

# Subjektivni kognitivni poremećaj

---

Ević, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:154970>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-12-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Ević**

**Subjektivni kognitivni poremećaj**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinika za neurologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Marine Boban i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019

## **Kratice**

AB, Alzheimerova bolest

A $\beta$ , amiloid  $\beta$  protein

A $\beta$ 40, amiloid  $\beta$ <sub>40</sub> protein

A $\beta$ 42, amiloid  $\beta$ <sub>42</sub> protein

aMCI, engl. amnesic Mild Cognitive Impairment, amnestički blagi kognitivni poremećaj

Apo $\epsilon$ 4, apolipoprotein  $\epsilon$ 4

*APP*, engl. amyloid precursor protein, protein prekursor amiloida

CDR, engl. Clinical Dementia Rating, Test kliničkog stupnjevanja demencije

FCSRT, engl. Free and Cued Selective Reminding Test, test slobodnog i navođenog prisjećanja

DMN, engl. Default mode network, zadana komunikacijska mreža

DTI, engl. Diffusion Tensor Imaging, difuzijsko tenzorsko snimanje

FDG-PET, engl. fluorodeoxyglucose (F18) positron emission tomography, (F18) pozitronska emisijska tomografija s fluoro-2-deoksiglukozom

FTP-PET, engl. flortaucipir F18 positron emission tomography, pozitronska emisijska tomografija s flortauciprom F18

fMR, funkcionalna magnetska rezonancija

IWG, engl. International Working Group, Internacionalna radna skupina

MBI, engl. Mild Behavioral Impairment, blagi bihevioralni poremećaj

MBI-C, engl. Mild Behavioral Impairment Checklist, Popis za procjenu blagog bihevioralnog poremećaja

MCI, engl. Mild Cognitive Impairment, blagi kognitivni poremećaj

MEND, engl. Metabolic Enhancement for Neurodegeneration, poboljšanje metabolizma za neurodegeneraciju

MMSE, engl. Mini Mental Status Examination, test Minimalnog mentalnog statusa

MR, magnetska rezonancija

naMCI, engl. nonamnesic Mild Cognitive Impairment, neamnestički blagi kognitivni poremećaj

NIA-AA, engl. National Institute on Aging and Alzheimer's Association, Nacionalni institut za starenje i Alzheimerovo udruženje

p-tau 181, engl. phosphorylated tau, tau protein fosforiliran na treoninu 181

PET, engl. positron emission tomography, pozitronska emisijska tomografija

PiB-PET, engl. Pittsburgh compound B carbon 11 positron emission tomography, pozitronska emisijska tomografija s Pittsburškom komponentom B

*PSEN1*, presenilin-1 gen

*PSEN2*, presenilin-2 gen

SCD-I, engl. Subjective Cognitive Decline Initiative, Inicijativa za subjektivni kognitivni poremećaj

SCD-Q, engl. Subjective Cognitive Decline Questionnaire, Upitnik za subjektivni kognitivni poremećaj

SCI, engl. Subjective Cognitive Impairment, subjektivni kognitivni poremećaj

t-tau, engl. total tau, ukupni tau

# Sadržaj

## Sažetak

## Summary

<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Epidemiologija .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Etiologija .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Mogući ishodi .....</b>	<b>10</b>
<b>5. Klinička procjena.....</b>	<b>12</b>
<b>6. Biomarkeri.....</b>	<b>15</b>
6.1. Neurobiokemijski markeri .....	16
6.2. Slikovni markeri .....	17
6.2.1. Strukturalni MR .....	17
6.2.2. Funkcionalni MR .....	19
6.2.3. PET .....	20
6.3. Genetski markeri .....	21
<b>7. Kriteriji.....</b>	<b>22</b>
<b>8. Terapija.....</b>	<b>27</b>
<b>9. Moguće preventivne mjere .....</b>	<b>29</b>
<b>10. Zaključak .....</b>	<b>30</b>
<b>Zahvale .....</b>	<b>31</b>
<b>Literatura.....</b>	<b>32</b>
<b>Životopis.....</b>	<b>45</b>

## **Sažetak**

Subjektivni kognitivni poremećaj

Martina Ević

Subjektivni kognitivni poremećaj je stanje koje nosi povećani rizik konverzije u primarne neurodegenerativne demencije, prije svega Alzheimerovu bolest. Stoga osobe s tim poremećajem zahtijevaju kliničku obradu i kontinuirano praćenje. Radi se o subjektivnoj procjeni opadanja kognitivnog funkcioniranja koje se objektivno ne može potvrditi. Subjektivni kognitivni poremećaj može se pojaviti u različitim patološkim stanjima, ali često se veže uz blage oblike depresije. Otkrivanjem etiologije moguće je procijeniti tijek/ishod kognitivnog poremećaja. Upotrebom različitih slikovnih i neurobiokemijskih tehnika moguće je kod nekih osoba naći promjene tipične za Alzheimerovu bolest. Za Alzheimerovu bolest trenutno ne postoji uzročna terapija ili terapija koja modificira tijek bolesti koju bi bilo najbolje započeti davati u što ranijoj, pretkliničkoj fazi bolesti, no jednom kada takva terapija bude otkrivena prepoznavanje osoba sa subjektivnim kognitivnim poremećajem koji u podlozi imaju Alzheimerovu bolest će postati izuzetno važno.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, demencija, MR, likvor, subjektivni kognitivni poremećaj

## **Summary**

Subjective cognitive impairment

Martina Ević

Subjective cognitive impairment is a condition with an increased risk of conversion to primary neurodegenerative dementias, especially to Alzheimer's disease. Therefore, persons with this disorder require clinical evaluation and continuous monitoring. They report subjective decline in cognitive functioning which cannot be objectively confirmed. Different pathological conditions may present with subjective cognitive problems. Often it is associated with mild forms of depression. By revealing underlying etiology, it is possible to estimate potential of progression and outcome of cognitive impairment. Several imaging and neurobiochemical biomarkers enable detection of underlying Alzheimer's disease pathology in persons with subjective cognitive impairment. Causal or disease-modifying therapy for Alzheimer's disease is still missing. Since it would be the best to start this treatment in the earliest, preclinical stage of disease, identifying persons with subjective cognitive impairment with underlying Alzheimer's disease will become extremely important.

Key words: Alzheimer's disease; Dementia; MRI; CSF; Subjective Cognitive Impairment



# 1. Uvod

Subjektivni kognitivni poremećaj (SCI, od engl. Subjective Cognitive Impairment) odnosi se na subjektivni osjećaj smanjenja kognitivnih sposobnosti u odnosu na prijašnje kognitivno funkcioniranje, ali u odsutnosti objektivno potvrđenih oštećenja temeljem neuropsiholoških testova. Radi se o nespecifičnom poremećaju koji se smatra rizičnim faktorom za razvoj Alzheimerove bolesti (AB). Prvi put je opisan 1982. godine kao druga od sedam faza na Globalnoj ljestvici pogoršanja za procjenu primarnih degenerativnih demencija (GDS, od engl. Global Deterioration Scale for Assessment of Primary Degenerative Dementia). Osobe u ovoj fazi žale se na zaboravljanje imena, zemetanje stvari te pokazuju zabrinutost, no ne postoji objektivni dokaz oštećenja na testovima pamćenje ili u socijalnim vještinama (1).

Osim različitih degenerativnih demencija, subjektivni kognitivni poremećaj može biti povezan s crtama osobnosti, starenjem, internističkim, psihijatrijskim i neurološkim poremećajima te učinkom različitih lijekova.

Osobe sa SCI učestalo se žale na poteškoće u kognitivnom funkcioniranju, emocionalnu uznemirenost, iritabilnost, umor (2), depresiju, anksioznost i apatiju (3). Žale se i na poremećaj govora, od čega su najčešće poteškoće u pronalasku riječi i razumijevanju razgovora te poremećaj izvršnih funkcija, kao što su poteškoće koncentracije, poteškoće u korištenju elektroničkih uređaja, započinjanju razgovora te obavljanju više funkcija istovremeno. Ove tegobe su značajne u razlikovanju SCI kao pretkliničkog stadija AB i uobičajenih kognitivnih poteškoća starije dobi (4). Osobe sa SCI imaju poteškoće u izvršavanju svakodnevnih aktivnosti, što potvrđuju i njima bliske osobe, posebno u području socijalnih vještina (5). Također imaju smanjenu kvalitetu sna, manje su skloni voditi zdrav način života u smislu zdrave prehrane, upravljanja stresom (6), skloni su manjim ozljedama (7) te imaju osjećaj smanjene kvalitete života (8).

## 2. Epidemiologija

Učestalost SCI se povećava sa životnom dobi (6) te su razvoju bolesti sklonije osobe s manjom moždanom rezervom, odnosno smanjenom intelektualnom aktivnošću (9). Multimorbidnost, polifarmacija, učestalo korištenje zdravstvenih usluga, bol, samoprocjena zdravlja kao narušenog i oštećenje sluha i vida su povezani sa SCI. Pretpostavlja se da je koncentracija osoba koje trpe jaku bol usmjerena na samu bol, a ne kognitivne poteškoće te je to razlog manjih subjektivnih poteškoća kod pacijenata koji trpe jaku bol u usporedbi s onima koji trpe umjerenu bol. Najrizičniju skupinu čine osobe koje imaju pet ili više pridruženih bolesti, a druga rizična skupina su osobe koje imaju poteškoće s vidom i sluhom (dvostruko veća učestalost SCI u usporedbi sa zdravom populacijom) (10).

SCI je povezan i s rizičnim čimbenicima za razvoj AB - depresijom, niskim stupnjem obrazovanja, smanjenom tjelesnom aktivnošću i hipertenzijom u različitim dobnim skupinama, a učestalost raste s dobi i brojem rizičnih faktora. Postojanje samo jednog rizičnog čimbenika značajno povećava rizik, s tim da je depresija najznačajniji. Iako su pušenje, dijabetes i pretilost rizični čimbenici za AB, oni ne utječu na učestalost SCI-a (11).

Prevalencija SCI-a u srednjoj dobi je 12% kod osoba bez povijesti afektivnog poremećaja i cerebrovaskularnog infarkta. Osobe pod velikim psihičkim stresom su sedam puta sklonije razvoju poremećaja, dok se nalazi tek slaba povezanost vaskularnih faktora i SCI-a (12).

Kao još jedan važan čimbenik razvoja AB-a ističe se alel apolipoprotein  $\epsilon 4$  (*Apo $\epsilon 4$* ). Pronađeno je da *Apo $\epsilon 4$*  pozitivne osobe sa SCI-om imaju lošije rezultate na testovima epizodičkog pamćenja i manji volumen lijevog hipokampusa, dok je kod *Apo $\epsilon 4$*  pozitivnih zdravih pojedinaca povezan s urednim epizodičkim pamćenjem i

povećanim volumenom desnog hipokampusa (13). U drugim studijama pronađeno je da je smanjenje kortikalnog volumena i površine mozga te rizik za razvoj SCI-a veći kod *ApoE4* negativnih nego *ApoE4* pozitivnih osoba s neuropsihijatrijskim simptomima, ponajprije subkliničkom anksioznosti (14). Najveći udio osoba sa SCI-om čine žene s *ApoE4* pozitivnim statusom (3). Iako ne postoji značajna razlika u učestalosti ovog alela između zdrave populacije i populacije sa SCI-om, *ApoE4* pozitivne osobe sa SCI-om imaju veći rizik razvoja objektivnog kognitivnog poremećaja (15) te se učestalost razlikuje ovisno o spolu. *ApoE4* pozitivne žene sa SCI-om imaju veći rizik za progresiju - do progresije dolazi gotovo dva puta češće nego kod *ApoE4* negativnih žena. Kod muškaraca je rizik negativno povezan s genom *ApoE4* te su *ApoE4* negativni muškarci skloniji razvoju blagog kognitivnog poremećaja (MCI, engl. Mild Cognitive Impairment). *ApoE4* negativni muškarci sa SCI-om imaju gotovo dva puta veći rizik progresije u MCI od *ApoE4* pozitivnih muškaraca sa SCI-om. Najniži rizik imaju *ApoE4* pozitivne žene i muškarci bez SCI-a. (16).

SCI bez osjećaja zabrinutosti je češći kod muškaraca i rizični je čimbenik za razvoj AB, dok je kod žena češći SCI s osjećajem zabrinutosti te zajedno sa SCI-om bez osjećaja zabrinutosti povećava do 2,5 puta rizik za razvoj različitih vrsta demencije, uključujući AB (17). U procjeni rizika progresije značajni su i neurobiokemijski markeri te je dokazano da 60% osoba sa SCI-om s abnormalnim nalazima amiloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) i tau proteina u likvoru progredira tijekom vremena (18).

Neliječena hipertenzija također je jedan od značajnih rizičnih faktora. S obzirom na to da visoki krvni tlak dovodi do oštećenja krvnih žila mozga, pretpostavlja se da navedeni mehanizam kod pojedinaca s povišenim krvnim tlakom dovodi do češće pojavnosti depresije i subjektivnih kognitivnih smetnji koje mogu dovesti do depresije i rane faze demencije (19).

Fizička nemoć je povezana s demencijom, ali je dokazano da se kod žena može naći povezanost krhkosti i SCI-a, ali ne i kod muškaraca. Testirajući slabu izdržljivost, slabu fizičku aktivnost, sporost, slabost i smanjenje tjelesne težine kao komponente krhkosti, pronađeno je da su različite komponente povezane s različitim aspektima SCI-a. Snaga stiska šake povezana je samo sa SCI-om koji se temelji na poteškoćama u izvršnom funkcioniranju, dok je brzina hoda povezana sa subjektivnim poteškoćama u pamćenju i globalnim SCI-om (20).

### 3. Etiologija

SCI je poremećaj koji može biti vrlo različite etiologije te se može pojavljivati u različitim dobnim skupinama. Istraživanja pokazuju da je SCI često odraz subkliničke depresije (21). Najučestaliji je u srednjoj dobi te postaje prevalentniji s dobi. Kognitivne poteškoće se povećavaju kod radno sposobne populacije, smanjuju se u vrijeme ulaska u mirovinu te se opet povećavaju. Pretpostavlja se da se u ranijoj dobi uzrok može naći u stresu povezanim s poslom, a u starijoj u razvoju sindroma demencije (22). Stres kao mogući uzrok SCI-a potvrđuje i druga studija. Osobe sa subjektivnim poteškoćama, ali bez objektivnog poremećaja pamćenja i patoloških markera AB-a, žale se na stres povezan s poslom i obitelji, odnosno na osjećaj da imaju previše obveza te na probleme spavanja (23).

Subjektivne poteškoće su prisutne kod dvije trećine žena u razdoblju menopauze, a povezane su s radnim pamćenjem i pažnjom te sa simptomima depresije, anksioznosti, somatskim simptomima i poremećajem sna. Pri tome, ne postoji povezanost SCI-a i serumske razine hormona estradiola i folikulostimulirajućeg hormona (24).

SCI negativno korelira s deklarativnim pamćenjem, odnosno sposobnosti prisjećanja veza i asocijacija između različitih događaja i objekata. Također negativno korelira sa samoefikasnošću pamćenja, odnosno vjerovanjem u sposobnost kontroliranja vlastite sposobnosti pamćenja prilikom starenja. Pogoršanje deklarativnog pamćenja, stoga, označava objektivno pogoršanje određenog aspekta pamćenja, a niska samoefikasnost označava štetan afektivni odgovor na kognitivno starenje. Navedena dva profila prikazuju SCI kao mogući uzrok i posljedicu kognitivnog opadanja prilikom starenja (25).

SCI je također povezan s neoplazmatskim, krvnim i krvotvornim, endokrinim, mentalnim, neurološkim, osjetnim, krvožilnim, respiratornim, muskuloskeletalnim

bolestima te s posljedicama eksternih događaja. Najviše je povezan s depresijom, zatajivanjem srca, moždanim udarom, dijabetesom, karcinomom, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća i trzajnom ozljedom vrata te se učestalost povećava s dobi. Osim kod oboljelih od karcinoma kod kojih je više pogođeno dugoročno pamćenje, većinom se oboljeli više žale na poteškoće kratkoročnog pamćenja (26). Neka istraživanja potvrđuju da je kod osoba sa SCI-om povećana vjerojatnost dijagnoze dijabetesa te povišene razine glukoze i drugih parametara dijabetesa u krvi (27), dok druga pronalaze negativnu korelaciju SCI-a i dijabetesa (28). Potvrđuje se da je SCI povezan s astmom, moždanim udarom, kardiološkim bolestima, artritismom i multimorbidnosti, a kao zasebna bolest, najveća povezanost se nalazi s kardiološkim bolestima. Povezanost SCI-a samo s nekim, a ne svim, inflamatornim kroničnim bolestima upućuje da jačina odgovora u upalnom procesu ima važnu ulogu u povezanosti sa SCI-om (29).

SCI je prisutan kod trećine osoba nakon preboljelog moždanog udara, ali je, osim zbog učestalosti, značajan i zato što otežava socijalnu reintegraciju. Najčešće su poteškoće radne memorije i brzine analiziranja informacija što oboljelima otežava provođenje svakodnevnih društvenih aktivnosti. Ova povezanost je posredovana simptomima depresije (30). Druga studija pokazuje da 90% oboljelih u postakutnoj fazi (u razdoblju od 3 do 9 mjeseci nakon moždanog udara), ima SCI, što znači da gotovo svi oboljeli nakon prvog moždanog udara imaju subjektivne simptome, ali se samo kod 50% može pronaći objektivni dokaz kognitivnog oštećenja. Najčešći simptomi su umor, kognitivna usporenost, poteškoće s pamćenjem i loša koncentracija. Depresija je jedini značajan nezavisni prediktor SCI-a (31).

SCI se pojavljuje i kod osoba s kroničnom boli. Rezultati neuropsiholoških testova većine oboljelih su niži od prosjeka za dob, ali unutar normale. Kod 25% osoba s kroničnom boli mogu se naći i objektivni dokazi kognitivnih poteškoća, ponajprije se radi o osobama s dubokom anksioznošću (32).

Poteškoće pamćenja, koncentracije i brzine analiziranja/organizacije poslije traumatske ozljede mozga su također povezane sa psihološkim stresom, ponajprije s depresijom i anksioznosti, ali ne i s objektivnim dokazima. Mogući uzrok je oštećenje kortikalnih struktura za samoprocjenu, namjera da se vlastito stanje prikaže lošijim nego što je te iščekivanje pogoršanja nakon teške ozljede (33).

Više od 60% osoba s tumorom mozga žali se na subjektivne poteškoće u smislu poteškoća pažnje, usporenosti, učenja novih sadržaja i pronalaženja riječi. Ne postoji povezanost subjektivnog i objektivnog poremećaja, nego se subjektivni poremećaj pripisuje psihičkom stresu, odnosno visokoj razini depresije i anksioznosti (34).

Kod osoba s epilepsijom SCI je multifaktorijalan, a najviše korelira s depresijom, brojem antiepileptičnih lijekova, učestalosti napadaja te s anksioznosti i praćen je smetnjama pažnje/radnog pamćenja, no nema objektivnih neuropsiholoških oštećenja (35). Drugo istraživanje pokazuje da je generalni psihološki stres, a ne sama depresija, značajnija za nastanak SCI-a. Uz to, važni prediktori za nastanak SCI-a su kasnija dob nastupanja napadaja, oštećenje verbalnog pamćenja i psihomotorne brzine. Nadalje, percepcija subjektivnih tegoba se ne temelji samo na domeni pamćenja nego i pažnje, u smislu smanjene brzine analiziranja zbog koje osobe dobiju dojam smanjenih kognitivnih sposobnosti (36).

Oko 30% oboljelih od Parkinsonove bolesti ima SCI koji predstavlja rizični faktor za konverziju u demenciju u sklopu Parkinsonove bolesti. Najčešće su poteškoće u domeni govora i pamćenja (37). U drugom istraživanju najčešće poteškoće uključuju poteškoće kompleksne pažnje, izvršnih funkcija, brzine analiziranja i verbalne fluentnosti, ali ne pamćenja (38). SCI u ovoj skupini je povezan s anksioznosti (39).

Gotovo tri od četiri osobe s dijagnozom bipolarnog poremećaja žale se na subjektivne poteškoće. Objektivno se deficit može dokazati kod eutimičnih pacijenata, dok kod akutnih simptomatskih pacijenata ne postoji korelacija između objektivnih i subjektivnih poteškoća. Viši stupanj poteškoća imaju osobe ženskog spola s većim brojem hipomaničnih/maničnih epizoda i ranijim početkom bolesti, a najznačajniji prediktor su depresivni simptomi. Kod eutimičnih pacijenata dob je važan prediktor te su stariji pacijenti skloniji kognitivnim poteškoćama nego mlađi (40).

U velikom depresivnom poremećaju subjektivne tegobe koreliraju s većim brojem depresivnih simptoma, visokim kvocijentom inteligencije i boljim rezultatima na testovima izvršnih funkcija. U akutnoj fazi postoji značajna korelacija i najveći razmjer objektivnih i subjektivnih tegoba, ali i najveće podcjenjivanje vlastitih kognitivnih sposobnosti (41).

Osobe s poremećajem odvajanja od vlasništva, odnosno kompulzivnim gomilanjem (engl. hoarding disorder), žale se na različite kognitivne probleme – smetnje pamćenja, odvratanje pažnje, veći broj pogrešaka, smetnje pamćenja imena, i pažnje. SCI je povezan s težinom simptoma ovog poremećaja, odnosno sa željom da se sačuvaju stvari kako bi se spriječilo zaboravljanje (42).

SCI se može pojaviti i kod osoba sa shizofrenijom te nije povezan s objektivnim rezultatima neuropsiholoških testova, nego je povezan s disforijom, odnosno depresijom i anksioznošću (43).

Mlade zdrave osobe s nedostatkom sna se također žale na subjektivne afektivne, kognitivne i fizičke simptome (44). I kod starijih osoba s poremećajem spavanja i subkliničkom depresijom nalaze se subjektivne poteškoće pamćenja bez objektivnih dokaza oštećenja (45).



SCI kao predstadij primarnih neurodegenerativnih demencija obrađuje se u poglavlju 4. Mogući ishodi.

## 4. Mogući ishodi

SCI u većem boju slučajeva ne napreduje, tj. subjektivne smetnje ostaju stabilne tijekom vremena bez znakova objektivnih kognitivnih oštećenja. U nekim situacijama dolazi i do povlačenja kognitivnih smetnji. Međutim, ukoliko dođe do progresije kognitivnih smetnji, većinom dolazi do razvoja AB, dok se kod trećine slučajeva radi o drugim tipovima demencije, odnosno o frontotemporalnoj demenciji, demenciji s Lewyjevim tjelešcima, vaskularnoj demenciji i dr. (46).

Procjenjuje se da 6,701% osoba sa SCI godišnje napreduje prema MCI pri čemu je dob značajan prediktivni faktor (47). Osobe čiji simptomi odgovaraju kriterijima za *SCI plus* (vidjeti poglavlje 7. Kriteriji, str. 25.) imaju značajan rizik progresije bolesti (18,9%), dok se on ne razlikuje značajno između zdravih pojedinaca i osoba sa SCI-om bez pozitivnih genetskih faktora i biomarkera za AB. Najznačajniji prediktor progresije je pogoršanje pamćenja, ponajprije epizodičkog pamćenja. Iako su simptomi depresije, anksioznosti i apatije učestaliji, psihijatrijski poremećaji nisu značajni prediktori progresije (3). Rizik je najveći kod osoba s konzistentnim SCI-om koji perzistira kroz 18 mjeseci i s osjećajem zabrinutosti te je četiri puta veći nego kod zdrave populacije (48). Velik broj subjektivnih poteškoća povezan je s anksioznosti i depozicijom amiloida. Kod osoba koje zbog poteškoća traže medicinsku pomoć, više je izražena subklinička depresija i prisutna je atrofija regija mozga karakterističnih za AB. Psihološki stres koji se očituje u obliku simptoma depresije i anksioznosti je, stoga, važan kao jedan od simptoma pretkliničke AB (49). Uz depresiju i anksioznost, osobe sa SCI-om na testovima pokazuju i simptome neurotičnosti (8) te je kod osoba s visokim stupnjem neurotičnosti pronađena povezanost SCI-a i depozicije amiloida kao markera AB-a (50). Neovisno o dobi, simptomi depresije pokazuju najveću povezanost sa subjektivnim smetnjama te je nejasno je li depresija rani simptom neurodegenerativne bolesti neovisan o kognitivnim smetnjama ili je njihova posljedica (9). Progresijom neurodegenerativne bolesti dolazi do opadanja svakodnevnog funkcioniranja, sposobnosti brige za sebe i dugoročnog pamćenja, dok se koncentracija, sposobnost računanja, orijentacija i kratkotrajno pamćenje ne mijenjaju značajno. Od bihevioralnih promjena,

najznačajniji je pad anksioznosti koja se odnosi na generaliziranu anksioznost te zabrinutost za financije, budućnost, udaljenost od doma i zdravlje (47). Također, poremećaj izvršnih funkcija je prisutan već kod osoba sa SCI-om (4), a produbljuje se napredovanjem prema demenciji (51).

SCI progredira u demenciju kod 33.3% oboljelih od Parkinsonove bolesti, a dobri prediktori su poteškoće u području jezika i pamćenja (37).

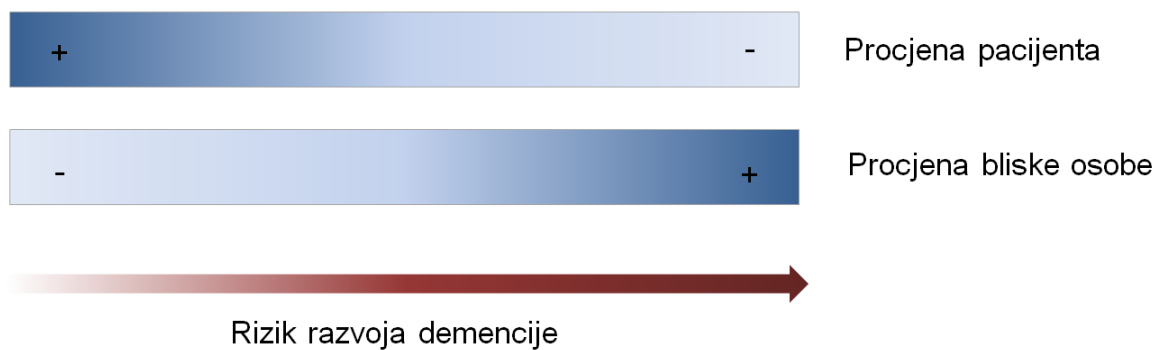
SCI je također rizični faktor za moždani udar. Značajno je što omogućava ranije predviđanje razvoja moždanog udara nego objektivno oštećenje te time potencijalnu intervenciju i prevenciju. Pretpostavlja se da se posljedice vaskularnih oštećenja kod populacije s višim stupnjem edukacije i većom kognitivnom rezervom bolje kompenziraju na objektivnim testovima te stoga raste značaj subjektivne procjene (52).

## 5. Klinička procjena

SCI je (ukoliko je u podlozi neurodegenerativna bolest) stanje funkcionalne kompenzacije blagog neurodegenerativnog poremećaja koje se ne može objektivno potvrditi standardnim kognitivnim testovima. Intenzivno se istražuju metode (neuropsihološki testovi i/ili biološki markeri) kojima bi se mogla prepoznati kognitivna oštećenja i vjerojatnost razvoja demencije. Pronađeno je da i prije dijagnoze SCI postoje blaga objektivna oštećenja koja se ponajprije očituju u lošijim rezultatima na testovima neposredne i odgođene memorije te verbalne fluentnosti. Promjene su izraženije kod SCI-a praćenog osjećajem zabrinutosti (53). Osobe koje pokazuju zabrinutost zbog kognitivnih teškoća imaju lošije rezultate na testu Minimalnog mentalnog statusa (MMSE, engl. Mini Mental Status Examination), testovima pažnje i izvršnog funkcioniranja, više afektivnih simptoma, pozitivne markere dijabetesa te drugačiji uzorak upalnih markera (27).

Postoji pozitivna korelacija između depozicije amiloida i svjesnosti o smetnjama pamćenja koja upućuje da osobe s pojačanom depozicijom amiloida imaju povećanu svijest o smetnjama pamćenja (hipernozognoziju), ali ne postoji korelacija između depozicije i stupnja kognitivnih poteškoća, stoga nije nužno koji upitnik se koristi u kliničkoj procjeni, nego ispituje li se „zabrinutost“ u upitniku (54). Osobe kod kojih izostaje osjećaj zabrinutosti imaju lošije rezultate na upitnicima i testovima pamćenja zbog smanjene mogućnosti procjene prilikom napredovanja bolesti (55). Postoje i oprečni rezultati pri kojem osobe koje prepoznaju kognitivni poremećaj u manjoj mjeri nego bliske osobe, odnosno pokazuju blagi oblik anozognozije, imaju veću depoziciju amiloida, smanjen metabolizam glukoze u frontalnoj i temporoparijetalnoj regiji i smanjenje hipokampalnog volumena (56) na magnetskoj rezonanciji. Procjena kognitivnih sposobnosti osobe sa SCI od strane bliske osobe bolje korelira s razinom amiloida i tau proteina, dok se procjene samih oboljelih ne razlikuju od zdravih osoba. Na taj način se mogu razlikovati zdrave osobe i one u pretkliničkom stadiju AB-a. Upitnik koji se koristi za procjenu osoba sa SCI je SCD-Q (engl. Subjective Cognitive Decline Questionnaire, Upitnik za subjektivni kognitivni poremećaj). Dijeli se na MyCog, koji ispunjava oboljeli, i

TheirCog, koji ispunjava bliska osoba. Rezultati MyCog u većoj mjeri koreliraju sa simptomima anksioznosti i depresije, dok rezultati TheirCog koreliraju s objektivnim kognitivnim testovima (57). Stoga su za dijagnostiku, osim subjektivnog osjećaja, važne informacije dobivene od bliskih osoba (2).



Slika 1. Procjena kognitivnih sposobnosti pacijenta i bliske osobe.

Prvotno je značajna procjena kognitivnih sposobnosti oboljeloga, ali s vremenom svjesnost o postojanju poremećaja opada te na značenju dobivaju informacije dobivene od bliske osobe (56).

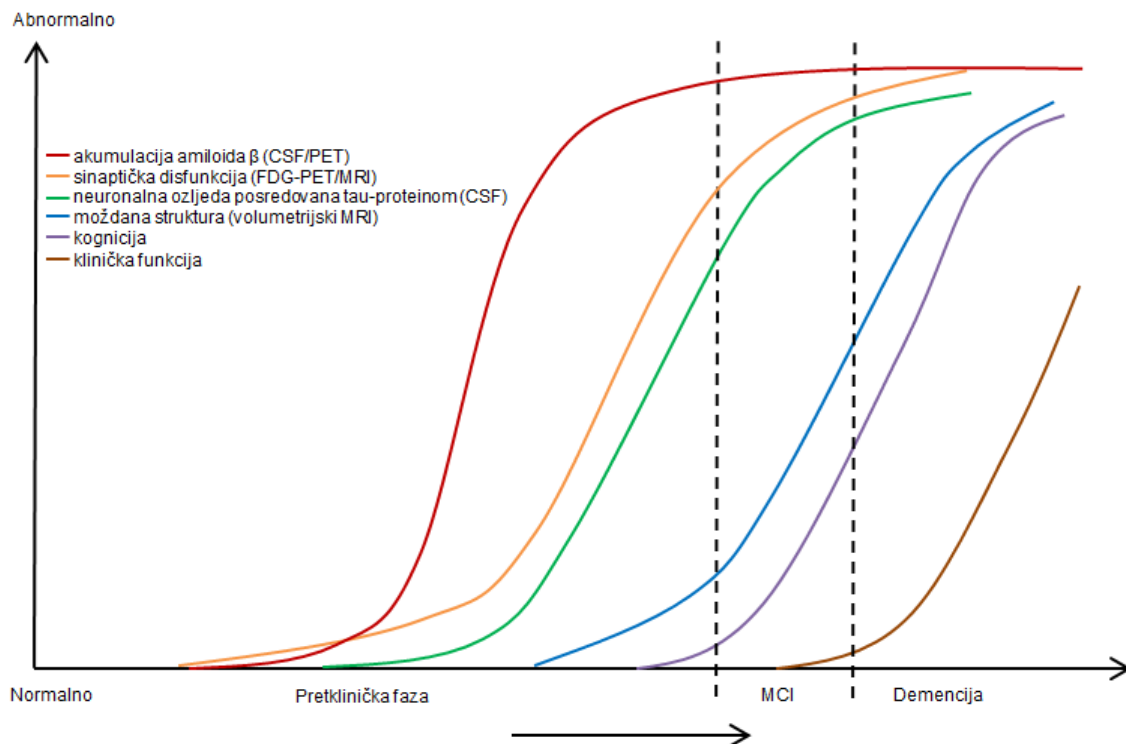
MBI (engl. Mild Behavioral Impairment, blagi bihevioralni poremećaj) obuhvaća neuropsihijatrijske simptome koji su rizični čimbenici za razvoj demencije kod osoba s MCI, ali se može dokazati i kod osoba sa SCI što otvara mogućnost ranijoj dijagnozi i prevenciji progresije. Osobe sa SCI i MBI imaju lošije kognitivne rezultate i brže opadanje u domenama pažnje i radne memorije. Za procjenu MBI kod pretkliničke populacije razvijen je MBI-C (engl. Mild Behavioral Impairment Checklist, Popis za procjenu blagog bihevioralnog poremećaja) (58). Uspoređujući SCI i MCI, poremećaj je češći kod MCI, posebice je češća smanjena motivacija i afektivna disregulacija (59). Biomarkeri AB-a, tj. visoke vrijednosti amiloida na pozitronskoj emisijskoj tomografiji (PET), i abnormalni nalazi u likvoru, predviđaju promjene raspoloženja u pretkliničkoj fazi, kao što su anksioznost, depresija i konfuzija (60).

U razvoju Alzheimerove bolesti hipokampus je značajan kao jedno od prvih zahvaćenih područja što se očituje opadanjem asocijativnog pamćenja. U testu prepoznavanja lica, opadanje asocijativnog pamćenja se može očitovati kod pojedinaca s MCI i SCI u podjednakoj mjeri, s tim da duže vrijeme prisjećanja odgovora kod osoba s MCI ne korelira s uspješnosti točnog odgovora, za razliku od osoba sa SCI (61). Semantičko pamćenje, ponajprije imenovanje glavnih gradova, je oštećeno u AB. Značajno je što je, za razliku od epizodičkog pamćenja, održano u zdravoj starijoj populaciji i SCI-u (62).

CDR (engl. Clinical Dementia Rating, Test kliničkog stupnjevanja demencije) je test koji se koristi za procjenu šest domena kognitivnog i funkcionalnog djelovanja u AB i drugim demencijama. Povećanje CDR skora kod osoba sa SCI-om povezano je s visokim koncentracijama ukupnog tau (t-tau) proteina i proteina tau fosforiliranog na treoninu 181 (p-tau 181) u likvoru, pojačanom depozicijom amiloida na PiB-PET-u (engl. Pittsburgh compound B carbon 11 positron emission tomography, pozitronska emisijska tomografija s Pittsburškom komponentom B) i smanjenim hipokampalnim volumenom na MR mozga, s tim da je kombinacija visokog t-tau i niskog A $\beta$ 42 (amiloid  $\beta_{42}$ ) proteina u likvoru ili smanjenog hipokampalnog volumena povezana s kognitivnim opadanjem više nego ijedan test zasebno. Ukupni tau protein iz likvora jedini je biomarker povezan s pogoršanjem rezultata na MMSE testu (63). Rezultati testiranja kognicije testom MMSE i CDR su uredni i ne razlikuju se između osoba sa SCI koje imaju i nemaju pozitivan amiloid. Kod amiloid pozitivnih osoba koje progrediraju u AB, prediktor progresije je alel *ApoE4* i oštećenje epizodičkog pamćenja mjenog testom FCSRT (engl. Free and Cued Selective Reminding Test, test slobodnog i vođenog prisjećanja) (64).

Obilježje AB-a je poremećaj spontanog govora, što se uočava i kod osoba sa SCI-om. Depozicija amiloida je povezana s promjenama spontanog govora, u smislu korištenja manjeg broja stvarnih imenica i sadržajnih riječi, što se posebno očituje kod visoko obrazovanih osoba koje koriste velik broj apstraktnih imenica, ali nije povezana s leksičkom i sintaktičkom kompleksnošću (65).

## 6. Biomarkeri



Slika 2. Model dinamike biomarkera AB-a.

Akumulacija  $A\beta$  u mozgu je prvi korak pretkliničkog stadija AB-a te se pretpostavlja da počinje oko deset godina prije pojave simptoma. Može se dokazati analizom likvora i PET-om. Prema ovoj teoriji za progresiju bolesti je nužan dokaz akumulacije amiloida, ali nije dovoljan. Biomarkeri sinaptičke disfunkcije su FDG-PET (engl. fluorodeoxyglucose (F18) positron emission tomography, (F18) pozitronska emisijska tomografija s fluoro-2-deoksiglukozom), i fMR (funkcionalna magnetska rezonancija). Kod nosioca gena *ApoE4* mogu se dokazati prije akumulacije amiloida. Promjene na strukturalnom MR-u (magnetska rezonancija) nastaju kao posljedica neuronalnog gubitka. Nijedan biomarker nije statičan te se pretpostavlja da rastu po sigmoidnoj krivulji (66).

## 6.1. Neurobiokemijski markeri

U likvoru zdrave osobe značajna je razina topljivog A $\beta$ . Niske koncentracije upućuju na taloženje amiloida u mozgu, što se može potvrditi slikovnim metodama kojima se procjenjuje nakupljanje fibrilarnog amiloida. Etiologija Alzheimerove bolesti je nepoznata. Pretpostavlja se da je akumulacija amiloida ključan događaj u patofiziologiji te se koristi kao važan kriterij u dijagnostici ranih stadija, ali se prepoznaje da akumulacija nije dovoljna te se samim postojanjem dokaza amiloidoze ne može sa sigurnošću predvidjeti nastup i progresija bolesti (66). Neke studije bilježe da je sama neurodegeneracija 2.5 puta češća nego amiloidoza u pretkliničkoj fazi AB-a te je najčešća promjena kod osoba koje progrediraju u MCI i AB što pokazuje da razvoj bolesti kod nekih osoba ne slijedi redosljed promjena amiloidne kaskadne hipoteze (67). Postojanje amiloidnih plakova kod asimptomatskih pojedinaca koji ne progrediraju, toksičnost koja ne korelira s kliničkom prezentacijom, neuspješnost terapije koja se temelji na smanjivanju razine amiloida su samo neka pitanja koja se još moraju odgovoriti kako bi se otkrila stvarna uloga amiloida u nastanku bolesti (68). Ipak, niske razine amiloida u likvoru imaju najznačajniju prediktivnu vrijednost te su visoke razine tau proteina u likvoru manje značajne bez prethodnog postojanja abnormalnog nalaza amiloida (69).

U likvoru se mjeri ukupni tau, koji upućuje na aksonalnu degeneraciju, te fosforilirani tau, koji upućuje na hiperfosforilaciju tau proteina u mozgu. Uspoređujući koncentraciju amiloida i tau proteina u osoba sa SCI-om, vidljivo je da vrijednosti značajno variraju. Viša dob oboljelog i prisutnost gena *ApoE4* povezani su s većom vjerojatnosti abnormalnih vrijednosti amiloida i tau proteina u likvoru. Samo trećina oboljelih s abnormalnim nalazom amiloida u likvoru ima i povišenu razinu fosforiliranog tau proteina (70). Pri usporedbi likvorskih markera između SCI-a, amnestičkog (aMCI) i neamnestičkog MCI-a (naMCI) (71), otkriveno je da ne postoje značajne razlike u vrijednostima A $\beta$ 42 i p-tau, dok su zabilježene značajno povišene vrijednosti t-tau u prve dvije navedene grupe u usporedbi s naMCI (72).



Kao potencijalni novi biomarker istraživao se tau protein iz plazme koji bi omogućio brzu i jednostavnu dijagnostiku. Međutim, nije nađena korelacije A $\beta$ 42, A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, t-tau i p-tau 181 proteina u likvoru i tau proteina iz plazme (73) te A $\beta$  iz plazme (74) kod osoba s SCI-om. Ipak, pronašla se negativna korelacija između tendencije oligomerizacije amiloida u krvi i strukturnih promjena mozga tipičnih za AB – redukciju volumena bilateralnog hipokampusa, posteriornog cingularnog i temporoparijetalnog područja. Ipak, sigurna povezanost A $\beta$  proteina iz plazme i postojanja SCI se ne može utvrditi (75).

## **6.2. Slikovni markeri**

Prediktivna vrijednost biomarkera u likvoru veća je ako su prisutni i pozitivni slikovni markeri kao što su atrofija hipokampusa i drugih dijelova mozga na strukturalnom MR-u, funkcionalne i metaboličke promjene te akumulacija amiloida dokazana PET-om.

### **6.2.1. Strukturni MR**

Atrofija mozga procjenjuje se strukturalnim MR-om, a posljedica je gubitka tkiva u različitim regijama mozga. Iako se koristi za dijagnostiku i procjenu progresije Alzheimerove bolesti, atrofija nije specifična te može biti posljedica različitih patoloških stanja. Za AB karakteristično je stanjenje korteksa nekoliko regija koje se nazivaju „AD cortical signature“ („kortikalni potpis AB-a“). Značajno stanjenje se nalazi u limbičkim i heteromodalnim asocijacijskim područjima, uključujući rostralno medijalno temporalno, inferiorno temporalno područje, temporalni pol, prekuneus, inferiorni i superiorni parijetalni, inferiorni i superiorni frontalni korteks. Medijalni temporalni korteks pokazuje najveće stanjenje. Zabilježeno je i blago stanjenje kod asimptomatskih pojedinaca s depozicijama amiloida (76) te je potvrđena povezanost nakupljanja amiloida i visokorizičnog stanjenja korteksa u pretkliničkoj fazi (77).

Druge studije su zabilježile promjene područja mozga karakterističnih za Alzheimer, kao i redosljed zahvaćanja i kod osoba sa SCI-om te je pronađena neurodegeneracija entorinalnog područja, hipokampusa i amigdale, ponajprije desno (78). Entorinalni korteks je područje važno za pamćenje, a stanjeni se korteks može naći u oboljelih sa SCI-om i aMCI (72). U nekim studijama također je pronađena lateralizacija – redukcija volumena desnog hipokampusa koja je povezana s opadanjem verbalnog pamćenja (79). Strukturne promjene hipokampusa prethode kognitivnim simptomima (80). Otkriveno je da je tanji temporalni korteks povezan s bržim kognitivnim opadanjem te se strukturne promjene mogu zabilježiti prije objektivnih kognitivnih promjena (51). Osim medijalnog temporalnog režnja, dolazi do atrofije frontotemporalnog i neokortikalnih područja, što također korelira sa subjektivnim smetnjama i verbalnim pamćenjem (81). Atrofija nije ograničena samo na hipokampus i druge regije karakteristične za AB, nego je pronađena globalna atrofija i abnormalnosti bijele tvari u korelaciji s težinom simptoma i dobi (9).

Lezije bijele tvari se prikazuju kao hiperintenziteti na T2 MR-u mozga i promjene difuzije na DTI (engl. diffusion tensor imaging, difuzijsko tenzorsko snimanje). Stupanj lezija bijele tvari parijetalne regije je kod nedementnih osoba povezan samo s demijelinizacijom, dok je u AB povezan s aksonalnim gubitkom i demijelinizacijom te stoga nije posljedica ishemije kao kod zdravih osoba. Smatra se da je degeneracija posljedica nakupljanja A $\beta$  i kortikalnog tau (82). U drugoj studiji potvrđeno je da je oštećenje bijele tvari povezano s kortikalnim hiperfosforiliranim tau proteinom neovisno o amiloidu i bolesti malih krvnih žila te se pretpostavlja da je kod osoba s kognitivnim oštećenjem glavni uzrok hiperintenziteta bijele tvari tau protein, dok je u odsutnosti patološkog nakupljanja tau proteina glavni uzrok bolest krvnih žila (83). Hiperintenzitet bijele tvari koji nastaje kao posljedica bolesti malih krvnih žila četiri puta povećava rizik progresije SCI-a (84). DTI MR snimanje omogućuje procjenu mikrostrukture tkiva uspoređujući difuziju molekula vode i bijele tvari. Koristeći DTI pronađene su promjene bijele tvari medijalne temporalne i cingularne regije kod osoba sa SCI-om i MCI-om, s tim da su u kasnijim stadijima promjene izraženije (85). U usporedbi s biomarkerima likvora promjene zabilježene ovom

metodom omogućavaju preciznije predviđanje kognitivnog opadanja i atrofije medijalne temporalne regije (86).

### **6.2.2. Funkcionalni MR**

Kod osoba sa SCI-om na fMR bilježi se smanjena apsolutna funkcionalna povezanost u prekuneusu, kuneusu, parijetalnom, medijalnom superiornom frontalnom i vidnom korteksu, a većina zahvaćenih regija pripada DMN, (engl. Default mode network, zadana komunikacijska mreža) i vidnom putu lijeve hemisfere. Za ova se područja pretpostavlja da imaju važnu ulogu u procesiranju zadataka i kognitivnom funkcioniranju te se često nalazi amiloidoza ovih područja u ranim stadijima AB. U lijevom posteriornom cingularnom korteksu/prekuneusu povećana je relativna funkcionalna povezanost što se pripisuje kompenzacijskom mehanizmu (87). Druga studija bilježi stanjenje korteksa s povećanom funkcionalnom povezanosti regija DMN i vidnog puta, a moguće objašnjenje je kompenzacija ili patološki proces koji doprinosi daljnjem oštećenju (88).

Osobe sa SCI pokazuju oštećenu sposobnost donošenja odluka usmjerenih prema budućnosti zbog smanjene maštovitosti. Postoji smanjena sklonost promjeni odluke i biranju odgođene nagrade. Na fMR-u se bilježi smanjena aktivnost u medijalnom frontalnom polarnom korteksu, desnom inzularnom korteksu i anteriornom cingularnom korteksu te u hipokampusu, odnosno u regijama povezanim s epizodičkim pamćenjem, pažnjom i subjektivnim vrednovanjem (89). U nekim studijama nisu pronađene promjene na strukturalnom MR-u, ali su zabilježene promjene u spontanoj i intrinzičnoj aktivnosti mozga na fMR-u u područjima koja su zahvaćena u AB. To upućuje na pojavu funkcionalnih promjena mozga prije strukturalnih. Prikazuje se povećana aktivnost kao kompenzacijski mehanizam, a promjene koreliraju s verbalnim epizodičkim pamćenjem (90).

Napredovanjem bolesti od SCI-a do AB-a događaju se promjene u aktivnosti primarne i asocijativne mreže na različitim razinama. Osobe sa SCI-om imaju smanjenu aktivnost na mezo razini u primarnoj somatomotornoj i vidnoj mreži. Kod aMCI pronalazi se smanjena centralnost u asocijativnim područjima na sve tri razine. Kako se poremećaj asocijativne mreže proširuje s lokalne na mezo i globalnu razinu u aMCI, tako se napredovanjem bolesti aktiviraju kompenzacijski mehanizmi te se kod aMCI može naći i smanjena i povećana aktivnost u primarnoj mreži. Kod AB nalazi se povećana centralnost u svim mrežama na globalnoj razini kao dio kompenzacijskog mehanizma (91).

### 6.2.3. PET

Unatrag nekoliko godina PET slikovna metoda omogućuje *in vivo* praćenje metabolizma glukoze i patološke akumulacije amiloida i tau proteina. Koristeći FTP-PET (flortaucipir F18 PET, PET s flortaucipinom F18) pronađena je regionalna tauopatija u SCI-u karakteristična za entorinalni korteks u ranom razvoju bolesti, a progresijom u AB nastaje tauopatija inferiorne temporalne regije. Depozicija amiloida A $\beta$  se također nalazi koristeći PiB-PET, ali depozicija amiloida i tau proteina su međusobno neovisne (92).

Nakupljanje amiloida povezano je s dvaput većim rizikom za pojavu zabrinutosti kod oboljelih s SCI-om, kao i kod bliskih osoba, ali ne i s težinom i vrstom kognitivnih poteškoća (54), stoga intenzitet subjektivnih poteškoća nije nužno dobar marker pretkliničke faze AB-a (64). Nakupljanje amiloida je također povezano s lošijim rezultatima na MMSE i bržim opadanjem na testovima pamćenja, pažnje, izvršnog funkcioniranja i jezika. Kratkoročni efekt nakupljanja amiloida je blag, ali dugoročno može imati negativne posljedice na kognitivne sposobnosti, ponajviše na domenu pamćenja, odnosno na odgođeno epizodičko prisjećanje (93).

Koristeći FDG-PET nalazi se hipermetabolizam desnog medijalnog temporalnog režnja kao dio kompenzacijskog mehanizma te hipometabolizam desnog prekuneusa povezan s opadanjem neposrednog verbalnog i epizodičkog pamćenja (79). Amiloid pozitivne osobe sa SCI-om imaju veći stupanj hiperintenziteta bijele tvari i hipokampalne atrofije (94). Depozicija amiloida je negativno povezana s omjerom amiloida u plazmi TP42/40 te se negativna korelacija može potencijalno koristiti u svrhu smanjivanja dijagnostike PET-om (74).

### 6.3. Genetski markeri

Alzheimerova bolest može biti uzrokovana različitim mutacijama te se u tom slučaju radi o familijarnim oblicima AB-a. Za razvoj dominantno nasljednih oblika značajne su mutacije tri gena odgovornih za metabolizam amiloida – *PSEN1* (presenilin-1) gen; *PSEN2* (presenilin-2) gen te *APP* (engl. amyloid precursor protein, protein prekursor amiloida) gen. SCI je prisutan kod 9,2% zdrave populacije i 12,1% nositelja mutacije jednog od ovih gena bez simptoma što upućuje na to da ne postoji značajna razlika u učestalosti u pretkliničkoj fazi te se samim postojanjem SCI-a ne može predvidjeti progresija bolesti. Kod nositelja mutacije SCI je povezan s depresijom, logičkim pamćenjem, stupnjem obrazovanja i očekivanom dobi nastupa bolesti (95). Drugo istraživanje ukazuje da je SCI učestaliji kod nositelja mutacije *PSEN1* nego kod zdrave populacije te ne ovisi o dobi. Prepoznavanje poteškoća od strane bliske osobe je povezano s manjim hipokampalnim volumenom i s većom dobi te postaje značajno kasnije u pretkliničkoj fazi, prosječno 5,7 godina prije nastupa MCI-a (96).

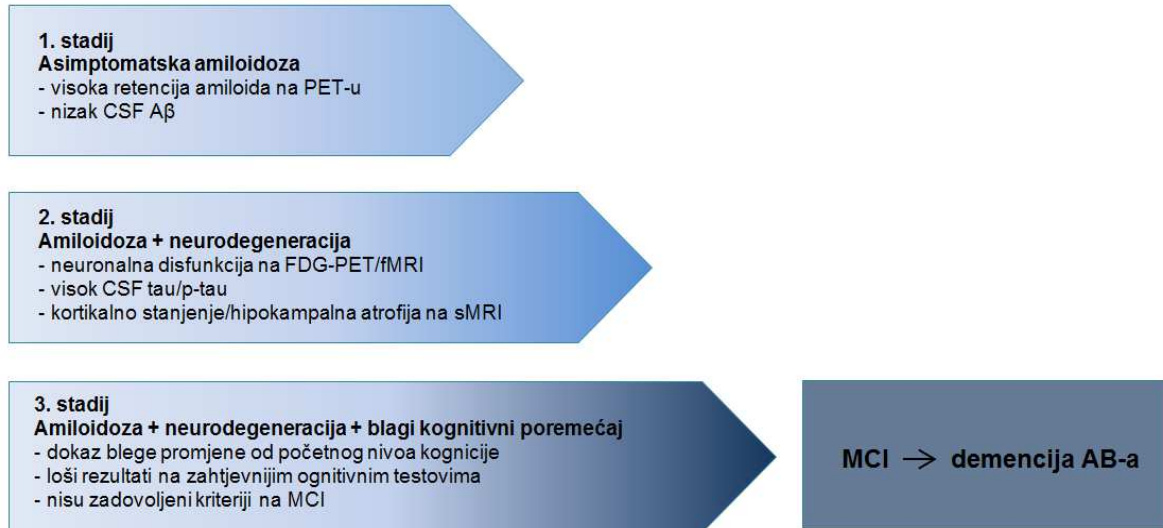
## 7. Kriteriji

U preciznoj dijagnostici SCI-a i procjeni rizika za progresiju značajni su biomarkeri Alzheimerove bolesti. Biomarkeri koji se istražuju uključuju A $\beta$ 42, ukupni i fosforilirani tau protein iz likvora, depoziciju amiloida i promijenjen metabolizam glukoze na PET-u te atrofiju mozga na MR-u. Prema navedenih pet biomarkera IWG (engl. International Working Group, Internacionalna radna skupina) i NIA-AA (engl. National Institute on Aging and Alzheimer's Association, Nacionalni institut za starenje i Alzheimerovo udruženje) objavili su kriterije za klasifikaciju dijagnostike i progresije Alzheimerove bolesti.

2011. godine NIA-AA je izdala dijagnostičke kriterije za pretkliničku fazu, MCI i zadnju fazu Alzheimerove bolesti. Biomarkeri su podijeljeni u dvije skupine. Prvu skupinu čine biomarkeri koji nastaju kao posljedica depozicije amiloid  $\beta$  proteina među kojima su niska koncentracija A $\beta$ 42 proteina u cerebrospinalnom likvoru te nakupljanje amiloida na PET-u mozga. Drugu skupinu čine biomarkeri neurodegeneracije među kojima su povišeni fosforilirani i ukupni protein u likvoru, smanjeno iskorištavanje analoga glukoze (F18) fluoro-2-deoksiglukoze u temporoparijetalnom korteksu na FDG-PET-u, što upućuje na hipometabolizam tog područja, te nalaz atrofije na strukturalnom MR u medijalnom, bazalnom i lateralnom području temporalnog režnja te medijalnom parijetalnom korteksu (97).

MCI i demencija su kliničke faze bolesti kojima prethodi pretklinička faza za koju se pretpostavlja da traje više od deset godina. Za vrijeme te faze dolazi do napredovanja patofiziološkog procesa koji se nalazi u podlozi bolesti (Slika 2). U pretkliničkom stadiju nakon inicijalne kompenzacije, dolazi do pada kognitivnih sposobnosti, što se prepoznaje kao prvi simptom, odnosno subjektivni kognitivni poremećaj. On nije istovjetan pretkliničkoj fazi te može biti posljedica različitih patoloških zbivanja. Pretklinički stadij podrazumijeva nalaz pozitivnih biomarkera te se postojeće klasifikacije temelje na objektivnim dokazima, a nastavljaju se provoditi istraživanja koja bi razlikovala subjektivni kognitivni poremećaj kao dio pretkliničke

faze AB-a i kao posljedicu drugih etiologija. Predloženi su arbitrarni stupnjevi pretkliničke faze u svrhu preciznijeg definiranja, istraživanja i usporedbe rezultata.



Slika 3. Predloženi stupnjevi pretkliničke faze AB-a.

Akumulacija amiloida se može dokazati prije pojave simptoma te se smatra da je dokaz akumulacije bez kognitivnih simptoma prvi stupanj pretkliničke faze AB. Dokaz amiloidoze u kombinaciji s biomarkerima neurodegeneracije i sinaptičke disfunkcije označava drugi stupanj pretkliničke faze AB. U trećoj fazi dolazi do kognitivnog poremećaja koji ne mora biti detektibilan standardnim testovima te odgovara subjektivnom kognitivnom poremećaju. Većina osoba ne progredira do MCI i demencije (66).

2014. godine IWG je podijelila biomarkere na patofiziološke i topografske. Za dijagnozu AB, IWG priznaje klinički dokaz bolesti uz patofiziološke biomarkere. Patofiziološki markeri uključuju promjene u likvoru i taloženje amiloida dokazano PET-om te se navedeni biomarkeri smatraju indikatorima AB, dok se topografski markeri, kao što su hipokampalna atrofija i druge strukturne promjene na MR-u te metaboličke promjene dokazane FDG-PET-om, zbog kasnog pojavljivanja i nedovoljne specifičnosti, koriste za procjenu progresije bolesti, ali ne i kao sam

dokaz AB. Za razliku od NIA-AA koja pretkliničku fazu definira kao odsustvo simptoma uz dokaz akumulacije amiloida, IWG dijeli pretkliničku fazu na asimptomatsku i presimptomatsku fazu bolesti. Asimptomatska faza se uz dokaz patofizioloških biomarkera opisuje kao stanje s povećanim rizikom, a odsustvo simptoma kod pojedinca s autosomno dominantnim mutacijama na kromosomu 1, 14 ili 21 opisuje se kao presimptomatski stadij AB (98).

2016. godine objavljena je A/T/N klasifikacija koja sedam biomarkera dijeli u 3 skupine, a ne ovisi o kliničkim kriterijima. Pozitivni biomarkeri amiloida u likvoru i na PET su obilježeni kao A (amiloid) skupina. Nalaz povišenog p-tau u likvoru i tau pozitivan PET su obilježeni kao T (tau) skupina. Povišen t-tau u likvoru, hipometabolizam na FDG-PET i atrofija karakterističnih regija na strukturalnom MR upućuju na neurodegeneraciju i neuronsku ozljedu, što se obilježava kao N. Svaka kategorija može biti pozitivna ili negativna, a prednost je što ne pretpostavlja depoziciju amiloida kao početnu promjenu u patologiji AB, ne ovisi o kliničkim kriterijima te uvodi tau-PET kao jedan od markera (99).

Upotrebljavajući A/T/N klasifikaciju NIA-AA je dvije godine kasnije izdala nove smjernice za dijagnostiku AB i uvela dvije klasifikacije, sindromsku kategoričku i numeričku kliničku. Sindromska kategorička kognitivna klasifikacija je primjenjiva na različite profile biomarkera, dok je numerička klinička klasifikacija primjenjiva samo na profile koji se nalaze u Alzheimerovom kontinuumu, gdje prvi stadij označava postojanje pozitivnih biomarkera kod asimptomatskih pojedinaca, drugi stadij označava rane kliničke simptome s postupnim pogoršanjem kognitivnih sposobnosti pa sve do zadnjeg, šestog stadija koji označava uznapredovali stadij demencije. U numeričkoj klasifikaciji drugi stadij je prijelazni stadij između asimptomatskog stadija i razvoja kognitivnog poremećaja, dok u sindromskoj klasifikaciji ne postoji prijelazni stadij jer sama klasifikacija ne zahtijeva postojanje biomarkera, a subjektivni doživljaj opadanja kognitivnih sposobnosti je uobičajen kod starije populacije i ne može se pripisati određenoj bolesti (100).



2012. godine formirana je grupa stručnjaka pod nazivom SCD-I (engl. Subjective Cognitive Decline Initiative, Inicijativa za subjektivni kognitivni poremećaj) čiji je zadatak daljnje proučavanje poremećaja te su dvije godine kasnije određeni kriteriji za definiranje SCI koji bi pomogli u daljnjim istraživanjima i lakšoj usporedbi različitih studija (101).

Kriteriji koji moraju biti prisutni:

1. Subjektivni osjećaj pogoršanja kognitivnih sposobnosti u usporedbi s prijašnjim sposobnostima te nepovezanost s akutnim događajem;
2. Uredni rezultati nakon standardizacije po dobi, spolu i obrazovanju na standardiziranim kognitivnim testovima koji se koriste za dijagnozu MCI ili prodromalne AB

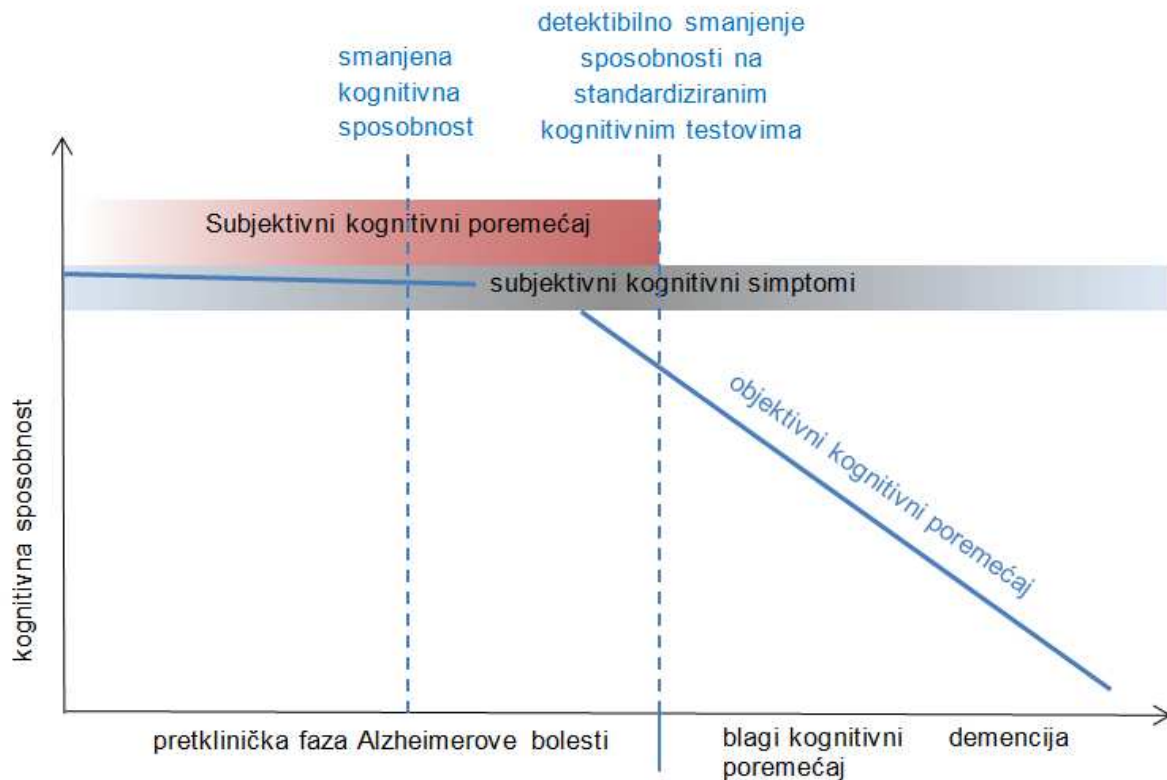
Kriteriji isključenja:

1. MCI, prodromalna AB, demencija
2. Uzrok je drugi psihijatrijski ili neurološki poremećaj, zdravstveni poremećaj, terapija lijekovima ili zloupotreba psihoaktivnih tvari

Također su određeni kriteriji koji povećavaju uspješnost dijagnoze pretkliničke AB, a nazvani su *SCI plus*:

1. Subjektivni osjećaj opadanja sposobnosti pamćenja je značajnije zahvaćen od drugih domena
2. Razvoj poremećaja unatrag 5 godina
3. Dob osobe iznad 60 godina
4. Postojanje zabrinutosti povezane sa SCI-om
5. Osjećaj lošijeg funkcioniranja u usporedbi s osobama iste dobne skupine

6. Potvrda kognitivnog pogoršanja od strane bliske osobe
7. Prisutnost genotipa *ApoE4*
8. Pozitivni biomarkeri za AB (vidjeti poglavlje 6. Biomarkeri)



Slika 4. Opadanje kognitivnih sposobnosti tijekom progresije AB-a.

SCI se pojavljuje pri kraju prekliničke faze te osobe osjete kognitivni poremećaj koji nije detektibilan standardnim kognitivnim testovima. S vremenom kompenzacija postaje nedovoljna i nastupa MCI te se poremećaj manifestira na standardiziranim testovima. Kognitivni simptomi su prepoznati od samog oboljelog i bliske osobe. Međutim, napredovanjem demencije oboljeli gubi sposobnost prepoznavanja vlastitog stanja, dok informacije od stane bliske osobe postaju preciznije (102).

## 8. Terapija

Lijekovi koji se danas primjenjuju u terapiji Alzheimerove bolesti su simptomatski, ali ne uklanjaju bolest. Daljnjim proučavanjem najranijih stadija Alzheimerove bolesti dobiva se uvid u patofiziološki mehanizam nastanka bolesti te se tako omogućava usmjeravanje farmakoloških istraživanja. Ispravnom i pravovremenom dijagnozom moglo bi se značajno utjecati na usporavanje ili zaustavljanje bolesti u stadiju blage neuralne disfunkcije te značajno djelovati na uspješnost liječenja i kvalitetu života oboljelih. Nefarmaceutska terapija pokazuje blage uspjehe u liječenju oboljelih s kognitivnim poremećajem te, iako oboljeli sa SCI-om imaju uredne rezultate na standardiziranim kognitivnim testovima, dolazi do poboljšanja kognitivne funkcije. Prednost ove metode je što je sigurna i može se primijeniti na velikom broju pacijenta. Fokusira se na kognitivno, bihevioralno i psihološko funkcioniranje korištenjem kognitivne, bihevioralne, psihosocijalne i alternativne medicine. Nedostatak je što ne postoje studije koje bi pratile dugoročne rezultate (103).

Također, u razvoju je program MEND (engl. metabolic enhancement for neurodegeneration, poboljšanje metabolizma za neurodegeneraciju) koji omogućava personalizirani pristup i temelji se na vraćanju metaboličke ravnoteže i utjecaju na plastičnost mozga u čemu glavnu ulogu ima APP. Program uključuje komponente kao što su zdrava prehrana, poticanje ketogeneze, smanjivanje stresa, uredan san, tjelovježba, stimulacija mozga, smanjivanje razine homocisteina i inzulina, povećavanje razine vitamina B<sub>12</sub>, smanjivanje upale te uspostavu hormonske ravnoteže. Osobe sa SCI-om, MCI-om i ranim oblikom AB-a koji su slijedili ovaj protokol kroz nekoliko mjeseci postigli su značajno poboljšanje što se moglo dokazati slikovnim metodama, subjektivnim osjećajem poboljšanja i neuropsihološkim testovima. Prednost je značajno poboljšanje zdravstvenog stanja i smanjenje tjelesne težine, ali zahtijeva promjenu životnog stila što oboljelima predstavlja poteškoću (104, 105).

Uspoređujući nefarmakološke intervencije otkriven je različit utjecaj na subjektivni i objektivni poremećaj pamćenja. U terapiji subjektivnog poremećaja najznačajnije je kognitivno restrukturiranje i psihoedukacija te kombinirane intervencije. Konvencionalne vježbe pamćenja nemaju pozitivne rezultate, ali kombinirane vježbe pamćenja imaju nešto bolji uspjeh. Jedina uspješna intervencija za objektivni poremećaj pamćenja su vježbe pamćenja, ali su, za razliku od subjektivnog poremećaja, uspješnije konvencionalne vježbe (106). Kombinacija transkranijalne direktne stimulacije strujom i vježbi kognitivne kontrole pokazuje pozitivne rezultate u smanjenju zabrinutosti povezane sa smetnjama pamćenja kod starije populacije sa SCI-om (107).

2018. godine izašao je Vodič fizičkih aktivnosti za starije Australce s MCI ili SCI (*engl. Physical activity guidelines for older Australians with MCI or SCI*). Osobama koje sudjeluju u ovom programu poboljšano je kognitivno funkcioniranje i fizičko zdravlje. Program uključuje nekoliko preporuka kao što je umjerena aerobna fizička aktivnost 150 minuta tjedno ili intenzivna fizička aktivnost 90 minuta tjedno uz povremenu blagu aktivnost; vježbanje s progresivnim opterećenjem minimalno 2 dana u tjednu; sudjelovanje u aktivnostima koje doprinose poboljšanju ravnoteže; te je moguća i individualna prilagodba vježbi (108).

## 9. Moguće preventivne mjere

Iako ne postoji učinkovita terapija za SCI, mogu se poduzeti određene mjere kako bi se smanjila njegova učestalost i mogući ishodi, a prvi korak je identifikacija faktora koji pridonose njegovom razvoju. Jedan od mogućih faktora je hipertenzija, stoga se pretpostavlja da bi kontrola hipertenzije mogla biti značajna metoda kod osoba kod kojih ne postoji ireverzibilno vaskularno oštećenje (19). Osim hipertenzije, mogući značajni faktori su depresija, nizak stupanj obrazovanja i smanjena tjelesna aktivnost (11). Starija populacija s lošom kvalitetom sna također se učestalo žali na subjektivne poteškoće pamćenja te je značajno adekvatno tretirati takve tegobe s obzirom na mogućnost razvoja neurodegenerativnih bolesti (45). Poremećaj sna, ali i stres, navode se u drugoj studiji kao mogući uzroci SCI-a, stoga se predlaže psihoterapija te liječenje poremećaja sna i pravilno upravljanje stresom kao potencijalna metoda prevencije razvoja SCI-a (23).

## 10. Zaključak

Subjektivni kognitivni poremećaj se odnosi na subjektivne kognitivne poteškoće za koje ne postoje dovoljno osjetljivi kognitivni testovi te se poremećaj ne može objektivno dokazati. Može se javiti u različitim fizičkim i psihičkim patološkim stanjima i u različitim dobnim skupinama. U određenim slučajevima može doći do razvoja neurodegenerativne demencije, najčešće Alzheimerove bolesti. Kliničkom procjenom je utvrđeno da ne postoji odstupanje rezultata od normale, međutim, na određenim testovima se može naći tendencija približavanja rezultata donjoj granici normale. Osim poteškoća na koje se žale oboljeli, u procjeni progresije značajne su i informacije dobivene od strane bliskih osoba.

Često se slikovnim metodama mogu naći promjene tipične za Alzheimerovu bolest, kao i neurobiokemijski markeri, stoga se smatra da bi subjektivne poteškoće mogle biti početni simptomi daljnjeg kognitivnog opadanja koje je u stadiju kompenzacije.

Određeni su kriteriji kako bi se razlikovao subjektivni kognitivni poremećaj kao sastavnica pretkliničke faze Alzheimerove bolesti od subjektivnog poremećaja druge etiologije i omogućila preciznija procjena ishoda. Smatra se da bi daljnje proučavanje subjektivnog kognitivnog poremećaja omogućilo bolji uvid u patofiziologiju demencije, ponajprije Alzheimerove bolesti, te na taj način usmjerilo razvoj terapije, kao i potencijalnih metoda prevencije.

## **Zahvale**

Zahvaljujem mentorici na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji, kolegama, prijateljima i zaručniku na pomoći, podršci i prijateljstvu.

## Literatura

1. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for Assessment of Primary Degenerative Dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136-9.
2. Denney DA, Prigatano GP. Subjective ratings of cognitive and emotional functioning in patients with mild cognitive impairment and patients with subjective memory complaints but normal cognitive functioning. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2019;41(6):565-75.
3. Fernandez-Blazquez MA, Avila-Villanueva M, Maestu F, Medina M. Specific Features of Subjective Cognitive Decline Predict Faster Conversion to Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2016;52(1):271-81.
4. Valech N, Tort-Merino A, Coll-Padros N, Olives J, Leon M, Rami L, i sur. Executive and Language Subjective Cognitive Decline Complaints Discriminate Preclinical Alzheimer's Disease from Normal Aging. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;61(2):689-703.
5. McAlister C, Schmitter-Edgecombe M. Everyday functioning and cognitive correlates in healthy older adults with subjective cognitive concerns. *Clin Neuropsychol*. 2016;30(7):1087-103.
6. Wei YC, Huang LY, Chen CK, Lin C, Shyu YC, Chen YL, i sur. Subjective Cognitive Decline in the Community Is Affected at Multiple Aspects of Mental Health and Life Quality: A Cross-Sectional Study of the Community Medicine of Keelung Chang Gung Memorial Hospital. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2019;9(1):152-62.
7. Spano G, Caffò AO, Bosco A. Cognitive functioning, subjective memory complaints and risky behaviour predict minor home injuries in elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(8):985-91.
8. Jenkins A, Tree JJ, Thornton IM, Tales A. Subjective Cognitive Impairment in 55-65-Year-Old Adults Is Associated with Negative Affective Symptoms, Neuroticism, and Poor Quality of Life. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(4):1367-78.



9. Cedres N, Machado A, Molina Y, Diaz-Galvan P, Hernández-Cabrera JA, Barroso J, i sur. Subjective Cognitive Decline Below and Above the Age of 60: A Multivariate Study on Neuroimaging, Cognitive, Clinical, and Demographic Measures. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(1):295-309.
10. Pedro MC, Mercedes MP, Ramón LH, Borja MR. Subjective memory complaints in elderly: relationship with health status, multimorbidity, medications, and use of services in a population-based study. *Int Psychogeriatr.* 2016;28(11):1903-16.
11. Chen ST, Siddarth P, Ercoli LM, Merrill DA, Torres-Gil F, Small GW. Modifiable Risk Factors for Alzheimer Disease and Subjective Memory Impairment across Age Groups. *PLoS One.* 2014;9(6):e98630.
12. Paradise MB, Glozier NS, Naismith SL, Davenport TA, Hickie IB. Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2011;11:108.
13. Striepens N, Scheef L, Wind A, Meiberth D, Popp J, Spottke A, i sur. Interaction effects of subjective memory impairment and ApoE4 genotype on episodic memory and hippocampal volume. *Psychol Med.* 2011;41(9):1997-2006.
14. Sun Y, Wang X, Wang Y, Dong H, Lu J, Scheininger T, i sur. Anxiety correlates with cortical surface area in subjective cognitive decline: APOE  $\epsilon$ 4 carriers versus APOE  $\epsilon$ 4 non-carriers. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):50.
15. Ali JI, Smart CM, Gawryluk JR. Subjective Cognitive Decline and APOE  $\epsilon$ 4: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(1):303-20.
16. Müller-Gerards D, Weimar C, Abramowski J, Tebrügge S, Jokisch M, Dragano N, i sur. Subjective cognitive decline, APOE  $\epsilon$ 4, and incident mild cognitive impairment in men and women. *Alzheimers Dement (Amst).* 2019;11:221-30.
17. Heser K, Kleineidam L, Wiese B, Oey A, Roehr S, Pabst A, i sur. Subjective Cognitive Decline May Be a Stronger Predictor of Incident Dementia in Women than in Men. *J Alzheimers Dis.* 2019;68(4):1469-78.

18. Wolfsgruber S, Polcher A, Koppara A, Kleineidam L, Frölich L, Peters O, i sur. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(3):939-50.
19. Borda MG, Santacruz JM, Aarsland D, Camargo-Casas S, Cano-Gutierrez CA, Suárez-Monsalve S, i sur. Association of depressive symptoms and subjective memory complaints with the incidence of cognitive impairment in older adults with high blood pressure. *Eur Geriatr Med.* 2019;10(3):413-20.
20. Gifford KA, Bell SP, Liu D, Neal JE, Turchan M, Shah AS, i sur. Frailty Is Related to Subjective Cognitive Decline in Older Women without Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2019; doi: 10.1111/jgs.15972
21. Schweizer S, Kievit RA, Emery T, Cam-CAN, Henson RN. Symptoms of depression in a large healthy population cohort are related to subjective memory complaints and memory performance in negative contexts. *Psychol Med.* 2018;48(1):104-14.
22. Begum A, Dewey M, Hassiotis A, Prince M, Wessely S, Stewart R. Subjective cognitive complaints across the adult life span: a 14-year analysis of trends and associations using the 1993, 2000 and 2007 English Psychiatric Morbidity Surveys. *Psychol Med.* 2014;44(9):1977-87.
23. Miley-Akerstedt A, Jelic V, Marklund K, Walles H, Åkerstedt T, Hagman G, i sur. Lifestyle Factors Are Important Contributors to Subjective Memory Complaints among Patients without Objective Memory Impairment or Positive Neurochemical Biomarkers for Alzheimer's Disease, *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2018;8(3):439-52.
24. Weber MT, Mapstone M, Staskiewicz J, Maki PM. Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause.* 2012;19(7):735-41.
25. Lucas HD, Monti JM, McAuley E, Watson PD, Kramer AF, Cohen NJ. Relational Memory and Self-Efficacy Measures Reveal Distinct Profiles of

Subjective Memory Concerns in Older Adults. *Neuropsychology*. 2016;30(5):568-78.

26. Almkvist O, Bosnes O, Bosnes I, Stordal E. Selective impact of disease on short-term and long-term components of self-reported memory: a population-based HUNT study. *BMJ Open*. 2017;7(5):e013586.
27. Hall JR, Wiechmann A, Johnson LA, Edwards M, O'Bryant SE. Characteristics of Cognitively Normal Mexican-Americans with Cognitive Complaints. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(4):1485-92.
28. Bruce DG, Davis WA, Hunter ML, Davis TME. Subjective memory complaints are not increased in type 2 diabetes: A matched cohort study. *J Diabetes Complications*. 2019;33(6):424-6.
29. Yap KH, Warren N, Allotey P, Reidpath DD. Chronic disease profiles of subjective memory complaints: a latent class analysis of older people in a rural Malaysian community. *Aging Ment Health*. 2018:1-8. doi: 10.1080/13607863.2018.1550632.
30. Kimonides S, Cavuoto MG, De Silva L, Kinsella GJ. The role of subjective cognitive complaints and depressive symptoms in social re-integration following stroke: a mediation explanation in a cross-sectional sample. *Top Stroke Rehabil*. 2018:1-7. doi: 10.1080/10749357.2018.1489570.
31. Lamb F, Anderson J, Saling M, Dewey H. Predictors of Subjective Cognitive Complaint in Postacute Older Adult Stroke Patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(9):1747-52.
32. Baker KS, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Giummarra MJ. Relationship between self-reported cognitive difficulties, objective neuropsychological test performance and psychological distress in chronic pain. *Eur J Pain*. 2018;22(3):601-13.
33. French LM, Lange RT, Brickell T. Subjective cognitive complaints and neuropsychological test performance following military-related traumatic brain injury. *J Rehabil Res Dev*. 2014;51(6):933-50.

34. Prankeviciene A, Deltuva VP, Tamasauskas A, Bunevicius A. Association between psychological distress, subjective cognitive complaints and objective neuropsychological functioning in brain tumor patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;163:18-23.
35. Feldman L, Lapin B, Busch RM, Bautista JF. Evaluating subjective cognitive impairment in the adult epilepsy clinic: Effects of depression, number of antiepileptic medications, and seizure frequency. *Epilepsy Behav.* 2018;81:18-24.
36. Grewe P, Nikstat A, Koch O, Koch-Stoecker S, Bien CG. Subjective memory complaints in patients with epilepsy: The role of depression, psychological distress, and attentional functions. *Epilepsy Res.* 2016;127:78-86.
37. Galtier I, Nieto A, Lorenzo JN, Barroso J. Subjective cognitive decline and progression to dementia in Parkinson's disease: a long-term follow-up study. *J Neurol.* 2019;266(3):745-54.
38. Koster DP, Higginson CI, MacDougall EE, Wheelock VL, Sigvardt KA. Subjective Cognitive Complaints in Parkinson Disease Without Dementia: A Preliminary Study. *Appl Neuropsychol Adult.* 2015;22(4):287-92.
39. Baschi R, Nicoletti A, Restivo V, Recca D, Zappia M, Monastero R. Frequency and Correlates of Subjective Memory Complaints in Parkinson's Disease with and without Mild Cognitive Impairment: Data from the Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(3):1015-24.
40. Lin X, Lu D, Huang Z, Chen W, Luo X, Zhu Y. The associations between subjective and objective cognitive functioning across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in Chinese bipolar patients. *J Affect Disord.* 2019;249:73-81.
41. Serra-Blasco M, Torres IJ, Vicent-Gil M, Goldberg X, Navarra-Ventura G, Aguilar E, i sur. Discrepancy between objective and subjective cognition in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(1):46-56.

42. Tolin DF, Hallion LS, Wootton BM, Levy HC, Billingsley AL, Das A, i sur. Subjective Cognitive Function in Hoarding Disorder. *Psychiatry Res.* 2018;265:215-20.
43. Sellwood W, Morrison AP, Beck R, Heffernan S, Law H, Bentall RP. Subjective Cognitive Complaints in Schizophrenia: Relation to Antipsychotic Medication Dose, Actual Cognitive Performance, Insight and Symptoms. *PLoS One.* 2013;8(12):e83774.
44. Stocker RPJ, Khan H, Henry L, Germain A. Effects of Sleep Loss on Subjective Complaints and Objective Neurocognitive Performance as Measured by the Immediate Post-Concussion Assessment and Cognitive Testing. *Arch Clin Neuropsychol.* 2017;32(3):349-68.
45. Kang SH, Yoon IY, Lee SD, Kim T, Lee CS, Han JW, i sur. Subjective memory complaints in an elderly population with poor sleep quality. *Aging Ment Health.* 2017;21(5):532-6.
46. Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavedo E, i sur. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2019;15(3):465-76.
47. Reisberg B, Torossian C, Shulman MB, Monteiro I, Boksay I, Golomb J, i sur. Two Year Outcomes, Cognitive and Behavioral Markers of Decline in Healthy, Cognitively Normal Older Persons with Global Deterioration Scale Stage 2 (Subjective Cognitive Decline with Impairment). *J Alzheimers Dis.* 2019;67(2):685-705.
48. Wolfsgruber S, Kleineidam L, Wagner M, Mösch E, Bickel H, Lühmann D, i sur. Differential Risk of Incident Alzheimer's Disease Dementia in Stable Versus Unstable Patterns of Subjective Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis.* 2016;54(3):1135-46.
49. Perrotin A, La Joie R, de La Sayette V, Barré L, Mézenge F, Mutlu J, i sur. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimers Dement.* 2017;13(5):550-60.

50. Snitz BE, Weissfeld LA, Cohen AD, Lopez OL, Nebes RD, Aizenstein HJ, i sur. Subjective Cognitive Complaints, Personality and Brain Amyloid-beta in Cognitively Normal Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(9):985-93.
51. Verfaillie SCJ, Slot RE, Tijms BM, Bouwman F, Benedictus MR, Overbeek JM, i sur. Thinner cortex in patients with subjective cognitive decline is associated with steeper decline of memory. *Neurobiol Aging*. 2018;61:238-44.
52. Sajjad A, Mirza SS, Portegies ML, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, i sur. Subjective Memory Complaints and the Risk of Stroke. *Stroke*. 2015;46(1):170-5.
53. Koppa A, Wagner M, Lange C, Ernst A, Wiese B, König HH, i sur. Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(2):194-205.
54. Verfaillie SCJ, Timmers T, Slot RER, van der Weijden CWJ, Wesselman LMP, Prins ND, i sur. Amyloid- $\beta$  Load Is Related to Worries, but Not to Severity of Cognitive Complaints in Individuals With Subjective Cognitive Decline: The SCIENCE Project. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:7.
55. Wolfgruber S, Jessen F, Koppa A, Kleineidam L, Schmidtke K, Frölich L, i sur. Subjective cognitive decline is related to CSF biomarkers of AD in patients with MCI. *Neurology*. 2015;84(12):1261-8.
56. Cacciamani F, Tandetnik C, Gagliardi G, Bertin H, Habert MO, Hampel H, i sur. Low Cognitive Awareness, but Not Complaint, is a Good Marker of Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(2):753-62.
57. Valech N, Mollica MA, Olives J, Tort A, Fortea J, Lleo A, i sur. Informants' Perception of Subjective Cognitive Decline Helps to Discriminate Preclinical Alzheimer's Disease from Normal Aging. *J Alzheimers Dis*. 2015;48 Suppl 1:S87-98.
58. Creese B, Brooker H, Ismail Z, Wesnes KA, Hampshire A, Khan Z, i sur. Mild Behavioral Impairment as a Marker of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(8):823-34.

59. Sheikh F, Ismail Z, Mortby ME, Barber P, Cieslak A, Fischer K, i sur. Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. *Int Psychogeriatr.* 2018;30(2):233-44.
60. Babulal GM, Ghoshal N, Head D, Vernon EK, Holtzman DM, Benzinger TLS, i sur. Mood Changes in Cognitively Normal Older Adults are Linked to Alzheimer's Disease Biomarker Levels. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(11):1095-104.
61. Polcher A, Frommann I, Koppara A, Wolfsgruber S, Jessen F, Wagner M. Face-Name Associative Recognition Deficits in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(3):1185-96.
62. Lehrner J, Coutinho G, Mattos P, Moser D, Pflüger M, Gleiss A, i sur. Semantic memory and depressive symptoms in patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(7):1123-35.
63. Dumurgier J, Hanseeuw BJ, Hatling FB, Judge KA, Schultz AP, Chhatwal JP, i sur. Alzheimer's Disease Biomarkers and Future Decline in Cognitive Normal Older Adults. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(4):1451-9.
64. Dubois B, Epelbaum S, Nyasse F, Bakardjian H, Gagliardi G, Uspenskaya O, i sur. Cognitive and neuroimaging features and brain  $\beta$ -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):335-46.
65. Verfaillie SCJ, Witteman J, Slot RER, Pruis IJ, Vermaat LEW, Prins ND, i sur. High amyloid burden is associated with fewer specific words during spontaneous speech in individuals with subjective cognitive decline. *Neuropsychologia.* 2019;131:184-92.
66. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, i sur. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's

Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-92.

67. Edmonds EC, Delano-Wood L, Galasko DR, Salmon DP, Bondi MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Subtle Cognitive Decline and Biomarker Staging in Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(1):231-42.
68. Kepp KP. Ten Challenges of the Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(2):447-57.
69. van Harten AC, Visser PJ, Pijnenburg YA, Teunissen CE, Blankenstein MA, Scheltens P, i sur. Cerebrospinal fluid A $\beta$ 42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimers Dement.* 2013;9(5):481-7.
70. Wolfgruber S, Molinuevo JL, Wagner M, Teunissen C, Rami L, Coll-Adrós N, i sur. Prevalence of abnormal Alzheimer's disease biomarkers in patients with subjective cognitive decline: cross-sectional comparison of three European memory clinic samples. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):8.
71. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256(3):183-94.
72. Eliassen CF, Reinvang I, Selnes P, Grambaite R, Fladby T, Hessen E. Biomarkers in subtypes of mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Brain Behav.* 2017;7(9):e00776.
73. Müller S, Preische O, Göpfert JC, Yañez VAC, Joos TO, Boecker H, i sur. Tau plasma levels in subjective cognitive decline: Results from the DELCODE study. *Sci Rep.* 2017;7(1):9529.
74. de Rojas I, Romero J, Rodríguez-Gomez O, Pesini P, Sanabria A, Pérez-Cordon A, i sur. Correlations between plasma and PET beta-amyloid levels in individuals with subjective cognitive decline: the Fundació ACE Healthy Brain Initiative (FACEHBI). *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):119.



75. Youn YC, Kang S, Suh J, Park YH, Kang MJ, Pyun JM, i sur. Blood amyloid- $\beta$  oligomerization associated with neurodegeneration of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):40.
76. Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, i sur. The Cortical Signature of Alzheimer's Disease: Regionally Specific Cortical Thinning Relates to Symptom Severity in Very Mild to Mild AD Dementia and is Detectable in Asymptomatic Amyloid-Positive Individuals. *Cereb Cortex.* 2009;19(3):497-510.
77. Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology.* 2012;78(2):84-90.
78. Striepens N, Scheef L, Wind A, Popp J, Spottke A, Cooper-Mahkorn D, i sur. Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(1):75-81.
79. Scheef L, Spottke A, Daerr M, Joe A, Striepens N, Kölsch H, i sur. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology.* 2012;79(13):1332-9.
80. Cherbuin N, Sargent-Cox K, Eastaer S, Sachdev P, Anstey KJ. Hippocampal Atrophy is Associated with Subjective Memory Decline: The PATH Through Life Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(5):446-55.
81. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, Santulli RB, Flashman LA, West JD, i sur. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology.* 2006;67(5):834-42.
82. McAleese KE, Walker L, Graham S, Moya ELJ, Johnson M, Erskine D, i sur. Parietal white matter lesions in Alzheimer's disease are associated with cortical neurodegenerative pathology, but not with small vessel disease. *Acta Neuropathol.* 2017;134(3):459-73.
83. McAleese KE, Firbank M, Dey M, Colloby SJ, Walker L, Johnson M, i sur. Cortical tau load is associated with white matter hyperintensities. *Acta Neuropathol Commun.* 2015;3:60.

84. Benedictus MR, van Harten AC, Leeuwis AE, Koene T, Scheltens P, Barkhof F, i sur. White Matter Hyperintensities Relate to Clinical Progression in Subjective Cognitive Decline. *Stroke*. 2015;46(9):2661-4.
85. Selnes P, Fjell AM, Gjerstad L, Bjørnerud A, Wallin A, Due-Tønnessen P, i sur. White matter imaging changes in subjective and mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2012;8 Suppl 5:S112-21.
86. Selnes P, Aarsland D, Bjørnerud A, Gjerstad L, Wallin A, Hessen E, i sur. Diffusion Tensor Imaging Surpasses Cerebrospinal Fluid as Predictor of Cognitive Decline and Medial Temporal Lobe Atrophy in Subjective Cognitive Impairment and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(3):723-36.
87. Dong C, Liu T, Wen W, Kochan NA, Jiang J, Li Q, i sur. Altered functional connectivity strength in informant-reported subjective cognitive decline: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018;10:688-97.
88. Hafkemeijer A, Altmann-Schneider I, Oleksik AM, van de Wiel L, Middelkoop HA, van Buchem MA, i sur. Increased Functional Connectivity and Brain Atrophy in Elderly with Subjective Memory Complaints. *Brain Connect*. 2013;3(4):353-62.
89. Hu X, Uhle F, Fliessbach K, Wagner M, Han Y, Weber B, i sur. Reduced future-oriented decision making in individuals with subjective cognitive decline: A functional MRI study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;6:222-31.
90. Sun Y, Dai Z, Li Y, Sheng C, Li H, Wang X, i sur. Subjective Cognitive Decline: Mapping Functional and Structural Brain Changes-A Combined Resting-State Functional and Structural MR Imaging Study. *Radiology*. 2016;281(1):185-92.
91. Wang Z, Qiao K, Chen G, Sui D, Dong HM, Wang YS, i sur. Functional Connectivity Changes Across the Spectrum of Subjective Cognitive Decline, Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Front Neuroinform*. 2019;13:26.

92. Buckley RF, Hanseeuw B, Schultz AP, Vannini P, Aghjayan SL, Properzi MJ, i sur. Region-Specific Association of Subjective Cognitive Decline With Tauopathy Independent of Global  $\beta$ -Amyloid Burden. *JAMA Neurol.* 2017;74(12):1455-63.
93. Timmers T, Ossenkuppele R, Verfaillie SCJ, van der Weijden CWJ, Slot RER, Wesselman LMP, i sur. Amyloid PET and cognitive decline in cognitively normal individuals: the SCIENCE project. *Neurobiol Aging.* 2019;79:50-8.
94. Hong YJ, Park KW, Kang DY, Lee JH. Prediction of Alzheimer's Pathological Changes in Subjective Cognitive Decline Using the Self-report Questionnaire and Neuroimaging Biomarkers. *Dement Neurocogn Disord.* 2019;18(1):19-29.
95. Laske C, Sohrabi HR, Jasielec MS, Müller S, Koehler NK, Gräber S, i sur. Diagnostic Value of Subjective Memory Complaints Assessed with a Single Item in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease: Results of the DIAN Study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:828120.
96. Norton DJ, Amariglio R, Protas H, Chen K, Aguirre-Acevedo DC, Pulsifer B, i sur. Subjective memory complaints in preclinical autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology.* 2017;89(14):1464-70.
97. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, i sur. 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):263-9.
98. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, i sur. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):614-29.
99. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, i sur. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers, *Neurology.* 2016;87(5):539-47.

100. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, i sur. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-62.
101. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, i sur. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844-52.
102. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annu Rev Clin Psychol*. 2017;13:369-96.
103. Smart CM, Karr JE, Areshenkoff CN, Rabin LA, Hudon C, Gates N, i sur. Non-Pharmacologic Interventions for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Systematic Review, Meta-Analysis, and Preliminary Recommendations. *Neuropsychol Rev*. 2017;27(3):245-57.
104. Bredesen DE. Reversal of cognitive decline: A novel therapeutic program. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(9):707-17.
105. Bredesen DE, Amos EC, Canick J, Ackerley M, Raji C, Fiala M, i sur. Reversal of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(6):1250-8.
106. Metternich B, Kosch D, Kriston L, Härter M, Hüll M. The Effects of Nonpharmacological Interventions on Subjective Memory Complaints: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychother Psychosom*. 2010;79(1):6-19.
107. Stoyanova N, Laske C, Plewnia C. Combining electrical stimulation and cognitive control training to reduce concerns about subjective cognitive decline. *Brain Stimul*. 2019;12(4):1083-5.
108. Lautenschlager NL, Cox K, Hill KD, Pond D, Ellis KA, Dow B, i sur. Physical Activity Guidelines for Older Australians with Mild Cognitive Impairment or Subjective Cognitive Decline. Melbourne: Dementia Collaborative Research Centres; 2018.

# **Životopis**

## **Osobni podatci**

Ime i prezime: Martina Ević

Datum rođenja: 10. studenog 1994.

Mjesto rođenja: Zagreb

## **Obrazovanje**

2001–2009 Osnovna škola Obrovac, Obrovac

2009–2013 Srednja škola Obrovac, Obrovac

2013–2019 Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu