebom et al., 2017). Her vil opplevelsen av hukommelsesproblemer være til stede, uten at det nødvendigvis påvises objektivt i form av hukommelsestester (Kirsebom et al., 2017).

Også mild kognitiv svikt (mild cognitive impairment: MCI), blant annet i form av redusert hukommelse, men også med objektiv svikt innen andre kognitive domener, regnes som et mulig tidlig stadium av Alzheimers sykdom og som en risikofaktor for demensutvikling (Engedal & Tveito, 2019, s. 362; Kirsebom et al., 2017; Perrin et al., 2009, s. 916). Den grunnleggende forskjellen på demens og MCI er at det ved MCI ikke foreligger svikt i evnen

til å klare dagligdagse gjøremål, selv om det foreligger en kognitiv svikt og tilstanden dermed utgjør en forverring fra SCD (Engedal & Tveito, 2019, s. 413). En mye brukt definisjon på MCI er Mayo-klinikkens, sitert i Engedal og Tveito (2019, s. 362). Der vektlegges egenopplevelse av hukommelsesproblemer, som kan bekreftes av en pårørende og av en hukommelsestest, hvor scoren er lavere enn 1,5 standardavvik sammenlignet med normer som er utarbeidet for de kognitive testene (Eliassen et al., 2020; Espenes et al., 2020; Kirsebom et al., 2019; Lorentzen et al., 2021).

## 2.5 Alkohol som risikofaktor

### 2.5.1 Alkohol og demensutvikling

Det er kjent at langvarig høyt alkoholforbruk kan gi skade på hjernen indirekte, grunnet at feilernæring kan gi tiaminmangel, som forårsaker Wernickes encefalopati, eller blødninger og nekrose som gir Korsakoffs syndrom (Engedal & Tveito, 2019, s. 278). En annen variant, omtalt som alkoholrelatert demens (ARD), har også blitt funnet og relatert til den nevrotoksiske effekten av alkohol, og ARD skiller seg på flere punkter fra disse andre variantene i tillegg til å ha mange likheter (Oslin et al., 1998, s. 204). Man har likevel ikke funnet en fullstendig forklaring på akkurat hvilke mekanismer som gjør at alkohol kan være skadelig for hjernen og bidra til demensutvikling og annen hjernesykdom.

### 2.5.2 Tidligere forskning

I befolkningsstudiet «Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag» (HUNT-studien) har innbyggere i Trøndelag siden 1984 bidratt med helseopplysninger og biologisk materiale. Informasjonen som har blitt innhentet omfatter blant annet alkoholbruk og sykdomsforekomst, herunder demens (NTNU, u.å.). Ved bruk av HUNT-data, fant Langballe et al. (2015) i sin longitudinelle studie at høyere alkoholbruk hadde statistisk signifikant sammenheng med risiko for demensutvikling 27 år senere. De kunne i tillegg kontrollere for andre variabler som røyking, overvekt og forhøyet blodtrykk, i tillegg til alder, kjønn og utdanning. Alkoholbruk de siste 14 dagene ble delt inn etter fem svaralternativer; de som 1) ikke hadde drukket alkohol, men var ikke avholds, 2) hadde drukket alkohol 1-4 ganger (infrequent), 3) hadde drukket alkohol 5-10 ganger, 4) hadde drukket alkohol mer enn 10 ganger, eller 0) ikke hadde



drukket alkohol og var avholds. Å være avholds ga også forhøyet demensrisiko, men dette resultatet var ikke signifikant etter å ha kontrollert for variablene nevnt over.

I Rehm et al. (2019) sin oversiktsartikkel som tar for seg temaet alkoholbruk og demens, ble det funnet at en tendens til lett og moderat alkoholbruk i voksen og sen voksen alder ga lavere risiko for utvikling av kognitiv svikt og demens. De konkluderte med at en reduksjon av høyt alkoholbruk kan fungere som en effektiv strategi i forebygging av demens for personer i risiko og med høyt alkoholforbruk. Her påpekes også viktigheten av fremtidig forskning på området ved bruk av standardiserte metoder for enklere å kunne sammenligne resultat mellom studier.

Også Koch et al. (2019), studerte alkoholinntak og risiko for demens og kognitiv svikt hos eldre over 72 år, både med og uten mild kognitiv svikt. I sin prospektive kohortstudie så de at både det å være avholdende, samt det å ha et ukentlig alkoholinntak på over 14 enheter var assosiert med lavere kognitive score etter 6 år. Alkoholinntak ble målt i antall selvrapporterte ukentlige enheter i kategoriene 0, under 1 per uke, 1-7 per uke, 7,1-14 eller over 14 enheter i uken. De fant at hyppig men lavt alkoholinntak ga mindre risiko for demensutvikling enn sjeldnere med høyt inntak hos personer friske kontroller, men at det var aller størst risiko blant de med MCI som drakk over 14 enheter i uken.

Topiwala og Ebmeier (2018) fulgte en gruppe mennesker i 30 år, og kartla alkoholvaner, utførte kognitive tester og gjennomførte MR av hjernen. Ingen av deltakerne var klassifisert som alkoholavhengige. Blant analysene som ble gjort, ble det undersøkt hvorvidt moderat alkoholbruk var en risikofaktor for kognitiv svikt. Det ble ikke påvist noen sammenheng mellom kognitiv ytelse og alkoholbruk, men MR-bildene avslørte uheldige effekter på flere områder i hjernen.

I tverrsnittstudien til Akagi et al. (2022) ble både type alkohol, hyppighet og daglig alkoholinntak i et utvalg bestående av deltakere i alderen 75-87 år registrert. De benyttet screeningverktøyet MoCA, og fant at kognitiv funksjon var bedre hos deltakerne som rapporterte alkoholbruk 1-6 dager i uken, sammenlignet med de som oppga daglig alkoholinntak eller ingen alkoholinntak. De fant likevel at daglig alkoholkonsum ikke ga noen negativ påvirkning på kognisjon.

### 2.5.3 Tidligere forskning på alkohol og ApoE

En potensiell teori er at ApoE  $\epsilon$ 4-allel(er) svekker hjernens evne til reparasjon etter skade, og at traumatisk hjerneskode (TBI) hos personer med ApoE  $\epsilon$ 4 blant annet kan gi økt risiko for å utvikle Alzheimers sykdom i fremtiden (Zhou et al., 2008, s. 280-288).

Det er også forsket spesifikt på sammenhengen mellom alkohol og ApoE. Ved bruk av et kognitivt testbatteri som blant annet inneholdt Trail Making Test og COWAT-FAS, fant Slayday et al. (2021) at middelaldrende med minst en ApoE  $\epsilon$ 4 allel (ApoE  $\epsilon$ 4+) og høyt alkoholinntak (over 14 enheter i uken) var de med dårligst resultat. De fant derimot ingen effekt av alkoholkonsum alene på de kognitive testene.

I sin longitudinelle studie så Downer et al. (2014) på sammenhengen mellom alkoholinntak hos middelaldrende og eldre, og påvirkningen på læring og hukommelse. De fant at moderat alkoholbruk sent i livet var assosiert med økning i hukommelse og læring hos ApoE  $\epsilon$ 4-negative (ApoE  $\epsilon$ 4-), i motsetning til reduksjon i hukommelse og læring hos personer med ApoE  $\epsilon$ 4 (ApoE  $\epsilon$ 4+). Etter å ha kontrollert for både kjønn, alder, røykevaner og utdanning fant de ingen forskjell i Baseline kognisjon basert på alkoholbruk, men derimot en negativ effekt av moderat alkoholkonsum hos de som hadde en eller flere ApoE  $\epsilon$ 4-alleler, sammenlignet med de som var ApoE  $\epsilon$ 4-. Resultatene er likevel beskrevet som usikre, grunnet et lavt antall ApoE  $\epsilon$ 4+ deltakere og gjennomgående lavt alkoholkonsum i utvalget.

## 3 Metode

### 3.1 Analyser

I longitudinelle kohortstudier følges en gruppe mennesker over tid, for eksempelvis å kunne følge med på hvem som utvikler sykdom (Bjørndal & Hofoss, 2017, s. 25). Linear mixed modelling (LMM) er en mye brukt metode for å analysere normalfordelte longitudinelle data (Ariyo et al., 2020), fordi metoden kan justere for avhengigheten mellom observasjonene og benytte alle data selv om det i datasettet kan være mye manglende informasjon (Shek & Ma, 2011).

LMM regresjonsanalyser kan gi betaverdier i modellen som tolkes som stigningstallene i en vanlig regresjonsmodell. Ustandardisert beta angir stigningstall med original skalering i henhold til skaleringen av de uavhengige variablene i modellen. Dersom den avhengige variabelen er CERAD learning (antall ord husket) og den uavhengige variabelen tid er i år, så vil en ustandardisert beta på 2 angi at for hvert år som går, estimerer modellen at en person husker 2 flere ord. Standardisert beta i tilfellet over kan tolkes som en partiell Pearsons  $r$ , som en effektstørrelse som angir i en skalering fra -1 til 1 hvor sterk sammenhengen mellom tid og antall ord husket er når en har kontrollert for effekten av de andre uavhengige variablene i modellen. En Pearsons  $r$  på 0,10 indikerer liten effekt, 0.30 indikerer medium effekt, og 0.50 indikerer stor effektstørrelse (Wikipedia, u.å)

SPSS Statistics versjon 28.0 ble brukt for å gjennomføre analysene. For å visuelt fremstille resultatene på en oversiktlig måte for leseren, ble R Studio versjon 4.0.3 brukt for å lage grafer.

### 3.2 Tilgang til forskningsfeltet

Forespørsel om å få tilgang til dataene ble sendt til leder av prosjektet, Tormod Fladby. Forespørselen ble behandlet i styringsgruppen, og på bakgrunn av at jeg hadde hatt en rolle som forskningssykepleier ved ett av studiesentrene ble forespørselen godkjent. Det ble oversendt en liste over nødvendige variabler, som prosjektmedarbeider Bjørn-Eivind Kirsebom hentet ut i et eget datasett. Prosjektplan og status ble lagt frem på DDI-møte på Gardermoen i november 2021.

### 3.3 Utvalg

Utvalget består av deltakere som er rekruttert til DDI-studien, fra henholdsvis Baseline, 2 og 4 års oppfølging. Da analysene til denne oppgaven ble gjennomført, hadde vi data fra 942 deltakere. Av disse hadde 757 deltakere oppgitt antall enheter med alkohol i uken på minst ett måletidspunkt, og disse ble dermed aktuelle å ha med i videre analyser.

For å bli inkludert i studien må deltakerne fylle alle inklusjonskriterier, og ingen eksklusjonskriterier. I tabellen under vises en oversikt over kriteriene:

<b>Inklusjonskriterier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nyoppstått(e) symptom(er) på kognitiv svikt eller Parkinsons sykdom.</li><li>• Alder: 40-80 år.</li><li>• Norsk, svensk eller dansk morsmål.</li></ul>
<b>Eksklusjonskriterier</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hjerneskade, inkludert klinisk hjerneslag (TIA og stumme infarkt er ikke eksklusjonsgrunn).</li><li>• Kjent demenssykdom.</li><li>• Alvorlig psykiatrisk sykdom (eks. Schizofreni, bipolar lidelse) som kan påvirke kognitiv fungering.</li><li>• Alvorlig somatisk sykdom som kan påvirke kognitiv fungering</li><li>• Behandling som kan påvirke kognitiv fungering (eks. stråling, kjemoterapi).</li><li>• Psykisk utviklingshemming.</li><li>• Andre utviklingsforstyrrelser, herunder ADHD.</li></ul>

Tabell 2: Inklusjons- og eksklusjonskriterier i DDI-studien (Fladby, T et al, 2017).

### 3.4 Alkoholinntak

I denne studien ble variabelen «gjennomsnittlig ukentlig alkoholforbruk» benyttet, i tillegg til CDT målt i blod.

I datasettet var det mye manglende data på alkoholbruk. For å inkludere flest mulig deltakere i analysen, ble derfor gjennomsnittlig alkoholforbruk ved tilgjengelige måletidspunkt regnet ut,

enten deltakeren hadde tilgjengelige data på ett, to eller tre måletidspunkt. Dette ble vurdert forsvarlig siden analysene viste at alkoholbruk var stabilt på gruppenivå hos de som hadde flere observasjoner, og alkoholbruk på baseline predikerte ikke frafall fra studien.

CDT var kun målt i en liten undergruppe av deltakere, og kunne derfor ikke brukes i hovedanalysene. Vi benyttet likevel de dataene som fantes for å undersøke korrelasjonen mellom oppgitt alkoholbruk og mulig overforbruk basert på blodprøvesvar.

### 3.5 Kognitive tester

Testbatteriet i DDI-studien består av et stort kognitivt testbatteri. Et utvalg av disse ble brukt i denne oppgavens analyser. Alle testene som ble brukt i DDI forventes å ha en normalfordelt distribusjon i dette utvalget, siden dette tidligere er blitt demonstrert i andre utvalg (Kirsebom et al., 2017).

CERAD 10-ordstest er en hukommelsestest som måler «evne til innlæring, gjenkalling og gjenkjenning av verbalt materiale» (Engedal & Tveito, 2019, s. 91; Fillenbaum et al., 2008). Testen har vist seg å være bedre på å identifisere MCI enn for eksempel Mini Mental State Examination (MMSE) (Breton et al., 2019).

Trail Making Test måler oppmerksomhet og tempo, i tillegg til eksekutiv funksjon: Testen består av to deler. I del A skal deltakeren trekke en linje mellom tallene 1-25 så raskt som mulig, og her måles oppmerksomhet og psykomotorisk tempo. I del B skal deltakeren trekke linje mellom både tall og bokstaver, 1-A-2-B og så videre, i stigende rekkefølge. Her måles, i tillegg til punktene i del A, delt oppmerksomhet og eksekutiv funksjon (Engedal & Tveito, 2019, s. 91; Espenes et al., 2020; Reitan, 1985).

VOSP silhuetter er en test som måler visuospatial funksjon, en evne som er vist å være svekket ved mild AD sammenlignet med kontroller (Quental et al., 2013). Testen består i å gjenkjenne 15 silhuetter av henholdsvis dyr og dagligdagse gjenstander eller objekter (Warrington, 1991).

Controlled Oral Word Association Test - COWAT FAS, måler ordflyten ved at deltaker skal ramse opp så mange ord som mulig i løpet av ett minutt på bokstavene F, A og S (Benton, 1989; Patterson, 2011).

Beregning av T-score ble brukt i stadieklassifiseringen av kognitiv svikt i DDI-studien, og testresultatene for CERAD utsatt gjenkalling, VOSP silhouetter, Trail making B og COWAT-FAS legges til grunn for beregningen. Med gjennomsnittscore på 50 og et standardavvik på 10 tilsa en T-score på under 35, altså 1,5 standardavvik under snittet, at det forelå svikt. Det er utarbeidet egne normer for beregning av resultat på testene (Eliassen et al., 2020; Espenes et al., 2020; Lorentzen et al., 2021).

### 3.6 Hypotese

Hovedhypotesen er at forhøyet eller risikofylt alkoholbruk kan bidra til hyppigere forekomst og/eller raskere progresjon av kognitiv svikt og utvikling av demens.

Vi forventer også å se en spesielt negativ effekt på kognisjon ved dobbel APOE  $\epsilon 4$  kombinert med høyt alkoholinntak.

## 4 Resultater

Ukentlig alkoholinntak var positivt assosiert med resultatet på CERAD learning, TMT-A and COWAT-FAS, men ikke for TMT-B og VOSP. Alkohol var også positivt assosiert med bedre resultat på alle testene foruten TMT-B over tid.

Alkoholinntak modererte ikke effekten av tid og kognisjon, noe som impliserer at alkohol ikke har noen effekt på endring i kognisjon over tid i dette utvalget. De som drikker mest, har altså ikke noen dårligere utvikling enn de som drikker lite. De som drakk mest, hadde heller ingen større tendens til å falle fra ved enten å bli ekskludert eller å trekke seg.

ApoE  $\epsilon$ 4 påvirket heller ikke risiko for redusert kognitiv funksjon ved høyere alkoholbruk. Det viste seg likevel at de med dobbel ApoE  $\epsilon$ 4 hadde dårligere kognitiv funksjon på CERAD learning ved Baseline.

## 5 Drøfting

Hovedfunnene i studien var på mange måter overraskende, da vi ikke klarte å se den negative effekten av alkohol og tid som vi hadde forventet. Vi hadde ikke forventet at alkoholbruk skulle være positivt assosiert med resultatet på flere av testene, og heller ikke at resultatene skulle forbedres over tid. At heller ikke ApoE ε4 påvirket kognisjon var også uventet, Sannsynligvis kan disse resultatene forklares av mange andre faktorer som derfor vil drøftes videre.

### 5.1 Bias

Bias omfatter de systematiske feilene og unøyaktighetene som kan oppstå i forskning dersom målingsprosessene forstyrres ved vurdering av resultatene, valg av undersøkelsesobjekter eller undersøkelsesmetoder. På denne måten kan man ende opp med at resultatene ikke reflekterer virkeligheten (Bjørndal & Hofoss, 2017, s. 36; Staff, 2015), og biasene vil derfor påvirke generaliserbarheten i studien (Staff, 2015). På norsk brukes også ordet «skjevhet» (Staff, 2015).

#### 5.1.1 Utvalgsbias/selvseleksjonsbias

Det er sannsynlig at det kan forekomme utvalgsbias og selvseleksjonsbias i denne studien, som gjør at egenskaper i utvalget kan avvike fra befolkningen generelt (Bjørndal & Hofoss, 2017, s. 36). De fleste deltakerne i DDI-studien er rekruttert gjennom annonsering blant annet i aviser (Kirsebom et al., 2017). Da kreves det derfor en viss interesse i å delta, og overskudd og mental kapasitet til å stille opp til undersøkelser. Dette kan derfor reflekteres i utvalget ved at mer ressurssterke og friske deltakere sannsynligvis tar kontakt og utgjør størstedelen av utvalget. Fordi deltakere også rekrutteres fra hukommelsesklinikker, kan en anta at deltakere som personlig blir spurt av sin behandlende lege, kan synes det er vanskeligere å takke nei i en slik situasjon.

#### 5.1.2 Hukommelsesbias

Hukommelsesbias kan også påvirke resultatene i denne studien. Underrapportering av alkoholinntak er et kjent fenomen, og kan skje både bevisst og ubevisst (Boniface et al.,



2014). Alkoholbruk kan for mange føles som et sensitivt spørsmål å svare på, og dermed medføre at man ikke opplyser om korrekt inntak. Det kan også være vanskelig å estimere alkoholbruk bakover i tid. Boniface et al. (2014) sammenlignet dagbokføring og estimering av inntak på intervju, og det viste seg at det var signifikant forskjell mellom rapporteringene både hos kvinner og menn. Det var altså manglende samsvar mellom den rapporterte mengden gjennom uken, kontra bruken som er oppgitt i etterkant. Dette antyder en ubevisst underrapportering, fordi deltakerne ikke vil kunne skjule noe ved å innrapportere lavere alkoholforbruk på intervjuet enn i dagboken. I vår studie kunne vi kontrollere opp mot CDT-verdiene som ble målt hos deltakerne. Fordi det manglet mange målinger av CDT blir tolkningsmulighetene begrenset og resultatene tvilsomme, men dataene indikerte en svak signifikant sammenheng mellom oppgitt alkoholbruk og faktisk alkoholbruk.

Basert på den store reduksjonen i antall deltakere og dermed data på Follow up 1 (FU1) og Follow up 2 (FU2), har vi lite informasjon om den faktiske kognitive utviklingen og andre utfordringer hos de som ikke er representert i analysene. De vi vet noe om er de som ekskluderes på grunn av demensutvikling, men heller ikke her har vi videre data etter diagnosen ble satt. Vi vet heller ikke hva som er utløsende faktor for at andre deltakere trekker seg, og om disse for eksempel kan ha valgt å trekke seg på bakgrunn av problemer med hukommelse eller andre helseutfordringer relatert til stort alkoholforbruk.

### 5.1.3 Frafallsbias

Frafallsbias representerer den unøyaktigheten som kan oppstå fordi de som kommer tilbake til follow up (FU) også er de friskeste i utgangspunktet. Salthouse et al. (2004) påpeker at de som returnerer til oppfølging i studier i utgangspunktet også gjør det bedre på de første testene. Her kan det også tenkes at de mer ressurssterke og friske er overrepresentert ved FU, og dermed endrer utvalgets sammensetning og begrenser generaliserbarheten.

## 5.2 Retest-effekt

Overraskende nok tilsier resultatene i denne studien at alkoholinntak ikke har noen negativ effekt på kognisjon hos deltakerne, noe som står i kontrast til hypotesen vår i forkant av denne studien. Tvertimot utvikler resultatene på flere kognitive tester seg positivt fra baseline til

oppfølgingene. Dette kan sannsynligvis tilskrives retest-effekten (Salthouse et al., 2004) som vil stå sentralt i en studie hvor mange relativt unge deltakere ble testet hvert 2. år.

Salthouse et al. (2004) peker på at en i tverrsnittstudier har funnet at en lineær kognitiv reduksjon starter i tyveårene, mens det i longitudinelle studier ikke har klart å finne en reduksjon i kognisjon før i 60-årene. De som følges i en longitudinell studie, klarer seg altså bedre over lengre tid. En mulig forklaring på dette er retest-effekten, hvor deltakere oppnår bedre resultater fordi det ikke har gått lang nok tid siden sist de ble testet. Salthouse et al. (2004) fant at det for personer under 60 år kan gå mellom 7 og 14 år hvor retest-effekten veier opp for og kamuflerer den negative effekten økt alder har på kognisjon. Store deler av dette utvalget var under 60 år og dermed spesielt utsatt for dette.

Nettopp fordi re-testing gir denne effekten, må man være spesielt oppmerksom når man sammenligner resultater med tverrsnittstudier, som for eksempel Akagi et al. (2022), og at det i longitudinelle studier vil kunne være en kamuflert reduksjon som ikke kommer tydelig frem på grunn av retest-effekten.

### 5.3 Måling av alkoholbruk

Vi har ikke undersøkt sammenheng mellom hyppighet av alkoholinntak og kognitiv funksjon blant deltakerne. «Drinking frequency», altså hyppighet av alkoholinntak innhentes i flere av de tidligere studiene gjort på alkohol og kognisjon. I DDI-studien ble «FAST Alcohol Screening Test» (Hodgson et al., 2002) benyttet som supplement til måling av ukentlig alkoholinntak. Bruk av denne testen i videre analyser kan være relevant, da fokuset i større grad er å identifisere stort alkoholkonsum over et kort tidsrom, såkalt «binge drinking» som også har blitt funnet å øke risikoen for kognitive utfordringer (Koch et al., 2019).

De som tidligere drakk alkohol, er heller ikke identifisert i denne studien. Vi vet ikke hvor stor del av utvalget som tidligere kan ha hatt stort alkoholinntak. Selv om de ved undersøkelsestidspunkt kan ha vært avholds og oppgitt ukentlig alkoholinntak på null enheter, kan vi ikke vite hvorvidt disse allerede har skader etter tidligere høyt alkoholinntak.

## 5.4 Andre utfordringer

Sammenlignet med for eksempel Langballe et al. (2015) sin studie ved bruk av HUNT-data, er denne studien basert på betydelig kortere oppfølgingsperiode. Dette er problematisk fordi kognitiv svekkelse som følge av demensrelaterte prosesser kan utvikle seg svært langsomt, over flere år. Ved kort oppfølging vil en derfor ikke nødvendigvis fange opp endringer, siden disse vil være små pr. tidsenhet. En kan si at effektstørrelsen av tid vil være liten pr tidsenhet. Konklusjoner som kan trekkes ut ifra denne studien er derfor begrenset, som følge av blant annet dette.

Seleksjon av deltakere i form av eksklusjonskriterier kan også påvirke studiens reliabilitet og generaliserbarhet, og i DDI-studien var flere alvorlige sykdommer lagt til grunn som eksklusjonskriterier. Deltakere med alvorlig somatisk og psykisk sykdom som ikke blir inkludert i studien kan være blant de som har større risiko for kognitiv svikt enten isolert sett eller som følge av alkoholbruk. Det kan også være at potensielle deltakere allerede kunne ha utviklet hjerneskade og/eller demens tidligere, og dermed ikke fylte inklusjonskriteriene. En befolkningsstudie som HUNT vil på denne måten kunne gi mer korrekt bilde av risiko i befolkningen, ved at slike sykdommer ikke ekskluderes og man får et mer helhetlig bilde som ligner den faktiske populasjonen. At en fortsatt ser en økt deltakelse i studier blant friskere mennesker kan en likevel legge til grunn (Salthouse et al., 2004), men da vil dette påvirkes av selvseleksjon fra deltakeres side, og ikke basert på studienes eksklusjonskriterier i tillegg. Store forskjeller i både metode, inklusjons- og eksklusjonskriterier og gjennomføring er påpekt som utfordringer når tidligere forskning skal sammenlignes, og er påpekt som en utfordring i flere metaanalyser på temaet (R. Peters et al., 2008; Rehm et al., 2019).

En annen utfordring er at aldersgruppene som inkluderes i studiene er veldig varierende. I denne studien hadde deltakerne et aldersspenn fra 40-80 år ved inklusjon, til sammenligning med for eksempel Koch et al. (2019) som undersøkte eldre over 72 år. Med så stor spredning i aldersgrupper er det også vanskeligere å sammenligne på tvers av studier.

## 5.5 Videre arbeid

Oppgavens omfang ga noen begrensninger i antall oppfølgingsanalyser, og det er flere potensielle vinklinger som kan være aktuelle for fremtidige analyser av data fra DDI-studien. Det vil være interessant å gjøre disse samme analysene når man har flere oppfølgingstidspunkt på flere av deltakerne. I og med at studien er pågående, ble det prioritert å kun bruke data fra besøkene hvor et stort antall av deltakerne har gjennomført. Det gjorde at de første 6-årsoppfølgingene ble valgt bort, fordi utvalget var såpass mangelfullt. Merk at alle besøkstidspunkt ble inkludert i artikkelens figur 1 med grafisk fremstilling av resultat på de kognitive testene.

Inklusjon av depresjonssymptomer og livsstilsfaktorer som en vet øker risikoen for demensutvikling ville også vært en interessant vinkling i fremtidige analyser. I datamaterialet finnes også spørsmål om røyking, BMI, hjerte-karsykdom og diabetes. En beregning av en total risikoscore kunne gitt mer nøyaktige resultater, hvor konfunderende faktorer også ble prioritert i større grad.

Dersom informasjon om hyppighet av alkoholinntak hadde blitt samlet inn, ville dette også kunne bidratt til mer robuste analyser. Da hadde funnene kunne blitt tolket opp mot tidligere forskning på akkurat samme typen data, og en kunne sett om de som drikker små mengder daglig har en annen risikoprofil kontra de som drikker store mengder på en gang. Fordi flere tidligere studier i tillegg har undersøkt hvilken type alkohol som ble konsumert, vil slik informasjon kunne bidratt mer i forskning på hva som ligger bak valg av de forskjellige drikkevarene og om hvilke sosiale faktorer og vaner som er med å påvirke forbruket og risikoen.

På bakgrunn av oppgavens omfang ble enkelte variabler valgt ut og prioritert. I fremtidige studier ville inklusjon av både resultater fra «FAST Alcohol Screening Test», pårørendes svar på om det foreligger overforbruk av alkohol, i tillegg til en større andel CDT-resultater og andre relevante biomarkørene knyttet til demensrisiko gitt større tyngde i resultatene og konklusjonene.

## 6 Konklusjon

Studiens konklusjon basert på resultatene er at alkoholinntak ikke er assosiert med risiko for kognitiv svikt ved 4 år i vårt utvalg. De som drikker mest, har ikke noen dårligere kognitiv utvikling enn dem som drikker lite. Heller ikke deltakere med ApoE  $\epsilon$ 4 hadde noen verre utvikling enn de med ApoE  $\epsilon$ 2 eller  $\epsilon$ 3, selv om  $\epsilon$ 4-allellen var forbundet med dårligere skåre på CERAD Learning på Baseline.

Resultatene kan i begrenset grad generaliseres til populasjonen, og det er flere utfordringer knyttet til tolkningen av resultatene. To av de viktigste utfordringene er at det var svært få individer med høyt alkoholforbruk, og at oppfølgingstiden var kort. Utvalget er sannsynligvis også preget av ressurssterke mennesker med en livsstil som gir både fysisk og psykisk overskudd til å delta i en studie. I tillegg er risikoen for at retest-effekten påvirker resultatene stor, og kamuflerer den ellers naturlige reduksjonen i kognisjon med alderen.

Selv om alkohol ikke hadde noen negativ effekt på kognisjon i denne studien, er det likevel viktig å være klar over alkoholens skadelige effekt på områder det er forsket mer på, og at man selv kan bidra til å minske denne risikoen ved å gjøre smarte livsstilsvalg.

Flere studier som tar for seg tidlige tegn på sykdom, vil være verdifullt for fremtidige behandlingsalternativer. De vil også være viktige for utvikling av helseråd, hjelp og mulighet til selv å kunne begrense risiko og skade ved å sette søkelys på modifiserbare livsstilsvalg. Samlet kan dette gi redusert sykdomsrisiko både når det kommer til kognisjon og hjernesykdommer, i tillegg til andre somatiske og psykiske sykdommer eller symptomer.

## 7 Referanser

- Akagi, Y., Kabayama, M., Gondo, Y., Masui, Y., Yasumoto, S., Klinpuktan, N., Srithumsuk, W., Godai, K., Ikebe, K., Akasaka, H., Yokoyama, S., Nozato, Y., Takami, Y., Takeya, Y., Yamamoto, K., Sugimoto, K., Arai, Y., Inagaki, H., Ishizaki, T., Rakugi, H. & Kamide, K. (2022). Alcohol drinking patterns have a positive association with cognitive function among older people: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*, 22(1), 158.  
<https://doi.org/10.1186/s12877-022-02852-8>
- Aldring og helse. (u.å.). *Utredning av demens*. Hentet 23. mai 2022 fra  
<https://www.aldringoghelse.no/demens/utredning-av-demens/>
- Ariyo, O., Quintero, A., Muñoz, J., Verbeke, G. & Lesaffre, E. (2020). Bayesian model selection in linear mixed models for longitudinal data. *J Appl Stat*, 47(5), 890-913.  
<https://doi.org/10.1080/02664763.2019.1657814>
- Benton, A. L. a. K. d. H. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*. AJA Associates.
- Bjørndal, A. & Hofoss, D. (2017). *Statistikk for helse- og sosialfagene* (2. utg., Bd. 8). Gyldendal Norsk Forlag.
- Boniface, S., Kneale, J. & Shelton, N. (2014). Drinking pattern is more strongly associated with under-reporting of alcohol consumption than socio-demographic factors: evidence from a mixed-methods study. *BMC Public Health*, 14, 1297.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1297>
- Breton, A., Casey, D. & Arnaoutoglou, N. A. (2019). Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 34(2), 233-242.  
<https://doi.org/10.1002/gps.5016>
- Brækhus, A. (2011). Biomarkers of dementia. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 131(22), 2218.  
<https://doi.org/10.4045/tidsskr.11.1245>
- Downer, B., Zanjani, F. & Fardo, D. W. (2014). The Relationship Between Midlife and Late Life Alcohol Consumption, APOE e4 and the Decline in Learning and Memory Among Older Adults. *Alcohol and Alcoholism*, 49(1), 17-22.  
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agt144>
- Eliassen, I. V., Fladby, T., Kirsebom, B. E., Waterloo, K., Eckerström, M., Wallin, A., Bråthen, G., Aarsland, D. & Hessen, E. (2020). Predictive and diagnostic utility of brief

- neuropsychological assessment in detecting Alzheimer's pathology and progression to dementia. *Neuropsychology*, 34(8), 851-861. <https://doi.org/10.1037/neu0000698>
- Engedal, K. & Tveito, M. (2019). *Alderspsykiatri*. Forlaget aldring og helse - akademisk.
- Espenes, J., Hessen, E., Eliassen, I. V., Waterloo, K., Eckerström, M., Sando, S. B., Timón, S., Wallin, A., Fladby, T. & Kirsebom, B.-E. (2020). Demographically adjusted trail making test norms in a Scandinavian sample from 41 to 84 years. *The Clinical Neuropsychologist*, 34(sup1), 110-126. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1829068>
- Faden, A. I., Wu, J., Stoica, B. A. & Loane, D. J. (2016). Progressive inflammation-mediated neurodegeneration after traumatic brain or spinal cord injury. *British Journal of Pharmacology*, 173(4), 681-691. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bph.13179>
- FHI. (2021). *Demens*. Hentet 23. februar 2022 fra <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/demens/>
- Fillenbaum, G. G., van Belle, G., Morris, J. C., Mohs, R. C., Mirra, S. S., Davis, P. C., Tariot, P. N., Silverman, J. M., Clark, C. M., Welsh-Bohmer, K. A. & Heyman, A. (2008). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement*, 4(2), 96-109. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.08.005>
- Fladby, T., Palhaugen, L., Selnes, P., Waterloo, K., Brathen, G., Hessen, E., Almdahl, I. S., Arntzen, K. A., Auning, E., Eliassen, C. F., Espenes, R., Grambaite, R., Grontvedt, G. R., Johansen, K. K., Johnsen, S. H., Kalheim, L. F., Kirsebom, B. E., Muller, K. I., Nakling, A. E., Rongve, A., Sando, S. B., Siafarikas, N., Stav, A. L., Tecelao, S., Timon, S., Bekkelund, S. I. & Aarsland, D. (2017). Detecting At-Risk Alzheimer's Disease Cases. *J Alzheimers Dis*, 60(1), 97-105. <https://doi.org/10.3233/JAD-170231>
- Fürst. (u.å). *S-CDT*. <https://www.furst.no/analyse-og-klinikk/analyser/cdt/>
- Gustaw-Rothenberg, K., Lerner, A., Bonda, D. J., Lee, H. G., Zhu, X., Perry, G. & Smith, M. A. (2010). Biomarkers in Alzheimer's disease: past, present and future. *Biomark Med*, 4(1), 15-26. <https://doi.org/10.2217/bmm.09.86>
- Helsenorge. (2022, April 5, 2022). *Alkohol og helse*. Hentet 4. mai 2022 fra <https://www.helsenorge.no/alkohol/alkohol-og-helse/>
- Hodgson, R., Alwyn, T., John, B., Thom, B. & Smith, A. (2002). The FAST Alcohol Screening Test. *Alcohol Alcohol*, 37(1), 61-66. <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.1.61>

- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M. & Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *14*(4), 535-562.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., Petersen, R. C., Rabin, L. A., Rami, L., Reisberg, B., Rentz, D. M., Sachdev, P. S., de la Sayette, V., Saykin, A. J., Scheltens, P., Shulman, M. B., Slavin, M. J., Sperling, R. A., Stewart, R., Uspenskaya, O., Vellas, B., Visser, P. J. & Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, *10*(6), 844-852.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Kirsebom, B. E., Espenes, R., Hessen, E., Waterloo, K., Johnsen, S. H., Gundersen, E., Botne Sando, S., Rolfseng Grøntvedt, G., Timón, S. & Fladby, T. (2019). Demographically adjusted CERAD wordlist test norms in a Norwegian sample from 40 to 80 years. *Clin Neuropsychol*, *33*(sup1), 27-39. <https://doi.org/10.1080/13854046.2019.1574902>
- Kirsebom, B. E., Espenes, R., Waterloo, K., Hessen, E., Johnsen, S. H., Brathen, G., Aarsland, D. & Fladby, T. (2017). Screening for Alzheimer's Disease: Cognitive Impairment in Self-Referred and Memory Clinic-Referred Patients. *J Alzheimers Dis*, *60*(4), 1621-1631. <https://doi.org/10.3233/JAD-170385>
- Knapskog, A. B., Engedal, K., Selbæk, G. & Øksengård, A. R. (2021). [Alzheimer's disease – diagnosis and treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, *141*(7).  
<https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0919> (Opprinnelig utgitt Alzheimers sykdom – diagnostikk og behandling.)
- Koch, M., Fitzpatrick, A. L., Rapp, S. R., Nahin, R. L., Williamson, J. D., Lopez, O. L., DeKosky, S. T., Kuller, L. H., Mackey, R. H., Mukamal, K. J., Jensen, M. K. & Sink, K. M. (2019). Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline Among Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment. *JAMA Netw Open*, *2*(9), e1910319. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10319>



- Langballe, E. M., Ask, H., Holmen, J., Stordal, E., Saltvedt, I., Selbaek, G., Fikseunet, A., Bergh, S., Nafstad, P. & Tambs, K. (2015). Alcohol consumption and risk of dementia up to 27 years later in a large, population-based sample: the HUNT study, Norway. *Eur J Epidemiol*, 30(9), 1049-1056. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0029-2>
- Li, J., Joshi, P., Ang, T. F. A., Liu, C., Auerbach, S., Devine, S. & Au, R. (2021). Mid- to Late-Life Body Mass Index and Dementia Risk: 38 Years of Follow-up of the Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 190(12), 2503-2510. <https://doi.org/10.1093/aje/kwab096>
- Lorentzen, I. M., Espenes, J., Hessen, E., Waterloo, K., Bråthen, G., Timón, S., Aarsland, D., Fladby, T. & Kirsebom, B. E. (2021). Regression-based norms for the FAS phonemic fluency test for ages 40-84 based on a Norwegian sample. *Appl Neuropsychol Adult*, 1-10. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1918128>
- NHI. (2019, January 31, 2019). *Hvorfor utvikler noen demens?* Hentet 22. mai 2022 fra <https://nhi.no/sykdommer/eldre/demens/demens-hvorfor-blir-noen-demente/>
- NHI. (2020a). *Aterosklerose, åreforkalkning*. Norsk Helseinformatikk. Hentet 22. mai 2022 fra <https://nhi.no/kroppen-var/sykdomsprosesser/aterosklerose/>
- NHI. (2020b, July 6, 2020). *Livsstilssykdommer*. Norsk Helseinformatikk. Hentet 22 mai 2022 fra <https://nhi.no/livsstil/egenomsorg/livsstilssykdommer/>
- Niemelä, O. & Alatalo, P. (2010). Biomarkers of alcohol consumption and related liver disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 70(5), 305-312. <https://doi.org/10.3109/00365513.2010.486442>
- NTNU. (u.å.). *The HUNT Study - a longitudinal population health study in Norway*. Hentet 25. mars 2022 fra <https://www.ntnu.edu/hunt>
- Oslin, D., Atkinson, R. M., Smith, D. M. & Hendrie, H. (1998). Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 13(4), 203-212. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199804\)13:4<203::AID-GPS734>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199804)13:4<203::AID-GPS734>3.0.CO;2-B)
- Patterson, J. (2011). F-A-S Test. I J. S. Kreutzer, J. DeLuca & B. Caplan (Red.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (s. 1024-1026). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3\\_886](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_886)
- Perrin, R. J., Fagan, A. M. & Holtzman, D. M. (2009). Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*, 461(7266), 916-922. <https://doi.org/10.1038/nature08538>

- Peters, R., Peters, J., Warner, J., Beckett, N. & Bulpitt, C. (2008). Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing*, 37(5), 505-512. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn095>
- Peters, R., Poulter, R., Warner, J., Beckett, N., Burch, L. & Bulpitt, C. (2008). Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatrics*, 8(1), 36. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-36>
- Quental, N. B., Brucki, S. M. & Bueno, O. F. (2013). Visuospatial function in early Alzheimer's disease--the use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *PLoS One*, 8(7), e68398. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068398>
- Rehm, J., Hasan, O. S. M., Black, S. E., Shield, K. D. & Schwarzing, M. (2019). Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther*, 11(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0453-0>
- Reitan, R. a. D. W. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: therapy and clinical assessment*. Neuropsychological Press.
- Rongve, A., Arsland, D. & Graff, C. (2013). [Alzheimer's disease and genetics]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 133(14), 1449-1452. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.12.0873> (Opprinnelig utgitt Alzheimers sykdom og genetikk.)
- Salthouse, T. A., Schroeder, D. H. & Ferrer, E. (2004). Estimating Retest Effects in Longitudinal Assessments of Cognitive Functioning in Adults Between 18 and 60 Years of Age. *Dev Psychol*, 40(5), 813-822. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.40.5.813>
- Shek, D. T. L. & Ma, C. M. S. (2011). Longitudinal Data Analyses Using Linear Mixed Models in SPSS: Concepts, Procedures and Illustrations. *ScientificWorldJournal*, 11, 42-76. <https://doi.org/10.1100/tsw.2011.2>
- Skogseth, R. E., Fladby, T., Mulugeta, E. & Aarsland, D. (2011). [Biomarkers in spinal fluid of patients with dementia]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 131(22), 2235-2238. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.10.0104> (Opprinnelig utgitt Biomarkorer i spinalvaeske ved demens.)
- Slayday, R. E., Gustavson, D. E., Elman, J. A., Beck, A., McEvoy, L. K., Tu, X. M., Fang, B., Hauger, R. L., Lyons, M. J., McKenzie, R. E., Sanderson-Cimino, M. E., Xian, H., Kremen, W. S. & Franz, C. E. (2021). Interaction between Alcohol Consumption and

- Apolipoprotein E (ApoE) Genotype with Cognition in Middle-Aged Men. *J Int Neuropsychol Soc*, 27(1), 56-68. <https://doi.org/10.1017/S1355617720000570>
- SSB. (u.å.). *1 av 3 drikker alkohol hver uke*. . Statistisk sentralbyrå.  
<https://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/1-av-3-drikker-alkohol-hver-uke>.
- Staff, A. (2015). *Bias*. De nasjonale forskningsetiske komiteene. Hentet 23. mai 2022 fra  
<https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/uavhengighet/bias/>
- Statens helsetilsyn & World Health Organization. (1999). *ICD-10 : psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser : kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer*. Universitetsforlaget.
- Tevik, K., Selbæk, G., Engedal, K., Seim, A., Krokstad, S. & Helvik, A.-S. (2017). Bruk av alkohol og vanedannende legemidler blant eldre. *Demens & alderspsykiatri*. *Demens og alderspsykiatri*, 21(4), 35-38. <https://www.aldringoghelse.no/bruk-av-alkohol-og-vanedannende-legemidler-blant-eldre/>
- Topiwala, A. & Ebmeier, K. P. (2018). Effects of drinking on late-life brain and cognition. *Evid Based Ment Health*, 21(1), 12-15. <https://doi.org/10.1136/eb-2017-102820>
- Warrington, E. K. a. M. J. (1991). *The Visual Object and Space Perception Battery*. Thames Valley Test Company.
- Wikipedia. (u.å.). *Effect Size*. Hentet 31. aug 2022 fra  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Effect\\_size#Pearson\\_r\\_or\\_correlation\\_coefficient](https://en.wikipedia.org/wiki/Effect_size#Pearson_r_or_correlation_coefficient)
- World Health Organization. (2021, Sept 2, 2022). *Dementia*. Hentet 1. mai, 2022 fra  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Zhou, W., Xu, D., Peng, X., Zhang, Q., Jia, J. & Crutcher, K. A. (2008). Meta-analysis of APOE4 allele and outcome after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 25(4), 279-290.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2007.0489>

## Del 2: Artikkel

# The effect of alcohol in development and progression of cognitive impairment

**Marthe Alver Hovsbakken\*** (co-authors to be inserted before submission)

The Faculty of Health Sciences University of Stavanger, Stavanger, Norway

**Correspondence:**

Ma.hovsbakken@stud.uis.no

**Number of words:**

4808

**Number of figures:**

1

**Number of tables:**

4

**Running title:** The effect of alcohol on cognition

**Keywords:** cognition, subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, cognitive decline, alcohol consumption, ApoE

## Abstract

**Background:** While the average alcohol intake among the elderly is increasing, the effect it has on the brain and cognition is not clear. Excessive alcohol intake increases the risk of cognitive impairment and dementia. However, there are conflicting findings regarding low to moderate consumption and longitudinal studies are few. **Methods:** In this study, we assessed the prospective and cross-sectional effects of alcohol use on cognitive performance using linear mixed models. **Results:** Weekly self-reported ingestion of alcohol was positively associated with cognitive performance across several cognitive tests, but alcohol consumption did not affect the longitudinal course of cognition. Apolipoprotein-status did not alter the effect of alcohol on cognition, but participants with double Apolipoprotein  $\epsilon 4$  had significantly lower score on memory as measured with the CERAD learning test.

**Conclusions:** Alcohol consumption was not associated with cognitive decline in this sample. More studies are needed to fully explain the correlation between alcohol and cognitive impairment and to improve treatment and limit dementia risk.

## Introduction

The Norwegian institute of public health (FHI) estimated that 105000 Norwegians were living with dementia in 2021, and that this number will be doubled in 2050 due to the increase in life expectancy (FHI 2021). Dementia is ranked as the seventh most leading cause of death in the world (World Health Organization 2021), thus there is a need to prioritize research on treatments for dementia. In addition to clinical trials on possible medications, there is focus on identifying early signs and symptoms of cognitive impairment. The aim is to prevent disease development and facilitate early management and adjustment for both the patients and their surroundings (Jessen, Amariglio et al. 2014).

One known risk factor for cognitive deficits and dementia is high alcohol consumption (Kim, Lee et al. 2012, Topiwala and Ebmeier 2018). In extreme cases, over time, the neurotoxic effects of alcohol can lead to extensive cognitive decline with both structural and functional

damage in the brain causing what is referred to as Alcohol-related dementia (ARD) (Oslin, Atkinson et al. 1998, Ridley, Draper et al. 2013, Sachdeva, Chandra et al. 2016). Despite the risk from alcohol overconsumption, alcohol use among older people is increasing, and could therefore be a modifiable risk factor for cognitive decline and dementia in the older population (Langballe, Ask et al. 2015, Topiwala and Ebmeier 2018, Bye and Moan 2020).

Even moderate alcohol consumption has been suggested as a possible risk factor for impaired cognition, but the effect of this association is still unclear (Downer, Zanjani et al. 2014). Some studies have found a protective effect of light (Peters, Peters et al. 2008), or light to moderate alcohol consumption (Solfrizzi, D'Introno et al. 2007, Rehm, Hasan et al. 2019). Meanwhile, others have found that both high alcohol intake and abstaining from alcohol was associated with reduction in cognitive function, suggesting a protective effect of moderate alcohol intake (Koch, Fitzpatrick et al. 2019). Others fail to replicate the same result, finding no effect on cognition (Topiwala and Ebmeier 2018, Slayday, Gustavson et al. 2021).

The effects of alcohol regarding causal effects on life-span cognition are difficult to study, as the trajectory of cognitive decline associated with aging can be gradual and subtle for a long time before it eventually might progress to over to dementia (Perrin, Fagan et al. 2009). In the clinical literature, the presenting symptoms in the earliest stage of disease development has been named "subjective cognitive decline" (SCD) (Kirsebom, Espenes et al. 2017). Many patients will have normal performance on cognitive tests within 1.5 standard deviations (SD) below the normative means, using calculated regression norms (Eliassen, Fladby et al. 2020, Espenes, Hessen et al. 2020, Lorentzen, Espenes et al. 2021), but will have a subjective experience of impaired memory (Jessen, Amariglio et al. 2014, Fladby, Palhaugen et al. 2017, Kirsebom, Espenes et al. 2017).

SCD is not necessarily a sign of objective and progressive cognitive decline, as subjective cognitive dysfunction may be due to factors such as depression or to other treatable and transient causes. Objective cognitive impairment is captured by the concept "mild cognitive impairment" (MCI), which is often seen before dementia develops, and MCI is a major risk factor for development of dementia (Jessen, Amariglio et al. 2014, Kirsebom, Espenes et al. 2017). In MCI, individuals have an objective loss of intellectual function which affects performance on neuropsychological tests, but they do not yet meet the dementia criteria of disabling loss of function (Perrin, Fagan et al. 2009, Fladby, Palhaugen et al. 2017, Kirsebom, Espenes et al. 2017, Jack, Bennett et al. 2018, World Health Organization n.d.). The changes in cognitive function seen in MCI can be conceived as a "prodromal" or "pre-dementia" phase, possibly lasting for at least 10-15 years prior to dementia development (Perrin, Fagan et al. 2009).

Alcohol consumption leading to cognitive impairment may affect parts of the brain differently than neurodegenerative processes that lead to the most common dementia which is Alzheimer's disease. Thus, the cognitive profile may also be different. However, it is also possible that alcohol consumption may be a catalyst for dementias such as Alzheimer's disease. Several studies have compared cognitive profiles among people with ARD or alcohol overconsumption to other dementia types and to people without dementia. People with ARD have been found to struggle on tests measuring visuospatial function, delayed recall and recognition, and executive function including letter fluency (Saxton, Munro et al. 2000, Schmidt, Gallo et al. 2005, Ridley, Draper et al. 2013). However, performance is better on memory, naming, and semantic tasks (Saxton, Munro et al. 2000, Schmidt, Gallo et al. 2005). People with alcohol overconsumption but no dementia diagnosis have also been found to have

worse performance on tests measuring immediate learning and recall compared to normal controls (Saxton, Munro et al. 2000).

The search for biological mechanisms causing MCI and dementia has revealed Apolipoprotein E (ApoE) as the strongest genetic factor for Alzheimer's disease that we know of (Farrer, Cupples et al. 1997, Fladby, Palhaugen et al. 2017), but also for other neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease (Giau, Bagyinszky et al. 2015). It comes in the epsilons  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  and  $\epsilon 4$ , where positive ApoE  $\epsilon 4$  status is associated with greater decline in learning and memory among subjects over 65 years of age (Downer, Zanjani et al. 2014). Having two  $\epsilon 4$  alleles is found to increase the risk of Alzheimer's disease up to about 30 % by age 75, and to more than 50 % by age 85 (Genin, Hannequin et al. 2011). Premature atherosclerosis (Gustaw-Rothenberg, Lerner et al. 2010), increased neuroinflammation, impaired response to neuronal injury and negative effect on synaptic plasticity (Verghese, Castellano et al. 2011) are mechanisms suspected to contribute to this elevated risk. Combined with alcohol,  $\epsilon 4$  allele is suspected to increase vulnerability to the deleterious effects of alcohol, and to accelerate the rate of conversion and progression from cognitive impairment to dementia (Liu, Liu et al. 2013, Slayday, Gustavson et al. 2021). Thus, alcohol consumption in combination with  $\epsilon 4$  could possibly trigger neurodegeneration leading to different forms of dementia, not simply a distinct ARD.

Based on previous research, our hypothesis is that increased alcohol intake has a negative effect on cognition in our sample. We also assume that the presence of the ApoE  $\epsilon 4$  allele will have negative effect on cognition, being especially negative for those with high alcohol consumption.

## **Materials and methods**

### **Study design**

#### Dementia Disease Initiation (DDI)

Data in this study was derived from the ongoing Dementia Disease Initiation study (DDI). DDI is an observational, prospective study concerning risk-factors for incident cognitive impairment and dementia. All Norwegian health regions and university hospitals co-operate to recruit participants with self-reported cognitive impairment and healthy controls to the study (Fladby, Palhaugen et al. 2017).

The participants were between 40 and 80 years of age at inclusion. History of brain trauma, dementia, developmental disorders, intellectual disabilities, severe somatic disorders, or severe psychiatric disorders were exclusion criteria (Fladby, Palhaugen et al. 2017).

At baseline, the subjects with cognitive symptoms were classified as having subjective cognitive decline (SCD) or mild cognitive impairment (MCI). Controls are classified as either healthy controls with normal or abnormal cognitive screening, as well as with or without first degree relatives with dementia. At each visit, the participants are restaged, based on new information about cognitive function (Fladby, Palhaugen et al. 2017).

Participants are examined biannually, and the visits include examination by a study doctor, questionnaires, cognitive testing, blood samples, lumbar puncture, MRI and collecting information from a relative or caregiver. More details on the DDI study can be found in Fladby, Palhaugen et al. (2017).

### Study population

The large amount of data collected in the DDI study offers a possibility to identify the interaction between cognitive decline and alcohol use, while controlling for many other possibly confounding variables such as sex, age and education.

We used a subsample from the DDI-study, which included data from all participants who had reported mean weekly alcohol intake on at least one visit. We assessed the first 3 visits of the study; baseline (BL), follow up after 2 years (FU1) and follow up after 4 years (FU2). We also included data from participants who had not completed all three visits.

### **Measures**

In this study on alcohol and cognition, the most important variables were the results from the cognitive test battery and blood biochemistry, in addition to sociodemographic data and info about alcohol consumption.

### Alcohol use

Alcohol use as an independent variable was assessed by asking the participant “In average, how many units of alcohol do you drink in a week?”. The alcohol biomarker Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT) (Niemelä and Alatalo 2010) was collected as a part of the routine blood samples. However, as a small sub-sample had data on CDT, we used this measure only to validate the subjectively reported number of units of alcohol consumption.

### Cognitive test battery

Scores from the cognitive tests were used as dependent variables. CERAD word list recall learning (Fillenbaum, van Belle et al. 2008), VOSP silhouettes (Warrington 1991), Trail Making Test A and B (Reitan 1985), and Controlled Oral Word Association Test with the letters F, A and S (“COWAT-FAS”)(Benton 1989).

CERAD word list recall learning (“CERAD learning”) is reported as the number of words remembered after three rounds, with a maximum of 30. VOSP silhouettes is reported as the number of correct identification of silhouettes, with a maximum score of 30. Trail making test A and B (“TMT-A/TMT-B”) is reported as seconds used. Controlled Oral Word Association Test (“COWAT-FAS”) is reported as the total number of words remembered from all three letters.

### Sociodemographic

The ratio variables age and education were measured in years, and sex as the nominal variable male/female.

### **Statistical methods**

SPSS Statistics Version 28.0 was used for the analyses. R Studio version 4.0.3 was used for graphs. All variables were assessed regarding suitability for parametrical analyses using histograms. Descriptive statistics were presented using means and standard deviations for the continuous variables and cross-tabulated frequencies for nominal variables. To adjust for the large amount of missing data at different follow-ups for alcohol-consumption, mean alcohol units from all available visits were calculated and used as a fixed predictor. Linear mixed modelling assuming an autoregressive covariance structure was used to assess the effects of alcohol units and time as well as the interaction of alcohol and time with separate analyses for



each cognitive test. Both unadjusted models and models adjusted for nuisance covariates age, sex and years of education were calculated. Linear mixed modelling accounts for the dependencies in repeated measurements of subjects and can accommodate missing data. An assumption of linear mixed modelling is that data is missing at random. We thus analyzed whether alcohol consumption was a predictor of attrition using logistic regression.

## Results

The properties of the sample are described in Table 1. Of the 943 subjects in the DDI study, 757 subjects had data on alcohol consumption on at least one measurement. This constituted the sub-sample for the present study. In Table 1 we describe the number of subjects with valid data for each variable for each follow-up measurement. Since there are missing data in varying numbers on the different variables, N will thus vary for each analysis.

*(Insert table 1 here)*

In Table 2, the distribution of alcohol consumption in the sample is presented. For descriptive purposes, participants were split into four groups, based on age and reported weekly alcohol intake. Alcohol intake was based on mean reported units from all available visits.

*(Insert table 2 here)*

Of the participants under the age of 65, 0.9 % reported drinking more than 14 units per week. 6.1 % of participants aged 65 and older reported drinking 7 units or more per week.

In Table 3, we present the findings from the linear mixed models (LMM) with alcohol, time and the interaction of alcohol and time, unadjusted for nuisance covariates and with the different cognitive tests as outcome.

*(Insert table 3 here)*

In Table 4, the same models as in Table 2 are presented, but adjusted for the nuisance covariates age, sex and education years.

*(Insert table 4 here)*

These analyses were repeated with a binary variable indicating double ApoE  $\epsilon 4$  alleles, but there were no significant interactions with alcohol use or with alcohol use and time, hence we do not show details of the results. However, there was a main-effect of double APOE  $\epsilon 4$  on CERAD learning (beta=-1.82, p=.026), indicating that the presence of double APOE  $\epsilon 4$  reduced the total number of words recalled during learning with 1.82.

For illustrative purposes, we divided the subjects in three groups according to alcohol consumption. The sample is binned in 3 equal groups based on reported alcohol consumption. The green line represents the third of the sample with the lowest consumption, the blue line the middle third of the sample, and the red line the third with the highest consumption and in figure 1 we show an illustration of the estimated (using LMM with groups as categorical variable) longitudinal trajectories on each of the cognitive tests. This illustrates how there are no differences in trajectories as a function of trajectory, and very small main effects concerning group differences.

While the number of subjects with CDT scores was too low for CDT to be used in the multivariate analysis, CDT could still be used to assess whether the self-reported units of alcohol were valid. Thus, we performed non-parametric bivariate correlation analysis between CDT and self-reported units of alcohol, showing a low, but significant relationship ( $\rho=.18$ ,  $p<.001$ ).

We considered whether high alcohol consumption increased the risk of dropping out of the study using logistic regression with dropout at any time after baseline as a binary outcome. There was no relationship between alcohol units and dropout risk.

## **Discussion**

The main finding in the study was that the weekly self-reported ingestion of alcohol was positively associated with cognitive performance across several cognitive tests: CERAD learning, TMT-A and COWAT-FAS, and not for TMT-B and VOSP. Further, subjects performed better at follow-up examinations than at baseline on all cognitive tests except for TMT-B. Alcohol consumption did not moderate the relationship between time and cognition, implying that the longitudinal course of cognition was not affected by alcohol consumption. Finally, ApoE-status did not alter the effect of alcohol on cognition, but participants with double ApoE  $\epsilon 4$  had significantly lower score on CERAD learning.

## **Interpretations**

The main result showing a positive effect of alcohol consumption on cognition could be interpreted in at least two radically different ways: 1) There is true, causal, protective effect of alcohol consumption in the range of that of the present sample (not more than moderate) or 2) the effect is due to confounders that explain both alcohol consumption and cognition. The lack of positive longitudinal effects indicates that explanation 2 is most likely and that the cross-sectional main effect is due to confounders.

Peters, Peters et al. (2008) concluded with a possible protective effect of limited alcohol intake on dementia, while Rehm, Hasan et al. (2019) found that light to moderate alcohol intake in adulthood and late adulthood is associated with lower risk of developing cognitive impairment and dementia, suggesting that a reduction in heavy alcohol intake could be a potential strategy in dementia prevention. The studies pointed out methodical weaknesses such as the study populations being too healthy and with too few heavy alcohol users represented in the studies. Suggestions for further research included both standardization of measures and randomized prevention trials as a future step in research (Peters, Peters et al. 2008, Rehm, Hasan et al. 2019). On the contrary, Langballe, Ask et al. (2015) found a significantly higher risk of dementia when frequently drinking alcohol, compared to consuming alcohol infrequently. Finally, Akagi, Kabayama et al. (2022) did not find a negative association between cognitive function and daily alcohol consumption, and Slayday, Gustavson et al. (2021) also found that alcohol consumption did not affect any of the cognitive measures.

The common denominator in these studies with such heterogenous results, is that there are large number of biases and confounders. Longitudinal studies such as ours are more robust than cross-sectional studies and retrospective cohort studies with regard to several confounders, such as recall bias and sampling bias.

### Alcohol consumption in the sample

An important issue to assess, is the low overall alcohol consumption in this sample, with a mean weekly alcohol intake of just 3.31 at BL. We based the groups in Figure 1 on recommendations by The National Health Service in England (NHS). They recommend a limit of 14 units a week in order to limit health risk, and this recommendation applies to both men and women (NHS 2018). For older adults, recommended appropriate alcohol intake is limited to a maximum of 7 units per week, and not more than 3 units per heavy use occasion (Health In Aging Foundation , Moos, Brennan et al. 2004). This means that only 53 participants out of the whole sample had a mean weekly alcohol consumption above this limit.

The low consumption in the sample is likely caused by sample bias, indicating that those who volunteered for study participation might have characteristics that are different from those in the target population. Most of the participants in the sample were self-recruited. Volunteering for study participation needs an active approach, and a physical and mental health surplus, allowing capacity for study participation, represented by people with less cognitive impairment and over all lower risk of conversion to dementia. Because light to moderate alcohol consumption has been related to higher educational level and better social background (Topiwala and Ebmeier 2018, Tsevis, Westman et al. 2022), moderation in alcohol consumption might also indicate presence of other favorable lifestyle factors (Solfrizzi, D'Introno et al. 2007). In our sample, education was found to have a positive effect on cognition, even though it did not abolish the effect of alcohol.

The decrease in participants at FU1 and FU2 could hide important information about the dropouts. If those who drop out are likely to be those more symptomatic or at risk (Henderson and Page 2007), the sample could be a result of survival bias, where those who are still in the study are the healthiest ones. Even if we found that higher alcohol intake did not increase risk of dropping out, we do not know if the subjects who withdrew were more fragile or having a harmful lifestyle regarding other domains than alcohol. Thus, they could also be the ones more vulnerable to cognitive decline in the first place. In addition, participants with a dementia diagnosis were excluded from further follow ups in the DDI study, making it impossible to obtain information on further cognitive trajectory and other health issues.

The suggestion of probable biases above, are also in line with Salthouse, Schroeder et al. (2004), who underline the importance of selective attrition: We have to be aware that in longitudinal studies, the participants who return for follow ups, already in the initial assessment normally perform better than the participants who do not return. Keeping this in mind, we can evaluate different findings in a major Norwegian population-based study: Langballe, Ask et al. (2015) used data from one of the most significant studies of the Norwegian population; the longitudinal study “The Trøndelag Health Study” (HUNT). They found that drinking alcohol frequently was associated with significantly higher dementia risk compared to drinking infrequently, categorized as drinking more than five times in the last 14 days (Langballe, Ask et al. 2015).

When comparing to another study on the Norwegian population, we would have expected more similar results. One explanation may be that the exclusion criteria in the DDI study are stricter than those of the population study of for example Langballe, Ask et al. (2015). Excluding participants with health issues such as brain damage including stroke, serious psychiatric illness or other illnesses that could impair cognition, makes our population healthier and possibly less susceptible to health issues during the study. In addition, the assessment of alcohol intake differs in these two studies, with Langballe, Ask et al. (2015)

assessing drinking frequency and not weekly consumption. This affects the possibility to compare these studies. Due to the exclusion criteria in our sample, there is likely a large difference in overall health status in these studies, since we excluded participants with many serious illnesses that could have affected their overall health status and risk of impairment. This could make our sample healthier than other studies. On the other hand, many of the HUNT-participants died while the study was ongoing, making the study prone to survival bias especially in the older age group (Langballe, Ask et al. 2015).

#### Retest effect

The results from this study also show positive effects of time; the participants score better on the cognitive tests at follow ups than at baseline, but with no interaction with alcohol consumption. This result is likely explained by the retest effect, leading to higher scores in longitudinal studies in comparison to cross sectional studies, revealing that the previous testing gives an advantage in secondary assessments (Salthouse, Schroeder et al. 2004). Salthouse, Schroeder et al. (2004) also found that the retest effect tends to decrease as age increases: For people under 60 years of age, it takes between seven to thirteen years for the retest effect to be eliminated. For the same age group, they assumed that the retest effect is larger than the age effects if the retest is done within seven years. In this study, the participants were tested every two years, which is below the lower limit of seven years, as suggested by Salthouse, Schroeder et al. (2004). In our study, the mean age at baseline was 64. From what's been suggested above, the actual age- or alcohol related decline in cognitive abilities that could have been detected if the retest effect was eliminated, might in this subgroup be camouflaged and instead result in an increase in test results. The retest effect could explain why there is a positive effect of time on the cognitive tests. Nevertheless, it does not explain why the group with the highest alcohol consumption also perform best on cognitive tests in the form of a main effect of alcohol.

We found no interaction between time and alcohol units, meaning that drinking does not affect cognitive trajectory. These results are similar to Downer, Zanjani et al. (2014), who also found no evidence of the trajectory of learning and memory being modified by midlife alcohol consumption. This supports the theory of confounders and biases explaining the results in our study.

#### Reporting of alcohol

Another issue in our subsample is the lack of ability to separate the abstainers from former drinkers, which Slayday, Gustavson et al. (2021) and Langballe, Ask et al. (2015) were able to do. We did not know who might have been exposed to potentially harmful use of alcohol earlier in life, or had stopped drinking because of health issues.

The vague formulation "mean weekly intake" might not be the optimal way of estimating alcohol intake. This way of asking does not account for binge drinking, high risk drinking situations or high-risk drinking days and might include participants who chooses to estimate what they drink in a low drinking week without these specific drinking occasions. Asking about alcohol intake in the last week, the last 14 days or the last month could be more specific, but on the other hand, there might be unusual drinking patterns in this specific time window not reflecting the usual drinking habits of the participants. In Langballe, Ask et al. (2015), infrequent drinking meant 1-4 days in the last 14 days, In this study, we don't know how the alcohol was distributed during the week, but taken into account the general low number of heavy drinkers, we could likely compare these studies as the cohort is expected to consist of rarely- to moderate frequency drinkers or infrequent drinkers.

Several studies on alcohol consumption have found that recall bias and underreporting of alcohol consumption happen in both men and women (Stockwell, Donath et al. 2004, Stockwell, Zhao et al. 2014). Explanations of under-reporting of alcohol consumption has been suggested to include inaccuracy in estimation and difficulties in understanding the concept of «standard drinks», or not taking “high risk drinking days” like holidays into consideration. Our results finding a low, but significant correlation between CDT in blood and reported alcohol intake. This result makes us unsure of the validity of self-reported alcohol consumption.

Tsevis, Westman et al. (2022) found that those who either consumed no alcohol or alcohol every day had lower cognitive function compared to those who were moderate-frequency drinkers. Akagi, Kabayama et al. (2022) and Langballe, Ask et al. (2015) also categorized participants based on drinking patterns. We only assessed self-reported weekly alcohol consumption, not the frequency of alcohol intake. This makes a comparison to several of the earlier research more difficult.

### ApoE

In this study, double ApoE  $\epsilon 4$  was negative for cognition, but it did not in any way interact with alcohol consumption and/or time. The negative effect of ApoE  $\epsilon 4$  on CERAD learning supports the results of earlier studies, suggesting an increased risk of cognitive impairment in ApoE  $\epsilon 4+$  subjects (Gustaw-Rothenberg, Lerner et al. 2010, Downer, Zanjani et al. 2014, Slayday, Gustavson et al. 2021). Earlier studies suggest that high alcohol consumption might be especially harmful for those with one or two  $\epsilon 4$ -alleles (Slayday, Gustavson et al. 2021). The lack of impact in this cohort is somewhat surprising but can be explained by the low alcohol consumption in this cohort which in addition to the few double ApoE  $\epsilon 4$  participants is too low to draw any conclusions.

### **Further work**

Only a subsample with selected measures was assessed in this study. There was more data from the DDI study on alcohol; the FAST alcohol screening test (Hodgson, Alwyn et al. 2002) including information about binge drinking was not assessed. Neither was reported alcohol overconsumption from the questionnaire answered by relatives or caregivers.

Further studies using data from the DDI study assessing the effect of alcohol could be of important value, especially as the follow up time increases, and all participants have completed all visits. To control for other lifestyle risk factors such as smoking and obesity, coronary heart disease and depressive symptoms would increase the reliability of future studies.

### **Limitations**

The findings should be cautiously interpreted because of the many potential biases. Firstly, there are many missing visits and missing data, which is clearly shown in the descriptive statistic in Table 1. One reason for this could be because of participants dropping out or being excluded due to dementia development. In addition, it can also be explained by the fact that the study is still ongoing, and many participants haven't finished all visits at the time of these analyses. A follow up period of 4 years is less than many other studies on alcohol and cognition, and this is likely to affect the ability to detect an actual long-term impact of alcohol consumption.

## **Conclusion**

While there is consensus that heavy alcohol consumption is likely to increase the risk of brain atrophy and dementia, results from this study show that alcohol consumption was not associated with risk of cognitive decline during the four years of study participation. The trajectory of cognitive abilities in the study participants with the highest alcohol intake were not worse compared to participants with lower alcohol intake. The evidence based on earlier research as well as the results from this study are not enough to conclude that there is a true positive effect of alcohol in this sample. There is likely a large number of confounders that explain how these participants have results that seemingly show a positive effect.

While these findings indicate that higher alcohol consumption is not related to cognitive impairment, they do not mean it's safe to consume large amounts of alcohol. There are many other health risks that come from heavy alcohol consumption, and the lack of evidence on alcohol affecting cognitive function will not make up for the overall risk from alcohol overconsumption. This study gives some indications that alcohol consumption within recommended amounts might not be the major concern when it comes to risk of cognitive impairment. If alcohol consumption is limited and within the recommendations, modifying other lifestyle factors could potentially be more beneficial when it comes to limiting dementia risk and risk of cognitive decline.

The complex lifestyle of most people makes it hard to pin-point all factors that might contribute to dementia. The earlier we can identify both risk factors and early signs and symptoms, the easier it will be to ensure preventive measures and modify lifestyle factors that can be harmful. Studies such as the one presented in this article are an important step in determining such factors. Hopefully, in the future treatments and interventions might be possible to implement at an earlier stage before irreversible damage on the brain and severe symptoms develop.

## **Conflict of interest**

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## **Author Contributions**

(Author Contributions to be inserted before submission)

## **Acknowledgements**

I would like to thank the DDI study group for giving me permission to use their data for this article, and Kolbjørn Kallestén Brønnick for valuable guidance and support.

## References

- Akagi, Y., M. Kabayama, Y. Gondo, Y. Masui, S. Yasumoto, N. Klinputdan, W. Srithumsuk, K. Godai, K. Ikebe, H. Akasaka, S. Yokoyama, Y. Nozato, Y. Takami, Y. Takeya, K. Yamamoto, K. Sugimoto, Y. Arai, H. Inagaki, T. Ishizaki, H. Rakugi and K. Kamide (2022). "Alcohol drinking patterns have a positive association with cognitive function among older people: a cross-sectional study." *BMC Geriatr* **22**(1): 158.
- Benton, A. L. a. K. d. H. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, AJA Associates.
- Bye, E. K. and I. S. Moan (2020). "Trends in older adults' alcohol use in Norway 1985-2019." *Nordisk Alkohol Nark* **37**(5): 444-458.
- Downer, B., F. Zanjani and D. W. Fardo (2014). "The Relationship Between Midlife and Late Life Alcohol Consumption, APOE  $\epsilon$ 4 and the Decline in Learning and Memory Among Older Adults." *Alcohol and Alcoholism* **49**(1): 17-22.
- Eliassen, I. V., T. Fladby, B. E. Kirsebom, K. Waterloo, M. Eckerström, A. Wallin, G. Bråthen, D. Aarsland and E. Hessen (2020). "Predictive and diagnostic utility of brief neuropsychological assessment in detecting Alzheimer's pathology and progression to dementia." *Neuropsychology* **34**(8): 851-861.
- Espenes, J., E. Hessen, I. V. Eliassen, K. Waterloo, M. Eckerström, S. B. Sando, S. Timón, A. Wallin, T. Fladby and B.-E. Kirsebom (2020). "Demographically adjusted trail making test norms in a Scandinavian sample from 41 to 84 years." *The Clinical Neuropsychologist* **34**(sup1): 110-126.
- Farrer, L. A., L. A. Cupples, J. L. Haines, B. Hyman, W. A. Kukull, R. Mayeux, R. H. Myers, M. A. Pericak-Vance, N. Risch and C. M. van Duijn (1997). "Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium." *Jama* **278**(16): 1349-1356.
- FHI. (2021). "Demens." Retrieved February 23, 2022, from <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/demens/>.
- Fillenbaum, G. G., G. van Belle, J. C. Morris, R. C. Mohs, S. S. Mirra, P. C. Davis, P. N. Tariot, J. M. Silverman, C. M. Clark, K. A. Welsh-Bohmer and A. Heyman (2008). "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years." *Alzheimers Dement* **4**(2): 96-109.
- Fladby, T., L. Palhaugen, P. Selnes, K. Waterloo, G. Brathen, E. Hessen, I. S. Almdahl, K. A. Arntzen, E. Auning, C. F. Eliassen, R. Espenes, R. Grambaite, G. R. Grontvedt, K. K. Johansen, S. H. Johnsen, L. F. Kalheim, B. E. Kirsebom, K. I. Muller, A. E. Nakling, A. Rongve, S. B. Sando, N. Sifarikas, A. L. Stav, S. Tecelao, S. Timon, S. I. Bekkelund and D. Aarsland (2017). "Detecting At-Risk Alzheimer's Disease Cases." *J Alzheimers Dis* **60**(1): 97-105.
- Genin, E., D. Hannequin, F. Pasquier, B. Dubois, G. Tognoni, N. Fievet, N. Brouwers, K. Bettens, B. Arosio, E. Coto, M. Del Zompo, I. Mateo, D. Wallon, J. Epelbaum, A. Frank-

Garcia, S. Helisalmi, E. Porcellini, A. Pilotto, P. Forti, R. Ferri, E. Scarpini, G. Siciliano, V. Solfrizzi, K. Sleepers, S. Sorbi, G. Spalletta, F. Valdivieso, S. Vepsäläinen, V. Alvarez, P. Bosco, M. Mancuso, F. Panza, B. Nacmias, P. Bossu, M. Hiltunen, O. Hanon, P. Piccardi, G. Annoni, D. Seripa, D. Galimberti, F. Licastro, H. Soininen, J. F. Dartigues, M. I. Kamboh, C. Van Broeckhoven, O. Combarros, J. C. Lambert, P. Amouyel, D. Campion, M. J. Bullido, S. Engelborghs, P. De Deyn and C. Berr (2011). "APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance." Mol Psychiatry **16**(9): 903-907.

Giau, V. V., E. Bagyinszky, S. S. An and S. Y. Kim (2015). "Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases." Neuropsychiatr Dis Treat **11**: 1723-1737.

Gustaw-Rothenberg, K., A. Lerner, D. J. Bonda, H. G. Lee, X. Zhu, G. Perry and M. A. Smith (2010). "Biomarkers in Alzheimer's disease: past, present and future." Biomark Med **4**(1): 15-26.

Health In Aging Foundation. (July, 2020). "Drug And Substance Use." Retrieved August 28, 2022, from <https://www.healthinaging.org/a-z-topic/drug-and-substance-use/basic-facts>.

Henderson, M. and L. Page (2007). "Appraising the evidence: what is selection bias?"

Evidence Based Mental Health **10**(3): 67-68.

Hodgson, R., T. Alwyn, B. John, B. Thom and A. Smith (2002). "The FAST Alcohol Screening Test." Alcohol Alcohol **37**(1): 61-66.

Jack, C. R., Jr., D. A. Bennett, K. Blennow, M. C. Carrillo, B. Dunn, S. B. Haeberlein, D. M. Holtzman, W. Jagust, F. Jessen, J. Karlawish, E. Liu, J. L. Molinuevo, T. Montine, C. Phelps, K. P. Rankin, C. C. Rowe, P. Scheltens, E. Siemers, H. M. Snyder and R. Sperling (2018). "NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **14**(4): 535-562.

Jessen, F., R. E. Amariglio, M. van Boxtel, M. Breteler, M. Ceccaldi, G. Chételat, B. Dubois, C. Dufouil, K. A. Ellis, W. M. van der Flier, L. Glodzik, A. C. van Harten, M. J. de Leon, P. McHugh, M. M. Mielke, J. L. Molinuevo, L. Mosconi, R. S. Osorio, A. Perrotin, R. C. Petersen, L. A. Rabin, L. Rami, B. Reisberg, D. M. Rentz, P. S. Sachdev, V. de la Sayette, A. J. Saykin, P. Scheltens, M. B. Shulman, M. J. Slavin, R. A. Sperling, R. Stewart, O. Uspenskaya, B. Vellas, P. J. Visser and M. Wagner (2014). "A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **10**(6): 844-852.

Kim, J. W., D. Y. Lee, B. C. Lee, M. H. Jung, H. Kim, Y. S. Choi and I. G. Choi (2012). "Alcohol and cognition in the elderly: a review." Psychiatry Investig **9**(1): 8-16.

Kirsebom, B. E., R. Espenes, K. Waterloo, E. Hessen, S. H. Johnsen, G. Brathen, D. Aarsland and T. Fladby (2017). "Screening for Alzheimer's Disease: Cognitive Impairment in Self-Referred and Memory Clinic-Referred Patients." J Alzheimers Dis **60**(4): 1621-1631.

Koch, M., A. L. Fitzpatrick, S. R. Rapp, R. L. Nahin, J. D. Williamson, O. L. Lopez, S. T. DeKosky, L. H. Kuller, R. H. Mackey, K. J. Mukamal, M. K. Jensen and K. M. Sink (2019). "Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline Among Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment." JAMA Netw Open **2**(9): e1910319.



- Langballe, E. M., H. Ask, J. Holmen, E. Stordal, I. Saltvedt, G. Selbaek, A. Fikseanet, S. Bergh, P. Nafstad and K. Tambs (2015). "Alcohol consumption and risk of dementia up to 27 years later in a large, population-based sample: the HUNT study, Norway." Eur J Epidemiol **30**(9): 1049-1056.
- Liu, C. C., C. C. Liu, T. Kanekiyo, H. Xu and G. Bu (2013). "Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy." Nat Rev Neurol **9**(2): 106-118.
- Lorentzen, I. M., J. Espenes, E. Hessen, K. Waterloo, G. Bråthen, S. Timón, D. Aarsland, T. Fladby and B. E. Kirsebom (2021). "Regression-based norms for the FAS phonemic fluency test for ages 40-84 based on a Norwegian sample." Appl Neuropsychol Adult: 1-10.
- Moos, R. H., P. L. Brennan, K. K. Schutte and B. S. Moos (2004). "High-Risk Alcohol Consumption and Late-Life Alcohol Use Problems." American Journal of Public Health **94**(11): 1985-1991.
- NHS. (2018). "Alcohol misuse." Retrieved May 11, 2022, from <https://www.nhs.uk/conditions/alcohol-misuse/>.
- Niemelä, O. and P. Alatalo (2010). "Biomarkers of alcohol consumption and related liver disease." Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation **70**(5): 305-312.
- Oslin, D., R. M. Atkinson, D. M. Smith and H. Hendrie (1998). "Alcohol related dementia: proposed clinical criteria." Int. J. Geriatr. Psychiatry **13**(4): 203-212.
- Perrin, R. J., A. M. Fagan and D. M. Holtzman (2009). "Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease." Nature **461**(7266): 916-922.
- Peters, R., J. Peters, J. Warner, N. Beckett and C. Bulpitt (2008). "Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review." Age Ageing **37**(5): 505-512.
- Rehm, J., O. S. M. Hasan, S. E. Black, K. D. Shield and M. Schwarzingler (2019). "Alcohol use and dementia: a systematic scoping review." Alzheimers Res Ther **11**(1): 1.
- Reitan, R. a. D. W. (1985). The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: therapy and clinical assessment. Tucson, AZ, Neuropsychological Press.
- Ridley, N. J., B. Draper and A. Withall (2013). "Alcohol-related dementia: an update of the evidence." Alzheimers Res Ther **5**(1): 3.
- Sachdeva, A., M. Chandra, M. Choudhary, P. Dayal and K. S. Anand (2016). "Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study." Int J High Risk Behav Addict **5**(3): e27976.
- Salthouse, T. A., D. H. Schroeder and E. Ferrer (2004). "Estimating Retest Effects in Longitudinal Assessments of Cognitive Functioning in Adults Between 18 and 60 Years of Age." Dev Psychol **40**(5): 813-822.

- Saxton, J., C. A. Munro, M. A. Butters, C. Schramke and M. A. McNeil (2000). "Alcohol, Dementia, and Alzheimer's Disease: Comparison of Neuropsychological Profiles." J Geriatr Psychiatry Neurol **13**(3): 141-149.
- Schmidt, K. S., J. L. Gallo, C. Ferri, T. Giovannetti, N. Sestito, D. J. Libon and P. S. Schmidt (2005). "The Neuropsychological Profile of Alcohol-Related Dementia Suggests Cortical and Subcortical Pathology." Dement Geriatr Cogn Disord **20**(5): 286-291.
- Slayday, R. E., D. E. Gustavson, J. A. Elman, A. Beck, L. K. McEvoy, X. M. Tu, B. Fang, R. L. Hauger, M. J. Lyons, R. E. McKenzie, M. E. Sanderson-Cimino, H. Xian, W. S. Kremen and C. E. Franz (2021). "Interaction between Alcohol Consumption and Apolipoprotein E (ApoE) Genotype with Cognition in Middle-Aged Men." J Int Neuropsychol Soc **27**(1): 56-68.
- Solfrizzi, V., A. D'Introno, A. M. Colacicco, C. Capurso, A. Del Parigi, G. Baldassarre, P. Scapicchio, E. Scafato, M. Amodio, A. Capurso and F. Panza (2007). "Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia." Neurology **68**(21): 1790-1799.
- Stockwell, T., S. Donath, M. Cooper-Stanbury, T. Chikritzhs, P. Catalano and C. Mateo (2004). "Under-reporting of alcohol consumption in household surveys: a comparison of quantity–frequency, graduated–frequency and recent recall." Addiction **99**(8): 1024-1033.
- Stockwell, T., J. Zhao and S. Macdonald (2014). "Who under-reports their alcohol consumption in telephone surveys and by how much? An application of the 'yesterday method' in a national Canadian substance use survey." Addiction **109**(10): 1657-1666.
- Topiwala, A. and K. P. Ebmeier (2018). "Effects of drinking on late-life brain and cognition." Evid Based Ment Health **21**(1): 12-15.
- Tsevis, T., E. Westman, K. Poulakis, O. Lindberg, A. Badji, D. Religa and L. O. Wahlund (2022). "Demographic and Clinical Characteristics of Individuals with Mild Cognitive Impairment Related to Grade of Alcohol Consumption." Dementia and geriatric cognitive disorders **50**(5): 491.
- Verghese, P. B., J. M. Castellano and D. M. Holtzman (2011). "Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders." The Lancet Neurology **10**(3): 241-252.
- Warrington, E. K. a. M. J. (1991). The Visual Object and Space Perception Battery. Bury St Edmunds, England, Thames Valley Test Company.
- World Health Organization. (2021, Sept 2, 2022). "Dementia." Retrieved May 1, 2022, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- World Health Organization. (n.d.). "Dementia." Retrieved Aug 15, 2022, from [https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/dementia#tab=tab_1).

## Tables

Table 1. Descriptive statistics

N: 757	Baseline visit	2 year follow up	4 year follow up
% Women (N)	53% (399)	53% (258)	50% (129)
Education years	13.71 (3.11,744)	13.81 (3.19, 483)	13.66 (3.18,257)
CDT	1.49 (0.64, 306)	1.59 (1.02, 201)	1.34 (0.59, 79)
Alcohol units	3.31 (3.76, 572)	3.18 (4.15, 407)	3.11 (3.79, 182)
CERAD learning	18.79 (5.09, 703)	20.64 (5.25, 465)	21.05 (4.92, 255)
VOSP	21.41 (4.62, 671)	22.11 (4.45, 462)	22.23 (4.52, 252)
TMT A	42.29 (23.29, 740)	39.12 (22.18, 464)	37.52 (15.93, 250)
TMT B	109.22 (70.05, 710)	107.53 (66.29, 456)	103.05 (64.61, 247)
COWAT-FAS	38.18 (12.80, 734)	40.26 (13.32, 466)	40.75 (12.42, 248)

Mean (sd, N).

Table 2. Distribution of weekly alcohol consumption based on age and units

Group	Frequency	Percent
<65 years & <14 units	380	50.2 %
<65 years & $\geq$ 14 units	7	0.9 %
$\geq$ 65 years & <7 units	324	42.8 %
$\geq$ 65 years & $\geq$ 7 units	46	6.1 %
Total	757	100 %

Table 3. Unadjusted linear mixed models

	Alcohol units	Time	Alcohol x Time
CERAD learning			
Standardized beta	0.087	0.103	0.009
Unstandardized beta	0.113	0.025	0.000
p	=.034	<.001	=.607
Trail-making A			
Standardized beta	-0.042	-0.019	0.013
Unstandardized beta	-0.328	-0.035	0.004
p	=.167	=.222	=.510
Trail-making B			
Standardized beta	-0.046	0.021	-0.003
Unstandardized beta	-0.962	0.099	-0.003
p	=.148	=.181	=.868
COWAT			
Standardized beta	0.085	0.041	-0.006
Unstandardized beta	0.320	0.030	-0.001
p	=.018	=.014	=.708
VOSP			
Standardized beta	0.047	0.017	-0.003
Unstandardized beta	0.003	0.035	-0.043
p	=.319	=.002	=.020

p-values are derived from analyses with the unstandardized values

Table 4. Adjusted linear mixed models

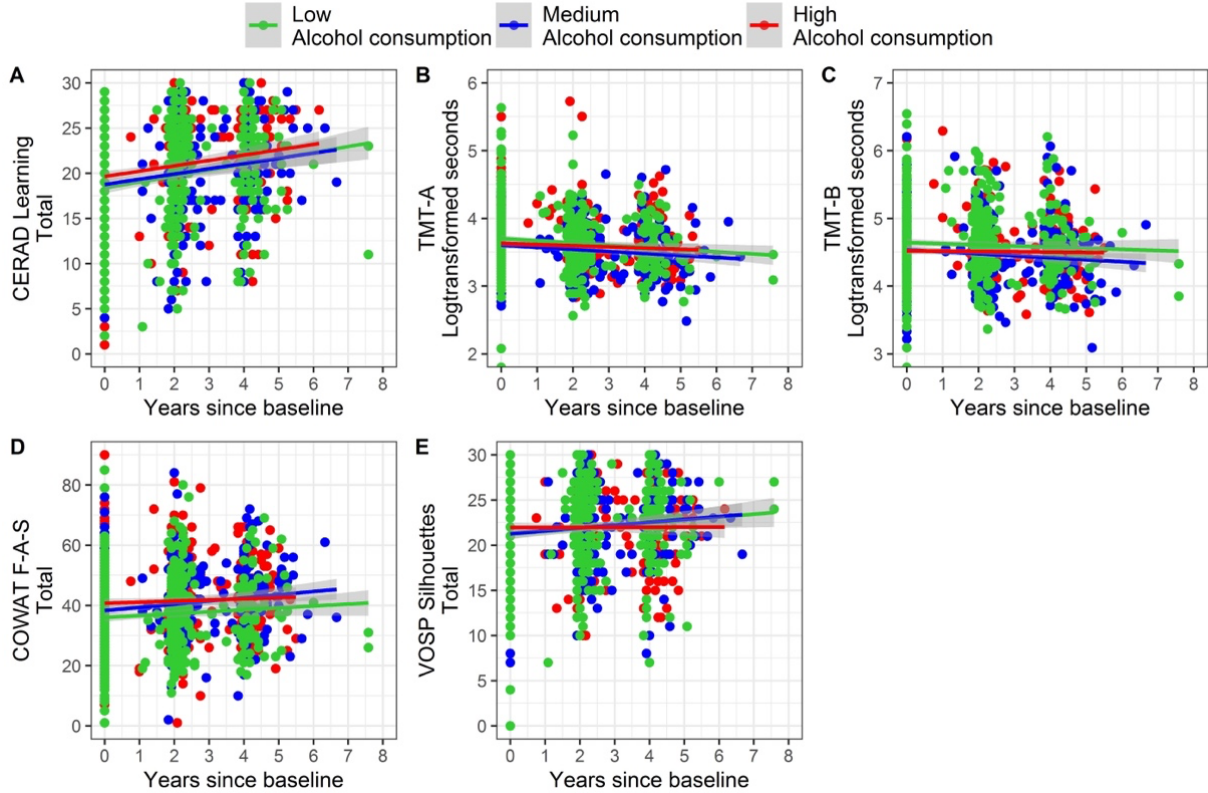
	Alcohol units	Time	Alcohol x Time
CERAD learning			
Standardized beta	0.114	0.156	-0.002
Unstandardized beta	0.160	0.040	0.000
p	=.001	<.001	=.705
Trail-making A			
Standardized beta	-0.051	-0.085	0.042
Unstandardized beta	-0.454	-0.102	0.004
p	=.047	<.001	=.469
Trail-making B			
Standardized beta	-0.068	-0.032	0.013
Unstandardized beta	-1.208	-0.115	-0.002
p	=.084	=.198	=.883
COWAT-FAS			
Standardized beta	0.102	0.059	-0.009
Unstandardized beta	0.319	0.045	-0.008
p	=.014	=.002	=.785
VOSP			
Standardized beta	0.034	0.052	-0.043
Unstandardized beta	0.037	0.027	-0.003
p	=.431	<.001	=.023

p-values are derived from analyses with the unstandardized values

Nuisance covariates: age, sex, education years

Figures (to be individually submitted in JPEG format)

Figure 1: Trajectory of cognitive test results depending on drinking habits



## Vedlegg

### Vedlegg 1: Forfatterveiledning for Frontiers in Neurology

Hentet 30.08.2022 fra <https://www.frontiersin.org/guidelines/author-guidelines>

### Vedlegg 2: Template

#### **Article Title**

**First Author<sup>1</sup>, Second Author<sup>2\*</sup>, Third Author<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Laboratory X, Institute X, Department X, Organization X, City X, State XX (only USA, Canada and Australia), Country

<sup>2</sup>Laboratory X, Institute X, Department X, Organization X, City X, State XX (only USA, Canada and Australia), Country

#### **\* Correspondence:**

Corresponding Author

email@uni.edu

**Keywords: keyword<sub>1</sub>, keyword<sub>2</sub>, keyword<sub>3</sub>, keyword<sub>4</sub>, keyword<sub>5</sub>. (Min.5-Max. 8)**

#### **Abstract**

For full guidelines please refer to [Author Guidelines](#)

As a primary goal, the abstract should render the general significance and conceptual advance of the work clearly accessible to a broad readership. References should not be cited in the abstract. Leave the Abstract empty if your article does not require one, please see the [Summary Table](#) for full details.

#### **Introduction**

For **Original Research Articles**, **Clinical Trial Articles**, and **Technology Reports** the introduction should be succinct, with no subheadings. For **Case Reports** the Introduction should include symptoms at presentation, physical exams and lab results.



## Article types

For requirements for a specific article type please refer to the Article Types on any Frontiers journal page. [Please also refer to Author Guidelines for further information on how to organize your manuscript in the required sections or their equivalents for your field<sup>1</sup>.](#)

## Manuscript Formatting

### Headings

You may insert up to 5 heading levels into your manuscript as can be seen in “Styles” tab of this template. These formatting styles are meant as a guide, as long as the heading levels are clear, Frontiers style will be applied during typesetting.

### Equations

The equations should be inserted in editable format from the equation editor.

$$f(x) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} \left( a_n \cos \frac{n\pi x}{L} + b_n \sin \frac{n\pi x}{L} \right)$$

### Figures

Frontiers requires figures to be submitted individually, in the same order as they are referred to in the manuscript. Figures will then be automatically embedded at the bottom of the submitted manuscript. Kindly ensure that each table and figure is mentioned in the text and in numerical order. Figures must be of sufficient resolution for publication ([see here for examples and minimum requirements](#)). Figures which are not according to the guidelines will cause substantial delay during the production process. Figure legends should be placed at the end of the manuscript. Please see [here](#) for full Figure guidelines

### Permission to reuse and Copyright

Figures, tables, and images will be published under a Creative Commons CC-BY licence and permission must be obtained for use of copyrighted material from other sources (including re-published/adapted/modified/partial figures and images from the internet). It is the

---

<sup>1</sup> For Original Research articles, please note that the Material and Methods section can be placed in any of the following ways: before Results, before Discussion or after Discussion.

responsibility of the authors to acquire the licenses, to follow any citation instructions requested by third-party rights holders, and cover any supplementary charges.

### Tables

Tables should be inserted at the end of the manuscript. Tables must be provided in an editable format e.g., Word, Excel. Tables provided as jpeg/tiff files will **not be accepted**. Please note that very large tables (covering several pages) cannot be included in the final PDF for reasons of space. **These tables will be published as [Supplementary Material](#) on the online article page at the time of acceptance. The author will be notified during the typesetting of the final article if this is the case.**

### **Nomenclature**

#### Resource Identification Initiative

To take part in the Resource Identification Initiative, please use the corresponding catalog number and RRID in your current manuscript. For more information about the project and for steps on how to search for an RRID, please click [here](#).

#### Life Science Identifiers

Life Science Identifiers (LSIDs) for ZOOBANK registered names or nomenclatural acts should be listed in the manuscript before the keywords with the following format:

urn:lsid:<Authority>:<Namespace>:<ObjectID>[:<Version>]

For more information on LSIDs please see [Inclusion of Zoological Nomenclature](#) section of the guidelines.

### **Additional Requirements**

For additional requirements for specific article types and further information please refer to [Author Guidelines](#).

### **Conflict of Interest**

All financial, commercial or other relationships that might be perceived by the academic community as representing a potential conflict of interest must be disclosed. If no such relationship exists, authors will be asked to confirm the following statement:

*The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.*

### **Author Contributions**

The Author Contributions section is mandatory for all articles, including articles by sole authors. If an appropriate statement is not provided on submission, a standard one will be inserted during the production process. The Author Contributions statement must describe the contributions of individual authors referred to by their initials and, in doing so, all authors agree to be accountable for the content of the work. Please see [here](#) for full authorship criteria.

### **Funding**

Details of all funding sources should be provided, including grant numbers if applicable. Please ensure to add all necessary funding information, as after publication this is no longer possible.

### **Acknowledgments**

This is a short text to acknowledge the contributions of specific colleagues, institutions, or agencies that aided the efforts of the authors.

### **Reference styles**

The following formatting styles are meant as a guide, as long as the full citation is complete and clear, Frontiers referencing style will be applied during typesetting.

#### Harvard Referencing Style (Author-Date)

Many Frontiers journals use the Harvard referencing system (Author-date), to find the style and resources for the journal you are submitting to please go [here](#). For Humanities and Social Sciences articles please include page numbers in the in-text citations

For some examples please click [here](#).

For more examples of citing other documents and general questions regarding Harvard reference style, please refer to the [Chicago Manual of Style](#).

### Vancouver Referencing Style (Numbered)

Many Frontiers journals use the numbered referencing system, to find the style and resources for the journal you are submitting to please go [here](#). In-text citations should be numbered consecutively in order of appearance in the text – identified by Arabic numerals in the parenthesis [square parenthesis for Physics and Mathematics].

For some examples please click [here](#).

For more examples of citing other documents and general questions regarding Vancouver reference style, please refer to [Citing Medicine](#).

### **Supplementary Material**

Supplementary Material should be uploaded separately on submission, if there are Supplementary Figures, please include the caption in the same file as the figure.

Supplementary Material templates can be found in the Frontiers Word Templates file.

Please see the [Supplementary Material section of the Author guidelines](#) for details on the different file types accepted.

### **Data Availability Statement**

The datasets [GENERATED/ANALYZED] for this study can be found in the [NAME OF REPOSITORY] [LINK]. Please see the [Data Availability section of the Author guidelines](#) for more details.