

Analiza kontinuum norma-łagodne zaburzenia poznawcze – otępienie alzheimerowskie u starszych pacjentów

Analysis of the normal-mild cognitive impairment – Alzheimer's dementia continuum in older patients

Adam Bednorz

Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II w Katowicach

Instytut Psychologii, Akademia Humanitas, Sosnowiec

Streszczenie

Łagodne zaburzenia poznawcze to stan, który charakteryzuje się występowaniem problemów z pamięcią lub deficytami w innych domenach poznawczych, ale bez znaczącej utraty funkcjonalności w czynnościach codziennych. Może być wczesnym etapem procesu otępiennego. Pacjenci z różnymi typami MCI (amnestyczne, wielodomenowe i nieamnestyczne) mogą mieć inne tempo progresji choroby. Obecność apatii, objawów lękowych i depresji może wpływać na progresję z MCI do otępienia. Istnieje związek między odkładaniem amyloidu beta (A β) a szybszym narastaniem deficytów poznawczych u osób starszych bez zaburzeń poznawczych i u osób z MCI. Wcześniejsza identyfikacja biomarkerów AD i analiza deficytów poznawczych może pomóc w przewidywaniu progresji choroby. Celem artykułu była analiza dynamiki narastania deficytów poznawczych u starszych pacjentów z uwzględnieniem osób z zachowaną sprawnością poznawczą, łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i otępieniem. (Gerontol Pol 2024; 32; 112-119) doi: 10.53139/GP.20243209

Słowa kluczowe: starzenie się, łagodne zaburzenia poznawcze, otępienie

Abstract

Mild cognitive impairment is a condition characterized by memory problems or deficits in other cognitive domains, but without significant loss of function in daily activities. It can be the first symptom of dementia. It can be an early stage of the dementia process. Patients with various types of MCI (amnesic, multi-domain and non-amnesic) may have different rates of disease progression. The presence of apathy, anxiety symptoms and depression can affect progression from MCI to dementia. There is an association between amyloid- β (A β) deposition and faster progression of cognitive deficits in older people without cognitive impairment and in those with MCI. Earlier identification of AD biomarkers and analysis of cognitive deficits can help predict disease progression. The purpose of this article was to analyze the dynamics of increasing cognitive deficits in older patients, taking into account those with preserved cognitive performance, mild cognitive impairment and dementia. (Gerontol Pol 2024; 32; 112-119) doi: 10.53139/GP.20243209

Keywords: aging, mild cognitive impairment, dementia

Wstęp

Otępienie alzheimerowskie (ang. *Alzheimer disease* – AD) jest postępującym i nieodwracalnym schorzeniem mózgu, które prowadzi do stopniowej utraty zdolności poznawczych. Zarówno procesy patofizjologiczne leżące u podstaw AD, jak i objawy kliniczne, mogą być opisane jako kontinuum: od prawidłowej sprawności poznawczej, przez stadium łagodnych zaburzeń poznawczych (ang. *mild cognitive impairment* – MCI), do stadium otępienia (łagodne, umiarkowane, głębokie) [1].

Celem artykułu był przegląd dynamiki narastania zaburzeń poznawczych z różnych perspektyw (biomarkerów, neuroobrazowania, diagnostyki neuropsychologicznej).

Łagodne zaburzenia poznawcze

Pojęcie MCI zostało wprowadzone w literaturze medycznej w latach 80. XX wieku, a jego popularność wzrosła w latach 90. XX wieku po opublikowaniu kryteriów diagnostycznych. W początkowej formie MCI

koncentrowało się głównie na zaburzeniach pamięci, zakładając, że jest to stadium poprzedzające otępienie, zwłaszcza AD. Później opracowano bardziej zaawansowane kryteria, uwzględniające różnorodne objawy kliniczne pacjentów z MCI, obejmujące różne typy zaburzeń poznawczych i uwzględniające inne choroby neurodegeneracyjne, takie jak otępienie naczyniopochodne i otępienie z ciałami Lewy'ego [2-4].

MCI charakteryzuje się występowaniem zauważalnych problemów z pamięcią lub deficytami w obrębie pozostałych domen poznawczych. Pogorszenie sprawności poznawczej nie powoduje jednak znaczącej utraty funkcjonalności w zakresie codziennych czynności i nie spełnia kryteriów otępienia [5]. Metaanaliza 41 badań kohortowych wykazała, że roczne wskaźniki konwersji z MCI do AD wynoszą odpowiednio 8,1% i 6,8% [6]. W badaniu Davis i wsp. wykorzystano dane zgromadzone w badaniu podłużnym (n=18,103; dane z National Alzheimer's Coordinating Center; Uniform Data Set) w celu oszacowania wskaźników progresji choroby w zależności od wieku dla pełnego kontinuum AD (od normalnego funkcjonowania poznawczego, przez MCI z powodu AD, po łagodne, umiarkowane i głębokie AD) [7]. Roczne prawdopodobieństwo konwersji do poważniejszych stanów w wieku 65 lat wynosiło 8% dla osób z prawidłowym funkcjonowaniem poznawczym, 22% dla MCI spowodowanego AD (ang. *MCI due to dementia*) oraz odpowiednio 25%, 36% i 16% dla łagodnego, umiarkowanego i głębokiego AD. Wyniki wykazały, że bardziej zaawansowane stadia AD wiązały się z podwyższonym ryzykiem zgonu. Przeprowadzone symulacje wskazywały, że opóźnienie wystąpienia MCI z powodu AD opóźniło progresję do otępienia AD, wydłużyło oczekiwaną długość życia i skróciło czas spędzony w głębokiej fazie AD oraz w domu opieki. Brookmeyer i wsp. wykazali, że nawet niewielkie opóźnienie wystąpienia i progresji AD może znacznie zmniejszyć globalne obciążenie AD [8]. Przewiduje się, że opóźnienie zarówno początku, jak i progresji choroby o jeden rok może zmniejszyć liczbę przypadków AD w 2050 r. o 9,2 miliona, przy czym prawie cały spadek można przypisać zmniejszeniu liczby osób wymagających zaawansowanego poziomu opieki. W raporcie Alzheimer's Association stwierdzono, że hipotetyczne leczenie wprowadzone w 2025 r., które opóźniałoby początek AD o pięć lat, może zmniejszyć odsetek populacji USA w wieku \geq 65 lat żyjących z AD do 8% w porównaniu z 11% przy obecnej trajektorii w 2030 r. oraz do 9% w porównaniu z 16% przy obecnej trajektorii w 2050 r. [9]. Budd i wsp. wykorzystali modele Markowa do symulacji kohorty pacjentów z AD w okresie przed otępieniem i obserwowanych przez dziesięć lat [10]. Leczenie hi-

potetycznymi terapiami modyfikującymi przebieg choroby, które zmniejszyły roczne ryzyko progresji o 25%, zwiększyły liczbę lat życia w stanach przed otępieniem z 3,2 do 4,2 i zmniejszyły liczbę lat życia spędzonych w umiarkowanej / głębokiej AD z 2,6 do 2,2 (średni czas spędzony w opiece długoterminowej skrócił się z 1,3 do 0,9 roku).

Biomarkery i dynamika MCI

Kryteria National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) dotyczące diagnozowania MCI spowodowanych AD (*MCI due to dementia*) obejmują wykorzystanie badań neuroobrazowych (m.in. FDG-PET – ang. *fluorodeoxyglucose positron emission topography*; pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem fluorodeoksyglukozy – FDG-PET). Te metody obrazowania można podzielić na dwa rodzaje: obrazowanie w celu identyfikacji obecności amyloidu ($A\beta$) i białka tau, i obrazowanie w celu identyfikacji uszkodzenia neuronów. Obecnie prowadzone są podłużne badania, które skupiają się na indywidualnych zmianach w pomiarach neuroobrazowych w czasie u pacjentów z MCI spowodowanego AD (ang. *MCI due to dementia*). Analiza wpływu predyktorów, takich jak grupa diagnostyczna lub interakcje między czasem a grupą, mogą pomóc w lepszym zrozumieniu indywidualnych zmian [11].

Odkładanie amyloidu beta ($A\beta$) w mózgu może zaczynać się 15-20 lat przed pojawieniem się klinicznych objawów AD [12]. W ostatnich latach dokonano znaczących postępów w pomiarze biomarkerów AD i starzenia się mózgu, co umożliwia wizualizację korowego odkładania $A\beta$ za pomocą różnych technik obrazowania mózgu. Badania wykazały, że podwyższone odkładanie $A\beta$ jest związane z szybszym pogorszeniem funkcji poznawczych u osób starszych bez zaburzeń poznawczych (ang. *cognitively unimpaired* – CU) oraz u osób z MCI. W badaniach z użyciem PET (ang. *positron emission tomography* – pozytonowej tomografii emisyjnej – PET) stwierdzono, że około 30% osób z CU i 40-60% osób z MCI wykazuje obecność $A\beta$ w mózgu. Zastosowanie biomarkerów jest zgodne z zaleceniami National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA), które proponują biologiczną definicję AD opartą na kontinuum, które można identyfikować za pomocą obrazowania amyloidu [13-16]. W grupie pacjentów sklasyfikowanych jako MCI z powodu AD (*MCI due to dementia*) ryzyko konwersji wyniosło od 40% do 80% w ciągu 3 lat (było od 4 do 9 razy większe niż u osób, które mają $A\beta$ ujemne). Wyniki z badań wskazują, że nawet pacjenci z MCI $A\beta+$ mogą mieć jednak zróżnicowany przebieg kliniczny [17-19]. Celem jednego z badań było

zweryfikowanie klinicznych wzorców progresji wśród pacjentów z MCI na podstawie obecności lub braku A β w mózgu. Do badania włączono 185 pacjentów, w tym grupę kontrolną i grupę pacjentów z MCI. W trakcie badania przeprowadzono coroczne pomiary sprawności poznawczej oraz badanie neuroobrazowe z wykorzystaniem MRI (ang. *magnetic resonance imaging* – rezonans magnetyczny – MRI). Następnie porównano wyniki między grupami pacjentów z dodatnim A β + i ujemnym A β -. Celem badania było zidentyfikowanie różnic w progresji poznawczej i zmian strukturalnych mózgu między grupami A β + i A β -. Średnia liczba miesięcy obserwacji wynosiła 40 miesięcy; najkrótszy i najdłuższy okres obserwacji wynosił 13 i 187 miesięcy. Grupa A β + wykazywała wyraźne pogorszenie sprawności poznawczej, podczas gdy grupy A β - i kontrolna nie wykazywały istotnego pogorszenia w czasie. Analiza strukturalna mózgu wykazała zmniejszenie grubości kory śródwęczowej w grupie A β +; w grupie A β - degeneracja występowała głównie w tylnych obszarach kory. Porównanie zmian w czasie między grupami A β + i A β - wykazało szybszy spadek grubości kory w grupie A β +, szczególnie w sieci aktywności spoczynkowej (ang. *default mode network*).

W grupie A β + MCI nosiciele APOE ϵ 4 (apolipoproteina E ϵ 4) wykazywali bardziej rozproszoną atrofię korową w porównaniu do osób niebędących nosicielami. Korelacje między obszarami korowymi a funkcjami poznawczymi w grupie A β + koncentrowały się głównie w okolicach bruzdy Sylwiusza i przedniej części zakrętu obręczy, podczas gdy zwyrodnienie w grupie A β - MCI było bardziej rozproszone. Wzorce pogorszenia funkcji poznawczych i topografia degeneracji korowej różniły się między grupami MCI, co może sugerować różnice w patofizjologii. Pacjenci z MCI A β + uzyskali początkowy wynik MMSE (ang. *Mini-Mental State Examination* – Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego) wynoszący 23. Zaobserwowano spadek specyficzny dla domeny poznawczej, co sugeruje, że w perspektywie monitorowania zaburzeń poznawczych zmiany zarówno w podskali pamięci krótkotrwałej jak i orientacji są czułymi klinicznymi wskaźnikami odkładania się amyloidu u pacjentów z MCI. Spadek wyników w zakresie pamięci krótkotrwałej, jak i orientacji po roku sugeruje, że pacjenci z MCI byli amyloidododatni. Analiza podłużna może być przydatna w rozróżnianiu tych dwóch grup MCI w przypadku braku dostępu do biomarkerów w praktyce klinicznej [20]. W innym badaniu pacjenci ze statusem A β + wykazywali znaczący spadek we wszystkich aspektach funkcji dotyczących pamięci, ale również innych funkcji poznawczych w ciągu 3-letniego okresu obserwacji [21].

Różne choroby neurodegeneracyjne manifestują się charakterystycznymi cechami atrofii mózgu, które mogą być wykrywane za pomocą obrazowania strukturalnego, takiego jak MRI. W przypadku AD zaobserwowano, że atrofia mózgu występuje w obszarach hipokampa i kory śródwęczowej. Zaobserwowano niższą objętość hipokampa u pacjentów z AD i MCI spowodowanym AD w porównaniu z osobami zdrowymi, a mniejsza objętość hipokampa u pacjentów z MCI była związana z większym ryzykiem progresji do otępienia. Seryjne obrazowanie MRI pozwala na ilościowe określenie szybkości utraty objętości w różnych regionach mózgu, a redukcja objętości hipokampa obserwowana w AD jest dwukrotnie szybsza niż u zdrowych osób w tym samym wieku, co może być predyktorem konwersji z MCI do otępienia [11]. Rozwinięto różne narzędzia do przetwarzania obrazów MRI w celu identyfikacji zmian strukturalnych w chorobach neurodegeneracyjnych. Wskaźniki, takie jak pomiar grubości kory lub objętości istoty szarej umożliwiają identyfikację pacjentów z MCI lub AD [22,23]. Wykorzystanie pomiarów grubości kory w badaniach podłużnych może być przydatne do modelowania trajektorii neurodegeneracji.

Badanie Jack i wsp. obejmowało 252 uczestników z prawidłową sprawnością poznawczą z Mayo Clinic Study of Aging, którzy przeszli co najmniej dwie wizyty z badaniami PET w kierunku A β i MRI [24]. Uczestnicy zostali podzieleni na cztery grupy na podstawie wyników PET amyloidu (dodatni/negatywny) i objętości hipokampa (normalna/zmniejszona). Porównano wskaźniki akumulacji A β i atrofii mózgu w tych grupach. Na początku badania 148 osób (59%) miało negatywne wyniki zarówno dla A β , jak i neurodegeneracji (A-N-), 29 osób (12%) miało negatywny wynik dla amyloidu, ale dodatni dla neurodegeneracji (A-N+), 56 osób (22%) miało dodatni wynik dla amyloidu, ale negatywny dla neurodegeneracji (A+N-) i 19 osób (8%) miało dodatni wynik dla obu biomarkerów (A+N+). Wysokie wskaźniki akumulacji A β obserwowano u osób z nieprawidłowym amyloidem na początku badania, niezależnie od neurodegeneracji hipokampa. Wyniki potwierdzają, że tempo akumulacji A β nie zależy od neurodegeneracji, co sugeruje, że może to być proces biologicznie niezależny oraz że patofizjologia A β przyczynia się do / lub katalizuje neurodegenerację.

Inne badania skupiły się na związku między odkładaniem się amyloidu a metabolizmem glukozy za pomocą FDG-PET u osób z zachowaną sprawnością poznawczą. U osób z prawidłowymi funkcjami poznawczymi zaobserwowano hipometabolizm z obecnością znacznego odkładania A β . Badania przeprowadzone przez Knopman i innych badaczy wykazały, że osoby u których funkcje

poznawcze były oceniane jako prawidłowe, miały znaczące odkładanie się amyloidu na początku badania oraz wykazywały znaczny hipometabolizm glukozy za pomocą badania FDG-PET w trakcie obserwacji. Inne badania również wykazały, że osoby z markerami odkładania A β i neurodegeneracji były bardziej narażone na rozwój zaburzeń poznawczych w trakcie obserwacji. Część badań wskazuje, że osoby starsze z zachowaną sprawnością poznawczą, które miały markery neurodegeneracji, takie jak hipometabolizm glukozy, ale nie miały wykrywalnego odkładania A β , były bardziej narażone na inne patologiczne procesy, takie jak choroby naczyniowo-mózgowe, tauopatie lub synukleinopatie. Te osoby były klasyfikowane jako podejrzewane patologie niealzheimerowskie [25]. Podsumowanie poruszanych wcześniej zagadnień prezentuje tabela I.

Zmienne poznawcze i dynamika MCI

W diagnostyce neuropsychologicznej coraz częściej postuluje się wyszczególnienie szeregu kombinacji deficytów w obrębie MCI. Wyróżnia się amnestyczne

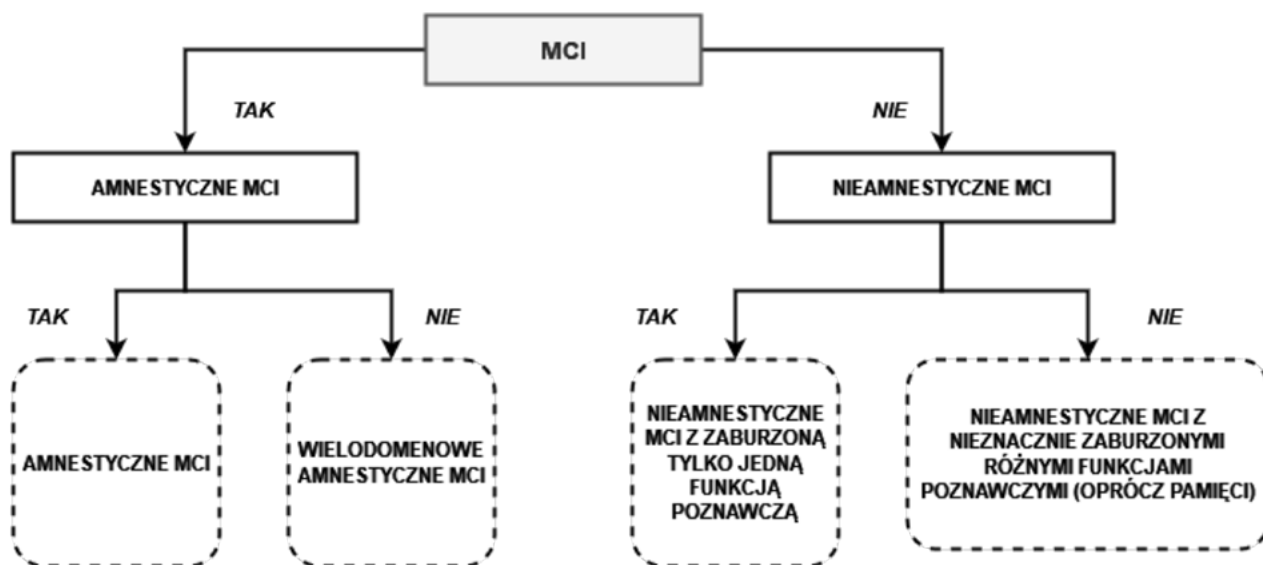
MCI, które charakteryzuje się deficytem tylko w zakresie pamięci. Istnieją również wielodomenowe MCI, które obejmują deficyt amnestyczny oraz deficyt w innej funkcji poznawczej, na przykład funkcji wykonawczych. Dodatkowo, wyróżnia się nieamnestyczne MCI, które dotyczą innych funkcji niż pamięć (rycina 1).

Istotne jest rozróżnienie stabilnej postaci MCI od typu progresywnego, który charakteryzuje się podwyższonym ryzykiem rozwoju otępienia. Badania wykazały, że największy odsetek konwersji MCI do otępienia występuje u osób z MCI, które mają deficyt amnestyczny i jednocześnie osłabienie w innej domenie poznawczej [26-28]. Osoby z postacią progresywną MCI mają bardziej zaburzoną pamięć epizodyczną, zwłaszcza werbalną, a także występują problemy z funkcjami wykonawczymi i uwagą. Testy oceniające sprawność pamięci epizodycznej oraz funkcji wykonawczych były identyfikowane jako najlepsze indywidualne wskaźniki przyszłego otępienia [29-31]. Badania wskazują na szereg czynników ryzyka konwersji MCI do otępienia. Wśród nich znajduje się nosicielstwo allelu APOE4, zmniejszona objętość hipokampa i kory śródwęczowej w ba-

Tabela I. Kryteria NIA-AA dla badań przedklinicznych nad AD [9,25]

Table I. NIA-AA criteria for preclinical studies on AD [9,25]

Etapy	A β (PET or CSF)	Markery uszkodzenia neuronów (FDG, tau, MRI)	Subtelne zmiany poznawcze
Etap 1- bezobjawowa amyloidoza mózgowa	Pozytywny	Negatywny	Negatywny
Etap 2 (dodatni amyloid + dysfunkcja synaptyczna i/lub neurodegeneracja)	Pozytywny	Pozytywny	Negatywny
Etap 3 (dodatni amyloid + neurodegeneracja + subtelne pogorszenie funkcji poznawczych)	Pozytywny	Pozytywny	Pozytywny



Rycina 1. Charakterystyka łagodnych zaburzeń poznawczych. Modyfikacja własna w oparciu o piśmiennictwo [13]

Figure 1. Characteristics of mild cognitive impairment. Own modification based on the literature [13]

daniach neuroobrazowych, podeszły wiek, niski poziom wykształcenia, obniżenie wyników w teście MMSE, a także współistnienie depresji, cukrzycy i nadciśnienia, zwiększenie stężenia A β -42 w płynie mózgowo-rdzeniowym, zmniejszenie stężenia białka tau i wskaźnika tau/A β -42 w płynie mózgowo-rdzeniowym [13,32].

W badaniach podłużnych Taber i wsp. na grupie 148 pacjentów z rozpoznanymi MCI, w przeciągu trzech lat nastąpiła konwersja do AD u tych osób, które w badaniu wyjściowym uzyskały gorsze wyniki nie tylko w testach oceniających pamięć krótkotrwałą, ale również funkcje wykonawcze [33]. W badaniu Johnson i wsp. przebadano grupę pacjentów z MCI (n=397) i grupę kontrolną (n=229), w przedziale wiekowym od 55 do 90 lat [34]. Łącznie przeprowadzono pięć spotkań diagnostycznych: badanie podstawowe, następnie po upływie 6, 12, 24 i 36 miesięcy. W przypadku pacjentów z MCI, większą progresję zaburzeń zaobserwowano w obszarze funkcji wykonawczych oraz szybkości przetwarzania, niż pamięci. Z kolei uwaga, funkcje językowe oraz wzrokowo-przestrzenne pogarszały się w takim samym stopniu, jak procesy mnesticzne. W porównaniu do grupy kontrolnej pacjenci w grupie MCI uzyskali gorsze rezultaty we wszystkich domenach poznawczych na przestrzeni 36 miesięcy. U osób w poznawczej normie nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian w zakresie wykonania poszczególnych testów. Również inni autorzy sugerowali, że funkcje wykonawcze są drugą domeną poznawczą uszkodzoną u osób z MCI, które są zagrożone ryzykiem progresji deficytów poznawczych. Z kolei badanie Carter i wsp., wskazywali na to, że deficyty w zakresie pamięci semantycznej, pojawiają się u pacjentów wcześniej, niż zaburzenia funkcji wykonawczych [35].

Obecnie rozumienie MCI oparte jest na różnych kryteriach diagnostycznych, które uwzględniają różnorodne objawy kliniczne i biomarkery. Wskazuje się, że MCI w połączeniu z określonymi biomarkernami i wynikami badań neuroobrazowych stanowi najwcześniejszy objawowy etap procesu alzheimeryzacji mózgu. Współczesne kryteria diagnostyczne biorą pod uwagę różne fenotypy, które mogą współwystępować z depresją i różnymi przyczynami otępienia (otępienie naczyniopochodne, otępienie czołowo-skroniowe, otępienie z ciałami Lewy'ego) [13,36,37]. Pomimo wprowadzonego rozróżnienia na amnestyczne-MCI i nie-amnestyczne MCI, niektóre badania podłużne wskazują, że w przypadku obu tych podtypów na poziomie neuropatologicznym obserwuje się zmiany typowe dla otępienia alzheimerowskiego. Rozpoznawanie prawdopodobnej AD i MCI (w tym amnestycznego MCI), wynika z wielu neuropatologii. Prawdopodobnie kombinacja czynników naczyniowych i procesu neurogene-

racyjnego może wiązać się z bardziej uogólnionym obrazem deficytów poznawczych, a wspomniane mechanizmy wywierają na siebie efekt addytywny [38].

Zmienne pozapoznawcze i dynamika MCI

Istnieje silny związek między objawami lękowymi i depresyjnymi a pogorszeniem funkcji poznawczych [39,40]. Ustalono, że współistnienie MCI i obecność A β w mózgu wiąże się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia lęku i depresji [41]. W badaniu podłużnym przeprowadzonym przez Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Study of Ageing (AIBL) stwierdzono, że podwyższone objawy lęku wpływają na pogorszenie funkcji poznawczych u osób z odkładaniem się A β [42]. W jednym z badań stwierdzono, że lęk ma wpływ na związek między odkładaniem się amyloidu a ryzykiem rozwoju MCI u osób bez zaburzeń poznawczych, podczas gdy depresja nie wykazuje tego wpływu. To sugeruje, że lęk może mieć szczególne znaczenie dla progresji do MCI u osób z dodatnim A β . Odkrycia te wskazują na istotność kliniczną stanów lękowych w przedklinicznej fazie AD. Mimo że obecnie nie ma skutecznego leczenia AD, istotne jest identyfikowanie grup o wysokim ryzyku w tej przedklinicznej fazie, aby móc podjąć interwencje w momencie, gdy skuteczne terapie staną się dostępne [43].

W badaniu przeprowadzonym u osób z MCI stwierdzono, że obecność apatii zwiększa ryzyko rozwoju otępienia, w tym AD. Analiza danych z 11 badań wykazała istotny związek między apatią a konwersją do otępienia (w szczególności apatia była istotnym predyktorem progresji do AD). Te wyniki wskazują na potrzebę przeprowadzenia kolejnych badań, aby lepiej zrozumieć rolę apatii jako markera rozwoju otępienia [44]. Apatia może być powiązana z różnymi czynnikami, takimi jak deficyty autoaktywacji (związane z zachowaniem), zaburzenia przetwarzania poznawczego (czynnik poznawczy) oraz zakłócenia przetwarzania emocjonalno-afektywnego (czynnik emocjonalny). Częstość występowania apatii w badaniach wynosiła około 14% u osób z MCI, 60% u pacjentów z zaawansowanym otępieniem alzheimerowskim (AD) [45].

Wyniki sugerują związek między objawami depresyjnymi i LLD (ang. *late-life depression* – depresja wieku podeszłego) a pogorszeniem funkcji poznawczych w AD (czynnik ryzyka lub stan prodromalny). Potwierdzono, że cechy zespołu depresyjnego, takie jak późne wystąpienie, narastające nasilenie i słaba odpowiedź na leczenie, mogą wpływać na ryzyko wystąpienia AD [46].

Zalecenia dla praktyki i przyszłych kierunków badań

Jeden z przeglądów wskazywał, że przeprowadzone badania w większości koncentrowały się na MCI, podczas gdy niewiele badań dotyczyło etapu przedklinicznego. Przydatne byłoby przeprowadzenie i przegląd badań koncentrujących się na progresji od normalnego starzenia się do MCI, co zapewniłoby jeszcze wcześniejszą identyfikację i skuteczne strategie zapobiegawcze [25]. Stwierdzono, że ponad jedna trzecia zdrowych poznawczo osób w wieku powyżej 65 lat ma umiarkowany lub wysoki poziom A β w mózgu, co zwiększa ryzyko rozwoju AD [47].

Badania sugerują, że obserwowane ustępowanie deficytów poznawczych oceniane na podstawie testów przesiewowych może być spowodowane błędem pomiaru i nie odzwierciedlać rzeczywistych zmian w procesie neurodegeneracyjnym. Pacjenci, u których obserwuje się poprawę sprawności poznawczej i „powrót” z MCI do prawidłowego funkcjonowania poznawczego, pozostają w grupie zwiększonego ryzyka konwersji do otępienia. W grupie pacjentów z wcześniejszym CDR (ang. *Clinical Dementia Rating* – CDR) wynoszącym 0,5 (używany do definiowania MCI) w badaniach autopsyjnych często identyfikowano patologię AD [48,49].

W badaniach dotyczących MCI większość prac koncentrowała się na tworzeniu klasyfikatorów, które wykorzystują dane obrazowe i nieobrazowe (np. MMSE) do przewidywania konwersji z MCI do AD (dokładność modeli plasuje się poniżej lub niewiele powyżej 80%

w przypadku MRI i FDG-PET, nawet przy uwzględnieniu danych w badaniach podłużnych). Prawie wszystkie istniejące badania nad prognozą zaburzeń poznawczych traktują go jako binarny problem klasyfikacji konwersji MCI w określonym czasie obserwacji (w rzeczywistości progresja choroby ma charakter ciągły). Nawet w przypadku dwóch pacjentów, u których w ciągu dwóch lat dojdzie do konwersji do AD, ich ścieżki progresji mogą się znacznie różnić. Modele prognostyczne, które przewidują ścieżkę progresji, zapewniłyby dużą wartość kliniczną dla właściwej interwencji lub leczenia choroby. Wymagałoby to opracowania nowego modelu, który wykraczałby poza klasyfikację binarną (0/1), na przykład wieloklasową, która reprezentuje różne trajektorie progresji [25].

Podsumowanie

Dane z badań wskazują na zróżnicowane trajektorie narastania deficytów poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku, wskazując na znaczną heterogeniczność pacjentów z MCI oraz znaczenie fazy przedklinicznej. Konieczne jest rozwinięcie bardziej czułych i specyficznych narzędzi diagnostycznych, które umożliwią dokładniejsze monitorowanie zmian poznawczych oraz identyfikację osób z podwyższonym ryzykiem rozwoju MCI i otępienia.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak / None

Piśmiennictwo / References

1. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. 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.
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-8.
3. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. The stage specific temporal course of Alzheimer's disease: functional and behavioral concomitants based upon cross-sectional and longitudinal observation. *Prog Clin Biol Res.* 1989;317:23-41.
4. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment- beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256(3):240-6.
5. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA.* 2014; 312(23): 2551-61.
6. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119(4):252-65.
7. Davis M, O Connell T, Johnson S, et al. Estimating Alzheimer's Disease Progression Rates from Normal Cognition Through Mild Cognitive Impairment and Stages of Dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15(8):777-88.

8. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007; 3(3):186-91.
9. Alzheimer's Association. FDA-approved treatments for Alzheimer's. 2017 Available from: https://www.alz.org/dementia/downloads/topicsheet_treatments.pdf.
10. Budd D, Burns LC, Guo Z, et al. Impact of early intervention and disease modification in patients with predementia Alzheimer's disease: a Markov model simulation. *Clin Eco Outcomes Res*. 2011; 3:189-95.
11. Nous A, Vande-Vyver M, Wiels W, Engelborghs S. Diagnostic Evaluation of Dementia. In: Frederiksen KS, Winblad G (red.). *Management of patients with dementia*. Switzerland: Springer Nature; 2021, ss. 31-55.
12. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(4):357-67.
13. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 2016;22(2 Dementia): 404-18.
14. Petersen RC, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Association of elevated amyloid levels with cognition and biomarkers in cognitively normal people from the community. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):85-92.
15. Jack CR Jr, Barrio JR, Kepe V. Cerebral amyloid PET imaging in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2013;126(5):643-57.
16. 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):535-62.
17. Jang H, Park J, Woo S, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Prediction of fast decline in amyloid positive mild cognitive impairment patients using multimodal biomarkers. *Neuroimage Clin*. 2019;24:101941.
18. Doraiswamy PM, Sperling RA, Johnson K, et al. Florbetapir F 18 amyloid PET and 36-month cognitive decline: a prospective multicenter study. *Mol Psychiatry*. 2014;19:1044-51.
19. Okello A, Koivunen J, Edison P, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology*. 2009;73:754-60.
20. Chang HI, Hsu SW, Kao ZK, et al. Impact of Amyloid Pathology in Mild Cognitive Impairment Subjects: The Longitudinal Cognition and Surface Morphometry Data. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 23;23(23):14635.
21. Lim YY, Maruff P, Pietrzak RH, et al. Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease. *Brain*. 2014;137:221-31.
22. Guan H, Liu T, Jiang J, et al. Classifying MCI Subtypes in Community-Dwelling Elderly Using Cross-Sectional and Longitudinal MRI-Based Biomarkers. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:309.
23. Cai K, Xu H, Guan H, et al. Identification of Early-Stage Alzheimer's Disease Using Sulcal Morphology and Other Common Neuroimaging Indices. *PLoS ONE*. 2017;12:e0170875.
24. Jack CR Jr, Wiste HJ, Knopman DS, et al. Rates of β -amyloid accumulation are independent of hippocampal neurodegeneration. *Neurology*. 2014;6;82(18):1605-12.
25. Liu X, Chen K, Wu T, et al. Use of multimodality imaging and artificial intelligence for diagnosis and prognosis of early stages of Alzheimer's disease. *Transl Res*. 2018;194:56-67.
26. Aretouli E, Okonkwo OC, Samek J, et al. The fate of the 0.5s: Predictors of 2-year outcome in mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17:277-88.
27. Summers MJ, Saunders NL. Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2012;26:498-508.
28. Nordlund A, Göthlin M, Wallin A. Vascular Disease, Alzheimer's Disease Biomarkers and Cognition in Mild Cognitive Impairment: Additive or Synergetic Effects? *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:250-6.
29. Eckerström C, Olsson E, Klasson N, et al. Multimodal prediction of dementia with up to 10 years follow up: The Gothenburg MCI study. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(1): 205-14.
30. Gomar JJ, Bobes-Bascaran MT, Conejero-Goldberg C, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(9):961-9.
31. Payton NM, Kalpouzos G, Rizzuto D, et al. Combining cognitive, genetic, and structural neuroimaging markers to identify individuals with increased dementia risk. *J. Alzheimers Dis*. 2018; 64(2): 533-42.

32. Reischies FM, Hellweg R. Prediction of deterioration in mild cognitive disorder in old age--neuropsychological and neurochemical parameters of dementia diseases. *Compr Psychiatry*. 2000;41(2 Suppl 1):66-75.
33. Tabert MH, Manly JJ, Liu X. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):916-924.
34. Johnson JK, Gross AL, Israel B, et al. Longitudinal change in neuropsychological performance using latent growth models: a study of mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav*. 2012; 6(4): 540-50.
35. Carter SF, Caine D, Burns A, et al. Staging of the cognitive decline in Alzheimer's disease: insights from a detailed neuropsychological investigation of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;27(4):423-32.
36. Bermejo-Pareja F, Contador I, Trincado R, et al. Prognostic Significance of Mild Cognitive Impairment Subtypes for Dementia and Mortality: Data from the NEDICES Cohort. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(3):719-31.
37. Li JQ, Tan L, Wang HF, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):476-84.
38. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, et al. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2009; 66(2):200-8.
39. Forrester SN, Gallo JJ, Smith GS, et al. Patterns of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and risk of dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(2):117-25.
40. Pink A, Stokin GB, Bartley MM, et al. Neuropsychiatric symptoms, APOE epsilon4, and the risk of incident dementia: a population-based study. *Neurology*. 2015;84(9):935-43.
41. Krell-Roesch J, Vassilaki M, Mielke MM, et al. Cortical beta-amyloid burden, neuropsychiatric symptoms, and cognitive status: the mayo clinic study of aging. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):123.
42. Pietrzak RH, Lim YY, Neumeister A, et al. Amyloid-beta, anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(3):284-91.
43. Pink A, Krell-Roesch J, Syrjanen JA, et al. A longitudinal investigation of A β , anxiety, depression, and mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2022;18(10):1824-1831.
44. Fresnais D, Humble MB, Bejerot S, et al. Apathy as a Predictor for Conversion From Mild Cognitive Impairment to Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2023;36(1):3-17.
45. Montoya-Murillo G, Ibarretxe-Bilbao N, Peña J., et al. The impact of apathy on cognitive performance in the elderly. *Int. J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(5):657-65.
46. Invernizzi S, Simoes Loureiro I, et al. Late-Life Depression, Cognitive Impairment, and Relationship with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2021;50(5):414-24.
47. 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. *Alzheimer's Dement*. 2011;7(3):270-9.
48. Abner EL, Kryscio RJ, Cooper GE, et al. Mild cognitive impairment: statistical models of transition using longitudinal clinical data. *Intern J Alzheimer's Dis*. 2012;(1):1-9.
49. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*. 2012; 79(15):1591-98.