



MEMORIA – Stressorer i arbejdslivet, selvoplevet stress og demens

Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden

Juli 2020

Rapporten bedes citeret som:

Kirsten Nabe-Nielsen, Anne Helene Garde, Kazi Ishtyak-Ahmed og Åse Marie Hansen: MEMORIA – Stressorer i arbejdslivet, selvoplevet stress og demens: Slutrapport til Arbejdsmiljøforskningsfonden. Københavns Universitet, København 2020.

Rapporten er blevet udarbejdet med hjælp fra Caroline Urhammer og Josephine Lyngh Steenberg.

Indhold

SAMMENFATNING	5
Dansk resumé	5
English summary	5
BAGGRUND	6
Introduktion	6
Formål	6
PROJEKTETS ORGANISERING	7
PROJEKTETS FINANSIERING	7
METODER	8
Studiepopulationer	8
Eksponeringsvariable	8
Udfaldsvariable	8
Demens	8
Sociale relationer i arbejdet	9
Andre variable	9
Statistiske analyser	9
RESULTATER: HOVEDPROJEKT	11
Studie 1: Skifteholdsarbejde, lange arbejdstider og demens	11
Reference	11
Dansk resumé	11
English summary	11
Studie 2: Skifteholdsarbejde, lange arbejdstider og demens	12
Reference	12
Dansk resumé	12
English summary	12

Studie 3: Selvoplevet stress og demens.....	13
Reference	13
Dansk resumé.....	13
English summary	13
 RESULTATER: PH.D. PROJEKT	 14
Studie 4: Sociale relationer og risikoen for demens.....	14
Reference	14
Dansk resumé.....	14
English summary	14
 Studie 5: Lange eller alvorlige konflikter og risikoen for demens.....	 15
Reference	15
Dansk resumé.....	15
English summary	15
 Studie 6: Glemsomhed og risikoen for demens blandt personer i arbejde	 16
Reference	16
Dansk resumé.....	16
English summary	16
 Studie 7: Betydningen af glemsomhed for sociale relationer i arbejdet.....	 17
Reference	17
Dansk resumé.....	17
English summary	17
 SUPPLERENDE STUDIER	 18
 KONKLUSIONER OG PERSPEKTIVER.....	 19
Hovedfund og deres relation til arbejdsmiljøet.....	19
Supplerende fund og deres relation til arbejdsmiljøet	20
Erfaringer og anbefalinger til fremtidig demensforskning	20
 FORMIDLING	 22
 LITTERATURLISTE	 23

Sammenfatning

Dansk resumé

MEMORIA projektet undersøgte sammenhængen mellem stressorer i arbejdslivet, selvoplevet stress og risikoen for demens. Projektet anvendte data fra tre danske spørgeskemaundersøgelser. Vi identificerede demenstilfælde ud fra oplysninger om hospitalsbaserede demensdiagnoser, dødsårsager og lægemidler anvendt til demenspatienter.

Lange arbejdstider hang ikke sammen med en højere forekomst af demens. Blandt skifteholdsarbejdere var det kun dem med fast natarbejde, der havde en højere forekomst af demens. Vores undersøgelser var kun delvist i stand til at vise en sammenhæng mellem sociale relationer i arbejdet og demens. Til gengæld fandt vi en robust sammenhæng mellem et højt niveau af selvoplevet stress og demens senere i livet.

Udover gennemførelsen af disse specifikke studier og formidlingen heraf, så har Arbejdsmiljøforskningsfondens bevilling muliggjort opbygningen af tværinstitutionel forskning i arbejdsmiljø og demens, bidraget til tilvejebringelsen af indhold i undervisning og undervisningsmaterialer på Københavns Universitet, og skabt grundlaget for at identificere metodologiske forudsætninger og relevante emneområder for fremtidig demensforskning inden for det arbejds- og socialmedicinske forskningsfelt.

Rapporten indeholder kortfattede danske resuméer af de publicerede studier.

English summary

The MEMORIA project investigated the association between work-related stressors, perceived stress and the risk of dementia. The project used data from three Danish cohort studies. We identified dementia cases from information on hospital-based diagnoses, causes of mortality and redemption of anti-dementia drugs.

Long working hours were not associated with dementia. And among shift workers, we only observed a higher incidence of dementia among those with permanent night work. We found limited empirical evidence for an association between work-related social relations and dementia. In contrast, we found a robust association between a high level of perceived stress and dementia later in life.

Apart from the completion of these specific studies and the communication hereof, the financial support from the Danish Working Environment Research Fund has enabled the establishment of research involving several research institutions, contributed to the content of teaching and teaching material at the University of Copenhagen, and provided basis for the identification of methodological prerequisites and relevant themes for future dementia research within the fields of occupational and social medicine.

This report contains English summaries of each of the published studies.

Baggrund

Introduktion

Med den stigende middellevetid øges forventningerne til det antal år, man er på arbejdsmarkedet, og forventningen om at bevare et aktivt liv, når arbejdslivet slutter. Men også andelen af mennesker med aldersrelaterede lidelser, såsom demens, stiger¹. Demens skyldes ofte Alzheimers sygdom eller vaskulære forandringer^{2,3}. Det er alvorlige lidelser med stor indflydelse på de pårørendes og patientens livskvalitet.

Nationale data viser, at demens forekommer blandt knap 2% af 60-64 årige mænd og kvinder stigende til ca. 30% blandt de 90+ årige mænd og ca. 50% blandt de 90+ årige kvinder⁴. Det betyder, at selvom demens hyppigst forekommer langt oppe i alderen, så rammes også personer i den erhvervsaktive alder af syndromet⁴, og blandt mange demensramte har den kognitive funktion været faldende i en årrække inden diagnosen^{5,6}. Både demens og fald i kognitiv funktion har betydning for individets trivsel og arbejdsevne samt i sidste ende samfundets sundhedsudgifter til pleje og behandling. Derfor er demens en udfordring for både erhvervsaktive, arbejdspladsen og samfundet.

I 2013 levede næsten 90.000 danskere med en demenssygdom. I 2040 forventes dette tal at være steget til omkring 165.000 danskere¹. Nyere undersøgelser indikerer heldigvis, at incidensen af demens er stagnerende og måske ligefrem faldende⁷. Opmærksomhed mod kardiovaskulære risikofaktorer og generelt forbedret uddannelsesniveau i befolkningen kan være en af forklaringerne på den positive udvikling i antallet af demenstilfælde. Det er desuden blevet estimeret, at omkring 1/3 af alle demenstilfælde kan forebygges ved at sætte ind overfor kendte risikofaktorer⁸. Det er positivt, at risikoen for demens tilsyneladende kan påvirkes – særligt fordi der endnu ikke findes en behandling. Af samme grund er det fortsat relevant at identificere og eliminere miljø- og adfærdsmæssige risikofaktorer for at kunne iværksætte primær forebyggelse af demens. Arbejds miljøfaktorer tilhører gruppen eksponeringer, der kan have betydning for risikoen for demens.

Formål

Formålet med MEMORIA var at undersøge, om stressorer i arbejdslivet og selvoplevet stress øger risikoen for demens. Blandt stressorer i arbejdslivet undersøgte vi *lange arbejdstider og natarbejde*. I et Ph.d. projekt undersøgte vi betydningen af negative *sociale relationer* i arbejdet. Desuden ville vi undersøge, hvor meget af sammenhængene, der kunne forklares af dårlig søvn og kardiovaskulære risikofaktorer.

I tillæg til de oprindelige forskningsspørgsmål undersøgte vi om *selvrapporteret glemsomhed midt i livet* blandt erhvervsaktive resulterede i en højere demensrisiko, og vi undersøgte om kognitive vanskeligheder – i form af glemsomhed – påvirkede de sociale relationer i arbejdet. Derudover undersøgte vi om *høj fysisk aktivitet i arbejdet* hang sammen med en højere risiko for demens. Endelig undersøgte vi samspillet mellem *uddannelseslængde og erhvervsbaseret socioøkonomisk position* i forhold til risikoen for demens.

Projektets organisering

Projektet involverede forskere fra en række danske forskningsinstitutioner:

- Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet (værtsinstitution)
- Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø
- Center for Sund Aldring, Københavns Universitet
- Nationalt Videnscenter for Demens
- Københavns Stressforskningscenter
- Bispebjerg Hospital

Projektet er blevet ledt af lektor Kirsten Nabe-Nielsen, Institut for Folkesundhedsvidenskab. Følgende forskere har bidraget til ét eller flere af projektets artikler (alfabetisk rækkefølge):

- Andreas Moses Appel
- Henrik Brønnum-Hansen
- Anne Helene Garde
- Matias Brødsgaard Grynderup
- Finn Gyntelberg,
- Åse Marie Hansen
- Kazi Ishtiak-Ahmed
- Sabrina Islamoska
- Rikke Lund
- Erik Lykke Mortensen
- Ane Nørgaard
- Thien Kieu Thi Phung
- Eva Prescott,
- Naja Hulvej Rod
- Peter Schnøhr
- Gunhild Waldemar
- Rudi GJ Westendorp

Projektets finansiering

MEMORIA projektet er finansieret af Arbejdsmiljøforskningsfonden (10-2015-03 20150017498).

Metoder

Studiepopulationer

Vi anvendte data fra tre store danske kohorte: The Copenhagen Male Study (CMS)⁹, Østerbroundersøgelsen (ØBUS)¹⁰ og Den Nationale Arbejdsmiljøkohorte (NAK)¹¹. Vi anvendte data fra deltagere i disse kohorter, som fyldte 60 år inden afslutningen af opfølgningen og således nåede den alder, hvor demens begynder at vise sig. Antallet af deltagere og opfølgningstid fremgår af resuméerne af de enkelte studier i projektet. Ét af de supplerende studier var baseret på registerdata fra hele Danmarks befolkning.

Eksponeringsvariable

Vi anvendte selvrapporterede mål for skifteholdsarbejde (herunder natarbejde), ugentlig arbejdstid, samt negative sociale relationer i arbejdet (kontakt til kolleger, forhold til kolleger, tilfredshed med leder, og langvarige eller alvorlige konflikter) og selvoplevet stress (hyppighed og intensitet). Derudover anvendte vi et selvrapporteret mål for glemsomhed, fysisk aktivitet i arbejdet og erhvervsbaseret socioøkonomisk position som eksponeringsvariable.

Udfaldsvariable

Demens

Vi anvendte registeroplysninger om demensdiagnoser og indløsning af recepter på lægemidler til behandling af demens som mål for demens. Demensdiagnoser blev indhentet fra oplysninger om hospitalskontakter i Landspatientregisteret¹² (LPR) og Det Psykiatriske Centralregister¹³ (DPCR) og dødsårsager i Dødsårsagsregisteret¹⁴. Vi anvendte følgende diagnoser som udfald:

- Alzheimers sygdom (ICD-8: 290.10 / ICD-10: F00.0-9, G30.0-9)
- Vaskulær demens (ICD-8: 293.09-19 / ICD-10: F01.0-9)
- Frontotemporal demens (ICD-8: 290.11 / ICD-10: F02.0)
- Lewy body demens (ICD-10: F00.2, G31.8)
- Demens uden specifikation (ICD-8: 290.09-19 / ICD-10: F03.9)

Det er kun mellem 1/2-2/3 af de diagnosticerede demenstilfældene som registreres med en diagnose¹⁵. Vi supplerede derfor med oplysninger om udstedelse af lægemidler til behandling af demens fra Lægemiddelstatistikregisteret¹⁶. Mindst én indløsning af recept på følgende medicin blev anset som et demenstilfælde:

- Kolinesterasehæmmere: Donepezil, Rivastigmin, Galantamin
- Glutamat-receptorantagonister: Memantin

Sociale relationer i arbejdet

I et supplerende studie anvendte vi sociale relationer – dvs. social støtte fra leder, social støtte fra kolleger, social isolation, konflikter og skænderier, ubehagelige drillerier – som udfald.

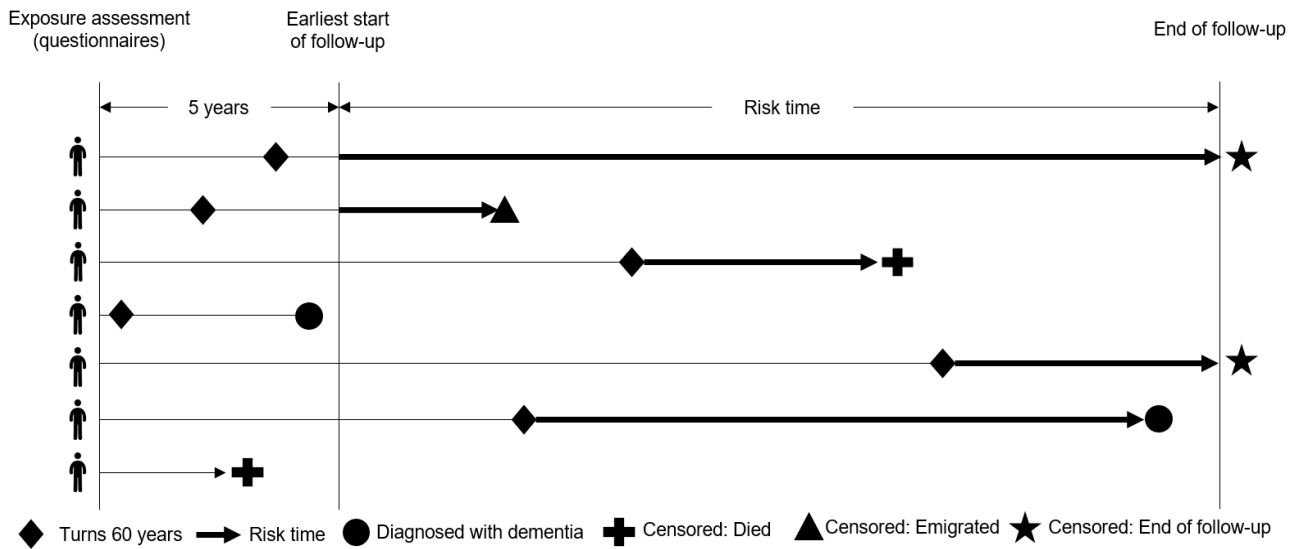
Andre variable

Vi inkluderede oplysninger om køn, alder, uddannelseslængde, søvnlængde, kardiovaskulære risikofaktorer (sundhedsadfærd og blodtryk), depression og kardio- og cerebrovaskulær sygdom. I et supplerende studie anvendte vi desuden kognitiv funktion målt ved session.

Statistiske analyser

Vi anvendte Poisson regression til at analysere associationen mellem stressorer i arbejdslivet, selvoplevet stress og demens. Associationerne blev præsenteret som Incidens Rate Ratioer (IRR) og deres 95% konfidensintervaller (95% CI). I analyserne tog vi ikke hensyn til konkurrerende udfald (*competing risks*), fx død, da en sådan analysestrategi anvendes i forbindelse med prædiktion, men ikke i forbindelse med ætiologiske studier¹⁷. Figur 1 viser en standardiseret fremstilling af vores analyser på tværs af studierne i projektet:

- Vi fulgte deltagere som var i live, ikke udvandret og ikke havde en demensdiagnose inden start på opfølgningen.
- Vi fulgte deltagerne fra de var 60 år, fordi tidligere studier har vist, at demensdiagnosen er forbundet med en betragtelig usikkerhed blandt yngre patienter¹⁸.
- Blandt personer >55 år på tidspunktet for deltagelse i spørgeskemaundersøgelsen, indlagde vi en ”ventetid”, således at vi først fulgte deltagerne i registrene 5 år efter måling af deres eksponering. Det gjorde vi, for at begrænse sandsynligheden for, at såkaldt *revers kausalitet*, dvs. at tidlig (uopdaget) demens påvirkede rapporteringen af stressorer og selvoplevet stress. I sensitivitetanalyser forlængede vi denne periode til fx 10 og 20 år for at se, hvordan det påvirkede resultaterne.



Figur 1: Standardiseret illustration af analysestrategien i MEMORIA-projektet. Figuren viser tidspunktet for deltagelse i spørgeskemaundersøgelsen, tidligste start af opfølgning, risikotid og afslutning på opfølgningen. Desuden vises årsager til afslutning af opfølgningen: Demensdiagnose, død eller emigration.

Resultater: Hovedprojekt

Studie 1: Skifteholdsarbejde, lange arbejdstider og demens

Reference

K Nabe-Nielsen, AH Garde, K Ishtiak-Ahmed, F Gyntelberg, EL Mortensen, TKT Phung, NH Rod, G Waldemar, RGJ Westendorp, ÅM Hansen: **Shift work, long working hours and later risk of dementia: A long-term follow-up of the Copenhagen Male Study**. Scand J Work Environ Health 2017, 43(6):569-577

Dansk resumé

Studiet undersøgte skifteholdsarbejde og lange arbejdstider og risikoen for at udvikle demens. Spørgeskemadata blev indsamlet i 1970-71. I alt 4.766 mænd blev fulgt fra de fyldte 60 år frem til 2014 med en gennemsnitlig opfølgingsperiode på 18 år. I alt 634 personer blev registreret med demens. Vi fandt ingen sammenhæng mellem skifteholdsarbejde eller lange arbejdstider og udvikling af demens. Dette kan muligvis skyldes det grove mål for skifteholdsarbejde og ugentlig arbejdstid, hvilket er studiets største svagheder.

English summary

Objectives: The aim of this study was to investigate the effect of shift work and long working hours in midlife on the risk of dementia in old age.

Methods: The present study comprised 4766 participants from the Copenhagen Male Study. We used information on shift work (collected in 1970–1971 and 1985–1986), long working hours defined as >45 hours per week (collected in 1970–1971), socioeconomic status, sleep, stress, and cardiovascular risk factors. Information about dementia diagnoses was obtained from registers. Participants were followed until 2014 (mean length of follow-up was 17.8 years). We employed Poisson regression for the survival analyses and estimated incidence rate ratios (IRR) and their 95% confidence intervals (CI).

Results: We found no statistically significant association between shiftwork (IRR 0.86, 95% CI 0.70–1.05) or long working hours (IRR 0.97, 95% CI 0.79–1.19) and dementia. Adjustment for potential confounders and mediators did not change the estimates. Working shifts at both time points of exposure assessment was not associated with a higher incidence of dementia compared with non-shift workers at both time points (IRR 0.99, 95% CI 0.69–1.42). The lowest incidence of dementia was observed among participants who reported shift work at one time point (only in 1985–1986: IRR 0.44, 95% CI 0.16–1.23 and only in 1970–1971: IRR 0.58, 95% CI 0.31–1.11).

Conclusion: We did not find positive evidence of an association between shift work or long working hours and the incidence of dementia, but the negative findings may reflect the crude assessment of shift work and long working hours, which is a major limitation of the present study.

Studie 2: Skifteholdsarbejde, lange arbejdstider og demens

Reference

K Nabe-Nielsen, ÅM Hansen, K Ishtiak-Ahmed, MB Grynderup, F Gyntelberg, S Islamoska, EL Mortensen, TKT Phung, NH Rod, G Waldemar, RGJ Westendorp, AH Garde: **Night shift work, long working hours and dementia—results from the Danish Work Environment Cohort Study**. *BMJ Open* 2019, 9(5):1-9

Dansk resumé

Studiet undersøgte sammenhængen mellem natarbejde og lange arbejdstider (over 37 timer/uge), og risikoen for at udvikle demens. Spørgeskemadata blev indsamlet i 1990 og 1995, og i alt 3.435 erhvervsaktive mænd og kvinder blev fulgt fra de fyldte 60 år. I løbet af en gennemsnitlig opfølgingsperiode på 10 år blev 85 af de erhvervsaktive mænd og kvinder registreret med demens. Skifteholdsarbejde og lange arbejdstider generelt hang ikke sammen med en højere risiko for demens, men vi fandt en højere forekomst af demens i subgruppen af faste natarbejdere samt blandt personer med 38-44 arbejdstimer pr. uge.

English summary

Objective: Shift work and long working hours are potential risk factors for dementia, but previous studies on shift work, long working hours and dementia are sparse and their findings are conflicting. Therefore, we investigated the effect of night shift work and long working hours on dementia.

Participants: 3435 occupationally active men and women from the general working population.

Methods: Work schedule covered day work (reference) and shift schedules without/with night work.

Working hours covered <27, 28–36, 37 (reference), 38–44, and ≥45 hours/week. As the primary outcome, we used register-based information about dementia, and estimated incidence rate ratios (IRR) and 95% CI. Estimates were adjusted for gender, age, psychosocial work factors and cardiovascular risk factors.

Results: We identified 85 dementia cases during a mean of 9.8 years of follow-up. We found a positive, but statistically insignificant association between night shift work and dementia (IRR=2.01; 95% CI: 0.87-4.65). Post hoc analyses indicated that this was only due to a higher risk in permanent night workers (IRR=3.25; 95% CI: 1.35- 7.83). The dementia risk was also significantly higher among participants working 38–44 hours/week (IRR=2.08; 95% CI: 1.11-3.90) compared with those working 37 hours/week. We found no indications of a higher risk of dementia in participants working <37 hours/week or ≥45 hours/week.

Conclusion: We did not find arguments that night shift work or long working hours increased dementia risk in general. However, we found a higher risk of dementia in specific subgroups, that is, permanent night workers and employees with moderately longer weekly working hours than the standard.

Studie 3: Selvoplevet stress og demens

Reference

K Nabe-Nielsen, NH Rod, ÅM Hansen, E Prescott, MB Grynderup, S Islamoska, K Ishtiak-Ahmed, AH Garde, F Gyntelberg, EL Mortensen, TKT Phung, G Waldemar, RGJ Westendorf: **Perceived stress and dementia: Results from the Copenhagen City Heart Study**. Aging Mental Health 2019

Dansk resumé

Studiet undersøgte sammenhængen mellem selvoplevet stress i midten af livet og risikoen for at udvikle demens. Spørgeskemadata blev indsamlet i 1981-83. Studiet inkluderede 10.814 deltagere med en gennemsnitsalder på 57 år på tidspunktet for dataindsamlingen. Deltagerne blev fulgt fra de fyldte 60 år. Efter en gennemsnitlig opfølgingsperiode på 14 år havde 1.519 af deltagere udviklet demens. Studiet viste, at de personer, som havde rapporteret et højt niveau af stress havde højere risiko for at udvikle demens sammenlignet med personer med et lavt stress-niveau. Sammenhængen mellem stress og demens var størst blandt de personer, der var i arbejde da de deltog i spørgeskemaundersøgelsen.

English summary

Objectives: We investigated if perceived stress in midlife increased the risk of dementia. Furthermore, we explored differences between subgroups related to sex, age and employment status when reporting stress.

Methods: In this longitudinal study, we used information on perceived stress from 10,814 participants (mean age 56.7 years). Participants were followed through Danish national registers for development of dementia. Participants were considered at risk of dementia from the date they turned 60 years. Perceived stress was assessed as a combination of self-reported intensity and frequency of stress, and categorized into low (score 0–1), medium (score 2–4), and high stress (score 5–6). We used Poisson regression to estimate incidence rate ratios (IRR) and their 95% confidence intervals (CI) and adjusted for sociodemographic factors and psychiatric morbidity at baseline (main model) as well as cardio/cerebrovascular diseases and health behaviors at baseline (additional model).

Results: The mean follow-up time was 13.8 years, and 1,519 participants were registered with dementia. Dementia risk was higher in participants reporting medium stress (IRR 1/4 1.11, 95% CI: 0.99–1.24) and high stress (IRR 1/4 1.36, 95% CI: 1.13–1.65). Adjustment for cardio/cerebrovascular diseases and health behaviors did not alter the results. We did not find strong support for differences between subgroups, although the association between stress and dementia was stronger for those who were employed at the time of reporting high stress.

Conclusion: Our results provide empirical support for an effect of perceived stress on the risk of dementia in old age.

Resultater: Ph.d. projekt

Studie 4: Sociale relationer og risikoen for demens

Reference

K Ishtiak-Ahmed, ÅM Hansen, AH Garde, EL Mortensen, F Gyntelberg, TKT Phung, R Lund, NH Rod, E Prescott, G Waldemar, R Westendorp, K Nabe-Nielsen: **Social Relations at Work and Incident Dementia: 29-Years' Follow-Up of the Copenhagen Male Study.** J Occup Environ Med 2018, 60(1):12-18

Dansk resumé

Studiet undersøgte sammenhængen mellem sociale relationer på arbejdet og risikoen for demens senere i livet. Spørgeskemadata blev indsamlet i 1985-86, og 1.572 erhvervsaktive mænd blev fulgt fra de fyldte 60 år og til 2014. Ved studiets begyndelse blev deltagerne undersøgt og besvarede spørgsmål om, hvorvidt de havde mulighed for at være i kontakt med kolleger, kom godt ud af det med kolleger, og om de var tilfredse med deres leder. Ud af de 1.572 erhvervsaktive mænd udviklede 245 demens senere i livet. Studiet fandt, at der var en sammenhæng mellem begrænset kollegial kontakt og højere risiko for at udvikle demens.

English summary

Objective: We investigated whether social relations at work were associated with incident dementia in old age.

Methods: One thousand five hundred seventy-two occupationally active men from the Copenhagen Male Study Cohort were followed from 1986 to 2014. Participants underwent a clinical examination at baseline and answered questionnaires on whether they (1) had possibilities to be in contact with coworkers, (2) could get along with coworkers, and (3) were satisfied with supervisor. Poisson regression was used to estimate incidence rate ratios (IRR).

Results: Two hundred forty five (15.6%) men were diagnosed with dementia during an average of 15.8 years of follow-up. After adjusting for potential confounders, limited contact with coworkers was associated with a higher risk of dementia (IRR 1/4 2.49, 95% confidence interval [CI] 1.14 to 5.44), but the other two measures were not.

Conclusions: Our data partially support that social relations at work are associated with incident dementia.

Studie 5: Lange eller alvorlige konflikter og risikoen for demens

Reference

K Ishtiak-Ahmed, ÅM Hansen, EL Mortensen, AH Garde, A Norgaard, F Gyntelberg, NH Rod, S Islamoska, R Lund, TKT Phung, E Prescott, G Waldemar, K Nabe-Nielsen: **Prolonged or serious conflicts at work and incident dementia: a 23-year follow-up of the Copenhagen City Heart Study**. *Int Arch Occup Environ Health* 2019, 92(2):165-173

Dansk resumé

Studiet undersøgte sammenhængen mellem langvarige eller alvorlige konflikter med kollegaer eller ledere, og risikoen for at udvikle demens senere i livet. 6.436 mænd og kvinder blev fulgt fra 1991-1994 og frem til 2014. I alt 736 personer blev registreret med demens. Studiet fandt ikke nogen signifikante sammenhænge, men resultaterne indikerer, at der er en forskel på mænd og kvinder, hvor mænd har en højere risiko for at udvikle demens, hvis de har haft langvarige eller alvorlige konflikter med kolleger og ledere.

English summary

Purpose: Only a few studies have investigated the impact of negative aspects of social relations on cognitive function, and they have shown mixed results. Conflicts at work are part of the negative aspects of social relations, but the impact of experiencing conflicts at work has not yet been investigated as a risk factor for dementia. Therefore, we investigated whether experiencing prolonged or serious conflicts with a supervisor or colleagues at work was associated with incident dementia in old age.

Methods: We analyzed data of 6,436 men and women from the third survey of the Copenhagen City Heart Study. At baseline in 1991–1994, the participants reported whether they had ever had a prolonged or serious conflict at work. The participants were followed until 2014. We used Poisson regression to estimate incidence rate ratios (IRR) and their 95% confidence intervals (CI).

Results: After adjusting for potential confounders, the IRR for dementia was 1.53 (95% CI 0.77–3.03) among participants who had reported having prolonged or serious conflicts both with a supervisor and colleagues compared with participants who had never had such conflicts. In separate analyses stratified by sex, the IRRs were 2.14 (95% CI 0.97–4.71) for men and 0.98 (95% CI 0.29–3.32) for women.

Conclusions: Our findings did not support an overall association between experiencing prolonged or serious conflicts at work and incident dementia. However, because of the large differences in the point estimates for men and women, future research could aim at investigating potential sex differences regarding the association between conflicts at work and dementia.

Studie 6: Glemsomhed og risikoen for demens blandt personer i arbejde

Reference

K Ishtiak-Ahmed, ÅM Hansen, EL Mortensen, AH Garde, MB Grynderup, F Gyntelberg, S Islamoska, R Lund, TKT Phung, E Prescott, G Waldemar, K Nabe-Nielsen: **Midlife Forgetfulness and Risk of Dementia in Old Age: Results from the Danish Working Environment Cohort Study**. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2019, 47(4-6):264-273

Dansk resumé

Studiet undersøgte, hvorvidt glemsomhed i midten af livet hang sammen med en øget risiko for demens senere i livet. I 1990 svarede 3.136 erhvervsaktive mænd og kvinder på et spørgsmål om, hvorvidt deres nærmeste pårørende havde fortalt dem, at de var glemsomme. Resultaterne viste, at glemsomhed i midten af livet er associeret med højere risiko for demens. Glemsomhed kan således i nogle tilfælde være en tidlig indikator for en højere demensrisiko senere i livet.

English summary

Background: Despite the current evidence of a high prevalence of forgetfulness in middle-aged individuals, and the evidence of a link between midlife memory complaints and biological changes in the brain, no previous study has yet investigated midlife forgetfulness in relation to risk of dementia in old age.

Aims: We investigated whether midlife forgetfulness was an indicator of an increased risk of dementia in old age.

Methods: We used data from 3,136 employed men and women who participated in the Danish Work Environment Cohort Study in 1990. These data were linked to Danish national registers. Participants were asked whether their closest relative had ever told them that they were forgetful. Incidence rate ratios (IRR) were estimated using Poisson regression analysis.

Results: At baseline, 749 (24%) study participants were categorized as forgetful, and 86 (2.7%) participants were diagnosed with dementia during a total of 31,724 person-years at risk. After adjusting for sociodemographic factors, comorbidities, and work-related factors, midlife forgetfulness was associated with a higher risk of dementia (IRR = 1.82; 95% CI: 1.12–2.97).

Conclusions: This study is the first to investigate midlife forgetfulness and dementia, and the results suggest that midlife forgetfulness is an early indicator of an increased risk of dementia in old age.

Studie 7: Betydningen af glemksomhed for sociale relationer i arbejdet

Reference

K Ishtiak-Ahmed, ÅM Hansen, EL Mortensen, AH Garde, MB Grynderup, F Gyntelberg, S Islamoska, R Lund, TKT Phung, G Waldemar, K Nabe-Nielsen: **Does midlife forgetfulness influence positive and negative aspects of social relations at work? Results from the Danish Working Environment Cohort Study**, *J Occup Environ Med*, *accepted for publication*

Dansk resumé

Studiet undersøgte, hvorvidt glemksomhed i midten af livet hang sammen ændringer i positive eller negative aspekter af sociale relationer i arbejdet set over en 5-års periode. I 1990 og 1995 svarede 2.339 erhvervsaktive mænd og kvinder på en række spørgsmål om deres sociale relationer i arbejdet, fx kontakt til kolleger, social isolation i arbejdet, social støtte, konflikter og ubehagelige drillerier. I 1990 svarede deltagerne også på et spørgsmål om, hvorvidt deres nærmeste pårørende havde fortalt dem, at de var glemomme. Resultaterne viste, at glemksomhed i midten af livet ikke hang sammen med en forværring af de selvoplevede sociale relationer i arbejdet.

English summary

Objectives: We investigated whether midlife forgetfulness was prospectively associated with changes in social relations at work (SRW) among occupationally active individuals in Denmark.

Methods: We analyzed data of 2,339 men and women participating in the first (1990) and second (1995) survey of the Danish Work Environment Cohort Study, responding to questions on working environment, SRW and forgetfulness. We used multiple linear regression analysis while adjusting for potential confounders.

Results: At baseline (1990), 517 (22.1%) study participants were categorized as forgetful. Forgetfulness was prospectively associated with a decline in one of the investigated items reflecting a negative aspect of SRW (experiencing teasing, regression coefficient=0.07, 95% CI: 0.03-0.11), while no association was observed with positive aspects of SRW.

Conclusions: Our findings did not support the hypothesis that memory problems such as midlife forgetfulness negatively affect SRW.

Supplerende studier

Udover de syv publicerede studier, er yderligere tre studier under udarbejdelse eller under fagfællebedømmelse. Yderligere information om status for disse studier kan rekvireres fra projektleder Kirsten Nabe-Nielsen (nabe@sund.ku.dk / <https://ifsv.ku.dk/ansatte/?pure=da/persons/193487>)

AM Appel, H Brønnum-Hansen, AH Garde, ÅM Hansen, K Ishtiak-Ahmed, S Islamoska, EL Mortensen, M Osler, K Nabe-Nielsen: **Socioeconomic position and late-onset dementia: A nationwide register-based study**, *under fagfællebedømmelse*

K Nabe-Nielsen, A Holtermann, F Gyntelberg, AH Garde, S Islamoska, E Prescott, P Schnohr, ÅM Hansen: **The effect of occupational physical activity on dementia: Results from the Copenhagen Male Study**, *under fagfællebedømmelse*

K Nabe-Nielsen, A Holtermann, F Gyntelberg, AH Garde, E Prescott, P Schnohr, ÅM Hansen: **The domain-specific effect of physical activity on the risk of dementia: Result from the Copenhagen City Heart Study**, *under udarbejdelse*

Konklusioner og perspektiver

Med de publicerede artikler har vi tilvejebragt viden, der kan anvendes til at forstå arbejdsmiljøets mulige betydning for risikoen for demens senere i livet. Udover de konkrete publikationer, som er udgivet med finansiering fra Arbejdsmiljøforskningsfonden, har bevillingen understøttet opbygningen af et forskningsmiljø med specialisering i arbejdsmiljø, stress og demens, hvilket har affødt yderligere et ph.d.-projekt (finansieret af VELUXFONDEN), der specifikt undersøgte på betydningen af stress for risikoen for demens. Projektet dannede grundlag for bachelor- og kandidatopgaver på henholdsvis lægeuddannelsen og uddannelsen i folkesundhedsvidenskab på Københavns Universitet. Projektet har desuden givet mulighed for etablering af nye samarbejdsrelationer på tværs af nationale og internationale forskningsinstitutioner.

Hovedfund og deres relation til arbejdsmiljøet

Vi fandt ikke en overbevisende sammenhæng mellem lange arbejdstider og demens, hvilket muligvis kan skyldes selektionen af arbejdstagere med et bedre helbred til jobs med lang arbejdstid. Vi har ikke kunnet identificere andre studier af sammenhængen mellem lange arbejdstider og demens. Vi fandt heller ikke, at skifteholdsarbejde som samlet kategori hang sammen med en højere incidens af demens. Til gengæld fandt vi en højere forekomst af demens i en subgruppe af erhvervsaktive med fast natarbejde^{19,20}. Implikationerne af dette fund er, at de mulige helbredskonsekvenser af natarbejde strækker sig udover den erhvervsaktive alder og også rækker ind i alderdommen. Pga. fejlkilderne i vores undersøgelser, kan disse ikke stå alene, men ser vi dem i sammenhæng med de øvrige studier, der er blevet publiceret i forlængelse af vores^{21,22}, så tegner der sig et billede af, at særligt natarbejde af et betydeligt omfang kan have konsekvenser for det kognitive helbred på længere sigt. Anden forskning peger på, at de mekanismer, der måske forbinder natarbejde med demens, er kardiovaskulære risikofaktorer^{8,23,24} og forstyrret søvn²⁵⁻²⁷. Det betyder, at for de medarbejdere, for hvem natarbejde er et vilkår i arbejdet, kan arbejdspladsbaserede interventioner rettet mod disse mekanismer – fx understøttelse af rygestop, monitorering af blodtryk og undervisning i søvnhygiejne – udgøre strategier i forhold til at begrænse helbredskonsekvenserne.

Projektets undersøgelser af betydningen af negative sociale relationer viste, at mænd med dårlige muligheder for at være i kontakt med deres kolleger havde en højere risiko for demens. Men vi fandt ikke en statistisk signifikant sammenhæng mellem de øvrige mål for sociale relationer i arbejdet og risikoen for demens, selvom vores resultater pegede i retning af at mænd, sammenlignet med kvinder, havde en højere risiko for demens, hvis de havde oplevet alvorlige eller langvarige konflikter i arbejdet^{28,29}. På trods af at vi ikke kunne vise en konsistent sammenhæng mellem negative sociale relationer i arbejdet og demens, så antaster vores resultater ikke den eksisterende forskning, der konkluderer at mangel på sociale relationer (særligt i form af lav deltagelse i aktiviteter sammen med andre, færre sociale kontakter og oplevet ensomhed) hænger sammen med en højere risiko for demens³⁰. Der er således grund til at betragte opretholdelsen af sociale relationer i arbejdet som en af de strategier, der kan anvendes for at bevare et godt kognitivt helbred både på

kort og på langt sigt. Og selvom demenssygdomme i et tidligt stadie kan vise sig som personlighedsændringer, vanskeligheder ved at begå sig i sociale sammenhænge og lede til social isolation, så fandt vi ikke at kognitive problemer, i form af glemsomhed, hang sammen med forværringer af sociale relationer i arbejdet³¹.

Vores³² og andre forskningsgruppers resultater³³⁻³⁵ viser en højere forekomst af demens blandt personer, som oplever et højt niveau af selvrapporteret stress. Vi fandt den stærkeste sammenhæng blandt personer, som var erhvervsaktive på tidspunktet for besvarelsen af spørgeskemaet. Implikationerne af disse fund er endnu et argument for et fortsat fokus på reduktion af oplevelsen af stress i arbejdet. Studier af specifikke psykosociale arbejdsmiljøfaktorer og deres betydning for kognitiv funktion og demens giver dog ikke entydige anvisninger på, hvilke psykosociale stressorer, der i særlig grad bør adresseres, og usikkerheden omkring interventionsmuligheder vanskeliggøres yderligere af at resultater fra undersøgelser af stressorer, fx i form belastende livsbegivenheder, er inkonsistente³⁶⁻³⁸. Det tyder dog på at indflydelse i arbejdet³⁹ og kompleksitet i arbejdet⁴⁰ kunne have en beskyttende effekt mod demens.

Projektets sekundære formål var at undersøge, hvor meget kardiovaskulære risikofaktorer og søvn forklarede af de undersøgte sammenhænge. I ingen af de gennemførte studier medførte justering for de tilgængelige mål for fx sundhedsadfærd, kardio- eller cerebrovaskulær sygdom, blodtryk eller søvnlængde en nævneværdig ændring i resultaterne. Konklusionen er derfor, at disse faktorer – i rollen som *confoundere* – spiller en begrænset rolle i relation til risikoen for demens.

Supplerende fund og deres relation til arbejdsmiljøet

I de yderligere undersøgelser, som projektet har affødt, har vi fundet en højere forekomst af demens blandt mænd med hårdt fysisk arbejde, også efter kontrol for socioøkonomisk status. Implikationerne af dette fund, der ikke står alene^{41 42}, er at guidelines for demensforebyggelse^{43,44}, bør specificere, at i forhold til fysisk aktivitet, så er det udelukkende fysisk aktivitet i fritiden, der har en gavnlige effekt. Det er fortsat uafklaret om fysisk hårdt arbejde kan organiseres på en måde, så det kan have en demensforebyggende effekt.

Vi har desuden fundet, at en højere erhvervsbaseret socioøkonomisk position, delvist kan opveje sammenhængen mellem kort uddannelse og demens. Vi fandt også, at den erhvervsbaserede socioøkonomiske position hang sammen med demensrisikoen, selvom vi tog hensyn til kognitiv funktion (el. ”intelligens”) da personerne i undersøgelsen var i 18-årsalderen. Vi ser derfor et behov for at afsøge, hvordan erhvervsrelaterede faktorer kan indgå i forebyggelsen af demens – særligt blandt mennesker, som står med en relativt kort formel skoleuddannelse bag sig.

Erfaringer og anbefalinger til fremtidig demensforskning

På baggrund af vores erfaringer med de gennemførte demensstudier inden for arbejdsmiljø- og stress-forskningsområdet anbefaler vi, at fremtidige epidemiologiske undersøgelser indhenter demensoplysninger

baseret både på hospitalskontakter, dødsårsager og medicinforbrug. Vi anbefaler også, at fremtidige studier hovedsageligt anvender demensdiagnoser blandt personer over 60 år pga. begrænset validitet af diagnoser blandt yngre patienter¹⁸. Også pga. begrænset validitet af de specifikke subtyper af demens (fx Alzheimers eller vaskulær demens), har vi ikke afsøgt om arbejdsmiljø og stress hang stærkere sammen med nogle demenstyper end andre^{45,46}. I takt med forbedrede diagnostiske muligheder kan dette måske være en mulighed i fremtidige studier. Afslutningsvis anbefaler vi, at undersøgelser af risikofaktorer for demens anvender en betydelig opfølgningstid med tydelig tidsmæssig adskillelse af eksponerings- og udfaldsmål med henblik på at begrænse muligheden for omvendt kausalitet. Der findes begrænsede muligheder for at indhente spørgeskemabaserede eksponeringsoplysninger rækkende årtier tilbage i tiden. Derfor kan registeroplysninger på hele eller store dele af Danmarks befolkning udgøre datagrundlaget for fremtidige undersøgelser, hvilket samtidig vil forbedre studierne statistiske styrke.

Formidling

Undervejs i projektforsløbet har vi løbende formidlet fra projektet. Formidlingen er sket via deltagelse i **nationale konferencer, seminarer og møder**. Her har den primære målgruppe været forskere og praktikere, som arbejder med arbejdsmiljø, stress og/eller demens – og i nogle tilfælde folkesundhed i bredere forstand. Den internationale formidling har – udover de videnskabelige artikler – bestået af deltagelse i **internationale videnskabelige konferencer, symposier og netværksmøder**. Målgruppen for denne formidling har primært været andre forskere. Disse aktiviteter er sammenfattet nedenfor.

Herudover har projektet bidraget med viden, som projektets deltagere har inddraget i et radioprogram om fordele og ulemper ved skifteholdsarbejde (Kejser på P1, 12.04.2017) og i et lærebogskapitel i den nye udgave af Medicinsk Sociologi (en lærebog der anvendes af alle studerende på Medicin og Folkesundhedsvidenskab på Københavns Universitet). Populærvidenskabelige resuméer er desuden publiceret for de fleste af projektets artikler og formidlet via nyhedsbrevet for Københavns Stressforskningscenter, NFA's nyhedsbrev eller via Novo Nordisk Fondens nyhedsformidling.

Danske konferencer, seminarer og videnskabelige møder

- Den Nationale Stressforskningskonferencen, København 2015, 2016, 2017, 2019
- Mobningsseminar, København 2015
- Arbejdsmiljøforskningsfondens årskonference, København 2017, 2019, 2020
- Forskningsmøde, Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, 2016, 2017, 2019, 2020
- Gå-hjem-møde om arbejdsmiljø, kognitiv funktion og demens, København 2018
- Demensdagene, København, 2018
- Forskningsmøde, Arbejdsmedicinsk afdeling, Holbæk Sygehus, 2018
- Nationalt Videnscenter for Demens, København 2018
- Årlig konference for Folkesundhedsdatabasen, København 2019
- PhD forsvar, København 2019
- Stresskonferencen, København 2020

Internationale videnskabelige konferencer, symposier og netværksmøder

- Symposium i det internationale netværk WINC (Working hours In the Nordic Countries), 2016, 2017, 2019
- European Association of Work and Organizational Psychologists, Dublin, 2017
- Work, Stress and Health, Minneapolis, 2017
- ProWorkNet workshop, Sigtuna, 2017
- International Working Time Society's konference, Ayers Rock 2017, Idaho 2019
- Ageing Research Center, Karolinska Institutet, 2018
- Stress Research Institute, Stockholm Universitet, 2018
- Nordic Congress of Gerontology, Oslo, 2018
- International Association of Gerontology and Geriatrics European Region Congress, Göteborg, 2019

Litteraturliste

1. Prince M, Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G-C., Wu, Y-T., Prina, M., Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An Analysis of Prevalence, Incidence, Costs and Trends*. London: 2015.
2. Alzheimers sygdom <http://www.videnscenterfordemens.dk/viden-om-demens/demenssygdomme/neurodegenerative-demenssygdomme/alzheimers-sygdom/>. Updated 29-08-2019. Accessed 09-07-2020.
3. Vaskulær demens. <http://www.videnscenterfordemens.dk/viden-om-demens/demenssygdomme/vaskulaer-demens/>. Updated 29-08-2019. Accessed 09-07-2020.
4. *Forekomst af demens hos ældre i Danmark: Hele landet og de fem regioner, 2013-2040*. København: Nationalt Videnscenter for Demens;2014.
5. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-128.
6. Boraxbekk CJ, Lundquist A, Nordin A, Nyberg L, Nilsson LG, Adolfsson R. Free Recall Episodic Memory Performance Predicts Dementia Ten Years prior to Clinical Diagnosis: Findings from the Betula Longitudinal Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2015;5(2):191-202.
7. Taudorf L, Nørgaard A, Islamoska S, Jørgensen K, Laursen TM, Waldemar G. Declining incidence of dementia: A national registry-based study over 20 years. *Alzheimers Dement*. 2019;15(11):1383-1391.
8. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-2734.
9. Gyntelberg F, Hein HO, Suadicani P. Copenhagen Male Study. *Ugeskr Laeger*. 2004;166(5-6):1444-1448.
10. Schnohr P, Jensen G, Lange P, Scharling H, Appleyard M. The Copenhagen City heart study - Introduction. *Eur Heart J Suppl*. 2001;3(H):H1-H83.
11. Burr H, Bjorner JB, Kristensen TS, Tüchsen F, Bach E. Trends in the Danish work environment in 1990-2000 and their associations with labor-force changes. *Scand J Work Environ Health*. 2003;29(4):270-279.
12. Lynge E, Sandegaard JL, Rebolj M. The Danish National Patient Register. *Scand J Public Health*. 2011;39(7 Suppl):30-33.
13. Mors O, Perto GP, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Research Register. *Scand J Public Health*. 2011;39(7 Suppl):54-57.
14. Helweg-Larsen K. The Danish Register of Causes of Death. *Scand J Public Health*. 2011;39(7 Suppl):26-29.
15. Phung TK, Waltoft BL, Kessing LV, Mortensen PB, Waldemar G. Time trend in diagnosing dementia in secondary care. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(2):146-153.

16. Kildemoes HW, Sørensen HT, Hallas J. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Public Health*. 2011;39:38-41.
17. de Glas NA, Kiderlen M, Vandenbroucke JP, de Craen AJ, Portielje JE, van de Velde CJ, et al. Performing Survival Analyses in the Presence of Competing Risks: A Clinical Example in Older Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(5).
18. Salem LC, Andersen BB, Nielsen TR, Stokholm J, Jørgensen MB, Rasmussen MH, et al. Overdiagnosis of Dementia in Young Patients - A Nationwide Register-Based Study. *Dement Geriatr Cogn*. 2012;34(5-6):292-299.
19. Nabe-Nielsen K, Garde AH, Ishtiak-Ahmed K, Gyntelberg F, Mortensen EL, Phung TKT, et al. Shift work, long working hours, and later risk of dementia: A long-term follow-up of the Copenhagen Male Study. *Scand J Work Environ Health*. 2017;43(6):569-577.
20. Nabe-Nielsen K, Hansen ÅM, Ishtiak-Ahmed K, Grynderup MB, Gyntelberg F, Islamoska S, et al. Night shift work, long working hours and dementia: A longitudinal study of the Danish Work Environment Cohort Study. *BMJ Open*. 2019;6(5):e027027.
21. Bokenberger K, Sjölander A, Dahl Aslan AK, Karlsson IK, Åkerstedt T, Pedersen NL. Shift work and risk of incident dementia: a study of two population-based cohorts. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(10):977-987.
22. Jørgensen JT, Hansen J, Westendorp R, Nabe-Nielsen K, Stayner LT, Simonsen MK, et al. Shift work and incidence of dementia: a Danish Nurse Cohort study. *Alz Dem*. *accepted for publication*.
23. Rakesh G, Szabo ST, Alexopoulos GS, Zannas AS. Strategies for dementia prevention: latest evidence and implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2017;8(8-9):121-136.
24. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang YF. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *Bmc Public Health*. 2014;14.
25. Benedict C, Byberg L, Cedernaes J, Hogenkamp PS, Giedratis V, Kilander L, et al. Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1090-1097.
26. Ju YES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology-a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(2):115-119.
27. Luoju MK, Lehto SM, Tolmunen T, Brem AK, Lonroos E, Kauhanen J. Self-reported sleep disturbance and incidence of dementia in ageing men. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71(4):329-335.
28. Ishtiak-Ahmed K, Hansen ÅM, Garde AH, Mortensen EL, Gyntelberg F, Phung TKT, et al. Social Relations at Work and Incident Dementia: 29-Years' Follow-Up of the Copenhagen Male Study. *J Occup Environ Med*. 2018;60(1):12-18.
29. Ishtiak-Ahmed K, Hansen ÅM, Mortensen EL, Garde AH, Nørgaard A, Gyntelberg F, et al. Prolonged or serious conflicts at work and incident dementia: a 23-year follow-up of the Copenhagen City Heart Study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2019;92(2):165-173.
30. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolck RP, et al. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2015;22:39-57.

31. Ishtiak-Ahmed K, Hansen ÅM, Mortensen EL, Garde AH, Grynderup MB, Gyntelberg F, et al. Does midlife forgetfulness influence positive and negative aspects of social relations at work? Results from the Danish Working Environment Cohort Study. *J Occup Environ Med.* *accepted for publication.*
32. Nabe-Nielsen K, Rod NH, Hansen AM, Prescott E, Grynderup MB, Islamoska S, et al. Perceived stress and dementia: Results from the Copenhagen City Heart Study. *Aging Ment Health.* 2019;1-9.
33. Johansson L, Guo X, Waern M, Ostling S, Gustafson D, Bengtsson C, et al. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. *Brain.* 2010;133(Pt 8):2217-2224.
34. Skogen JC, Bergh S, Stewart R, Knudsen AK, Bjerkeset O. Midlife mental distress and risk for dementia up to 27 years later: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) in linkage with a dementia registry in Norway. *BMC Geriatr.* 2015;15:23.
35. Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Gatz M. Do work-related stress and reactivity to stress predict dementia more than 30 years later? *Alzheimer Disease & Associated Disorders.* 2007;21(3):205-209.
36. Fountoulakis KN, Pavlidis I, Tsolaki M. Life events and dementia: what is the nature of their relationship? *Psychiatry Res.* 2011;190(1):156-158.
37. Gerritsen L, Wang HX, Reynolds CA, Fratiglioni L, Gatz M, Pedersen NL. Influence of Negative Life Events and Widowhood on Risk for Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25(7):766-778.
38. Sundström A, Rönnlund M, Adolfsson R, Nilsson LG. Stressful life events are not associated with the development of dementia. *Int Psychogeriatr.* 2014;26(1):147-154.
39. Then FS, Luck T, Luppä M, Thinschmidt M, Deckert S, Nieuwenhuijsen K, et al. Systematic review of the effect of the psychosocial working environment on cognition and dementia. *Occup Environ Med.* 2014;71(5):358-365.
40. Hussenoeder FS, Riedel-Heller SG, Conrad I, Rodriguez FS. Concepts of Mental Demands at Work That Protect Against Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review. *Am J Health Promot.* 2019;33(8):1200-1208.
41. Rovio S, Kareholt I, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, et al. Work-related physical activity and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(9):874-882.
42. Smyth KA, Fritsch T, Cook TB, McClendon MJ, Santillan CE, Friedland RP. Worker functions and traits associated with occupations and the development of AD. *Neurology.* 2004;63(3):498-503.
43. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In: *Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines.* Geneva: World Health Organization; 2019.
44. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018;320(19):2020-2028.
45. Phung TKT, Andersen BB, Høgh P, Kessing LV, Mortensen PB, Waldemar G. Validity of dementia diagnoses in the Danish hospital registers. *Dement Geriatr Cogn.* 2007;24(3):220-228.
46. Phung TKT, Andersen BB, Kessing LV, Mortensen PB, Waldemar G. Diagnostic Evaluation of Dementia in the Secondary Health Care Sector. *Dement Geriatr Cogn.* 2009;27(6):534-542.