

# Subjektívny kognitívny deficit - súčasný koncept a perspektívy

MUDr. Patrik Karapin

I. Neurologická klinika LFUK a UNB

Výukový seminár - Kognitívny poruchy a demencia XVII

1.10.2020

# Alzheimerova choroba

- ▶ Chronické, progresívne neurodegeneratívne ochorenie
- ▶ Duálna klinicko-patologická entita
- ▶ Klinický fenotyp - progresívna amnestická porucha s následnými kognitívnymi, behaviorálnymi a neuropsychiatrickými ťažkosťami
- ▶ AD je unikátne neurodegeneratívne ochorenie charakterizované prítomnosťou amyloidných senilných plakov a neurofibrilárnych tau depozitov
- ▶ Hypotéza amyloidnej kaskády - predpoklad prvej tvorby A $\beta$  proteínov (1)
- ▶ Miera tvorby a agregácie Tau-proteínu - lepšia korelácia s klinickým obrazom (2)
- ▶ Participácia oboch patomorfologických dejov s následnou synaptickou dysfunkciou a stratou špecifických skupín neuronov

1. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol. 2010;9(1):119-128.

2. Nagy Z et al. Hippocampal pathology reflects memory deficit and brain imaging measurements in Alzheimer's disease: clinicopathologic correlations using three sets of pathologic diagnostic criteria. Dementia 1996;7:76-81.

# Diagnostické kritéria

## Klinické kritéria - McKhann et al., 1984 (1)

### NIA-AA - 2011

- ▶ Preklinické štádium (2)
  - ▶ Asymptomatická amyloidóza
  - ▶ + Neuronálne poškodenie
  - ▶ + Prvotné klinické prejavy
- ▶ MCI (3)
- ▶ Demencia (4)

### IWG - 2010 (5)

- ▶ Preklinické štádium
  - ▶ Asymptomatická fáza, ale s rizikom vzniku AD
  - ▶ Presymptomatická fáza
- ▶ Prodromálna fáza AD
- ▶ Demencia pri AD

1. McKhann G, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDSADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7):939-44.
2. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging- 49 Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-292.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-279.
4. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-269.
5. Dubois B, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology* 2011;9(11):1118-1127.

# Biomarkery

- ▶ Patomorfologické „*in vivo*“ (diagnostické) biomarkery:
  - ▶ Agregácia amyloidu (A):
    - ▶ Hladina A $\beta$ 42 alebo pomer A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 v likvore
    - ▶ Amyloid PET
  - ▶ Tau patológia (T):
    - ▶ Hladina pTau v likvore
    - ▶ Tau PET
- ▶ Topografické (prognostické) biomarkery - známky neurodegenerácie (N):
  - ▶ Atrofia špecifických oblastí - MRi mozgu
  - ▶ Hypometabolizmus špecifických oblastí mozgu - FDG PET
  - ▶ Hladina celkového Tau v likvore

# ATN klasifikácia - 2018 - „biomarkerová“ klasifikácia

AT(N) profily	Kategórie biomarkerov	
A-T-(N)-	Normálne AD biomarkery	
A+T-(N)-	Patologické zmeny typické pre Alzheimerovu chorobu	„Alzheimerove kontinuum“
A+T+(N)-	Alzheimerova choroba	
A+T+(N)+	Alzheimerova choroba	
A+T-(N)+	Patologické zmeny typické pre Alz. patológiu a konkomitantné suspektné patologické zmeny pri inej neurodegenerácií	
A-T+(N)-	Non-AD patologické zmeny	
A-T-(N)+	Non-AD patologické zmeny	
A-T+(N)+	Non-AD patologické zmeny	

Prevzaté: Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-562.

# Syndrómologický a numerický staging

Numerický staging	Charakter štádia	Syndrómologický staging
Štádium I.	Kognitívne zdraví ľudí	Kognitívne zdraví ľudí
Štádium II.	Kognitívne zmeny v medziach normy alebo SCD	Kognitívne zdraví ľudí/preklinické štádium
Štádium III.	Kognitívne zmeny objektívne verifikované, bez obmedzenia denných aktivít	MCI pri Alzheimerovej chorobe
Štádium IV.	Demencia ľahkého st.	Demencia pri Alzheimerovej chorobe
Štádium V.	Demencia stredne ťažkého st.	Demencia pri Alzheimerovej chorobe
Štádium VI.	Demencia ťažkého st.	Demencia pri Alzheimerovej chorobe

Prevzaté: Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-562.

# SCD - subjective cognitive decline

- ▶ Subjektívne zhoršenie kognície bez objektívneho korelátu
- ▶ Početné synonymá - subj. memory impairment, subj. cognitive/memory complaints
- ▶ Môže byť prvotným prejavom Alzheimerovej choroby
  
- ▶ Zvýšený záujem vo vedeckej obci
- ▶ Potencionálni jedinci pre intervenčné štúdie

# SCD

- ▶ Snaha o zavedenie jednoznačných kritérií SCD pre vedecké potreby
- ▶ Vytvorenie vedeckej pracovnej skupiny - SCD-I:
  - ▶ „Subjective Cognitive Decline Initiative“
- ▶ Navrhovaná terminológia:
- ▶ „*Subjective*“ - subjektívny vnem zhoršenia
- ▶ „*Cognitive*“ - prvotné prejavy AD nie je len poškodenie pamäte
- ▶ „*Decline*“ - „úbytok“ - dôraz na prebiehajúci proces

Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chetelat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:844–52.



► Založené na premisách:

- SCD sa môže objaviť v preklinických štádiách AD a môže byť využitý ako symptomatický indikátor tejto fázy ochorenia
- Preklinické štádium AD je podľa definície biomarkerová diagnóza, a preto SCD nie je nutné pre určenie diagnózy preklinického štádia a taktiež nie všetci jedinci v tejto fáze ochorenia majú subjektívne ťažkosti
- SCD je rizikovým faktorom pre kognitívne zhoršenie v budúcnosti
- Zvýšená prevalencia biomarkerov AD u ľudí s SCD než u kognitívne „zdravých“ jedincov
- Existujú iné početné dôvody pre SCD ako len preklinické štádium AD

# SCD-I, Jessen (2014)

## ► Navrhnuté kritéria:

- 1. Subjektívne udávaný a pretrvávajúci pocit zhoršovania kognitívnych schopností pri porovnaní s predchádzajúcim normálnym stavom a nevzťahujúci sa na akútnu udalosť
- 2. Normálny výkon pri štandardizovaných neuropsychologických testoch

## ► Exklúzne kritéria:

- 1. Diagnóza MCI alebo dementného syndrómu
- 2. Úbytok kognície vysvetlené psychiatrickou alebo neurologickou chorobou (okrem AD), iným medicínskym ochorením, medikáciou alebo užívaním návykových látok

Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chetelat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:844–52.

# Prevalencia a riziko kognitívneho zhoršenia

- ▶ Vysoká prevalencia v staršej populácii - nešpecifické (1,2)
- ▶ Meta-analýza epidemiologických štúdií s participantami s SCD poukazuje, že približne 14% jedincov zprogreduje do demencie a 27% dosiahne MCI (3)
- ▶ Ďalšia meta-analýza poukazuje na zvýšené riziko progresie kognitívneho deficitu pri SCD - výraznejšie v štúdiách zahrňajúcich participantov z „memory“ kliník než jedincov z komunity (4)

1. van Harten AC, Mielke MM, Swenson-Dravis DM, et al. Subjective cognitive decline and risk of MCI. *Neurology* 2018; 91: e300-12.
2. Singh-Manoux A, Dugravot A, Ankri J, et al. Subjective cognitive complaints and mortality: does the type of complaint matter? *J Psychiatr Res.* 2014;48(1):73-78.
3. Mitchell A, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 439-51.
4. Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement* 2019; 15: 456-76.

## Kritéria pre SCD - PLUS:

- Subjektívny úpadok pamäte, výraznejšie zhoršenie pamäte než inej domény kognície
- Nástup SCD v období posledných 5 rokov
- Vek pacienta nad 60 r.
- Obavy (strach) spojený s SCD
- Pocit zhoršeného výkonu oproti rovesníkom
- Potvrdenie kognitívneho úbytku druhou osobou

## Pridané kritéria SCD - PLUS: (2)

- Pretrvávanie SCD
- Vyhľadanie lekárskej pomoci pre SCD

## Faktory podporujúce dg. preklinického štádia AD

- Prítomnosť APOE e4 alely
- Pozitivita in vivo biomarkerov AD

### Kritéria pre SCD – PLUS.

Prevzaté: Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chetelat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:844–52.

2. Jessen, Frank & Amariglio, Rebecca & Buckley, Rachel & Flier, Wiesje & Han, Ying & Molinuevo, José & Rabin, Laura & Rentz, Dorene & Rodriguez-Gomez, Octavio & Saykin, Andrew & Sikkes, Sietske & Smart, Colette & Wolfsgruber, Steffen & Wagner, Michael. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*. 19. 10.1016/S1474-4422(19)30368-0.

# SCD a vedecké práce (1)

- ▶ Subjektívne zhoršenie pamäte je zvýšeným rizikom kognitívneho deficitu (1)
- ▶ Subjektívne zhoršovanie exekutívnych a jazykových funkcií taktiež poukazuje na prebiehajúcu AD patológiu (2,3)
- ▶ Obavy o SCD a potvrdenie SCD blízkou osobou poukazuje na vyššie riziko progresie kognitívneho deficitu a prebiehajúcu AD patológiu (4,5,6,7)

1. Jessen F, Wiese B, Bachmann C, et al. Prediction of dementia by subjective memory impairment effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 414-22.
2. Valech N, Tort-Merino A, Coll-Padrós N, et al. Executive and language subjective cognitive decline complaints discriminate preclinical Alzheimer's disease from normal aging. *J Alzheimers Dis* 2018; 61: 689-703.
3. Miebach, Lisa & Wolfsgruber, Steffen & Polcher, Alexandra & Peters, Oliver & Menne, Felix & Luther, Katja & Incesoy, Enise & Priller, Josef & Spruth, Eike & Altenstein, Slawek & Buerger, Katharina & Janowitz, Daniel & Perneczky, Robert & Utecht, Julia & Laske, Christoph & Buchmann, Martina & Schneider, Anja & Fliessbach, Klaus & Wagner, Michael. (2019). Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study. *Alzheimer's Research & Therapy*. 11. 10.1186/s13195-019-0515-y.
4. Sánchez-Benavides, G., Grau-Rivera, O., Suárez-Calvet, M. *et al.* Brain and cognitive correlates of subjective cognitive decline-plus features in a population-based cohort. *Alz Res Therapy* 10, 123 (2018).
5. Valech, Natalia & Mollica, María & Olives, Jaume & Tort-Merino, Adrià & Fortea, Juan & Lleó, Alberto & Sánchez-Saudinós, María & Molinuevo, José & Rami, Lorena. (2015). Informants' Perception of Subjective Cognitive Decline Helps to Discriminate Preclinical Alzheimer's Disease from Normal Aging. *Journal of Alzheimer's Disease*. 48. S87-S98. 10.3233/JAD-150117.
6. Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Kaduszkiewicz H, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Luck T, Fuchs A, Weyerer S, Werle J, van den Bussche H, Scherer M, Maier W, Wagner M; German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement*. 2014 Jan;10(1):76-83. doi: 10.1016/j.jalz.2012.09.017. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23375567.
7. Gifford KA, Liu D, Lu Z. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimers Dement*. 2014;10(3):319-327.

# SCD a vedecké práce (2)

- ▶ Asociácia s patomorfologickými zmenami in-vivo a post-mortem (1)
- ▶ Asociácia medzi závažnosťou subjektívnych ťažkostí a ukladaním amyloidu a ako aj tau patológiou (entorhinálna kôra) (2,3)
- ▶ Jedinci s SCD a APO E4 sú vo zvýšenom riziku, že sú v preklinickom štádiu AD (4)
- ▶ Asociácia medzi SCD a znakmi neurodegenerácie typické pre AD (5,6)

1. Kryscio RJ, Abner EL, Cooper GE. Self-reported memory complaints implications from a longitudinal cohort with autopsies. *Neurology*. 2014;83(15):1359-1365.
2. Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia* 2012; 50: 2880-86.
3. Buckley RF, Hanseeuw B, Schultz AP, et al. Region-specific association of subjective cognitive decline with tauopathy independent of global  $\beta$ -amyloid burden. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1455-63.
4. Risacher SL, Kim S, Nho K, et al. APOE effect on Alzheimer's disease biomarkers in older adults with significant memory concern. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 1417-29.
5. Perrotin A, La Joie R, de La Sayette V, et al. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: differential affective and imaging correlates. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 550-60.
6. Vannini P, Hanseeuw B, Munro CE, et al. Hippocampal hypometabolism in older adults with memory complaints and increased amyloid burden. *Neurology* 2017; 88: 1759-67.

# Administrácia a posúdenie SCD

- ▶ Nevytvorená jednotná škála alebo psychometrický dotazník na posúdenie SCD
- ▶ Rozdielne kvalitatívne a kvantitatívne posúdenie SCD
- ▶ Vysoká heterogenita - nemožnosť komparability dát
- ▶ Porovnanie dotazníkov hodnotiace SCD (1) - 75% hodnotených parametrov bolo použitých len v jednom dotazníku
- ▶ Odporúčané je pátrať po prítomnosti SCD plus kritérií u participantov (2)

1. Rabin, L. A., Smart, C. M., Crane, P. K., Amariglio, R. E., Berman, L. M., ... Boada, M. (2015). Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(s1), S63-S86.
2. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, et al. 2017. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement.* 13:296-311

# Perspektívy

- ▶ Vytvorenie jednotnej škály na kvalitatívne a kvantitatívne posudzovanie jedincov s SCD
- ▶ Lepšie pochopenie a definovanie fenotypov SCD so zvýšeným rizikom budúcej progresie kognitívneho deficitu
- ▶ Úprava a potvrdenie SCD - plus kritérií
- ▶ Asociácia SCD aj s inými neurodegeneratívnymi alebo medicínskymi ochoreniami
- ▶ Zaradovanie participantov s SCD do intervenčných štúdií



# Subjective cognitive decline

- ▶ SCD ≠ preklinické štádium AD („*biomarkerová*“ diagnóza)
- ▶ SCD = multifaktoriálne podmienený a heterogénne sa prejavujúci klinický symptóm
- ▶ SCD - rizikový faktor pre rozvoj kognitívneho deficitu (demencie)