

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***EFFECTUL APOLIPOPROTEINEI ϵ 4 ASUPRA PACIENȚILOR
CU DECLIN COGNITIV SUBIECTIV***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. TUDOSE CĂTĂLINA**

Student-doctorand: PAVEL ALEXANDRU-NECULAI

2023

Cuprins

Introducere.....	pagina 1
I. Partea generală.....	pagina 4
1. Declinul cognitiv subiectiv.....	pagina 4
1.1. Dimensiunea problemei.....	pagina 4
1.2. Declinul cognitiv subiectiv și continuumul cognitiv.....	pagina 5
1.3. Vârsta ca factor de risc.....	pagina 9
1.4. Depresia ca factor de risc.....	pagina 9
1.5. Anxietatea ca factor de risc.....	pagina 10
1.6. Insomnia ca factor de risc.....	pagina 11
1.7. Trăsăturile de personalitate ca factor de risc.....	pagina 11
1.8. Nivelul activității fizice ca factor de risc.....	pagina 12
1.9. Calitatea vieții și SCD.....	pagina 13
1.10. Comorbiditățile somatice ca factori de risc.....	pagina 13
1.11. De la SCD la MCI.....	pagina 15
1.12. De la SCD la demență.....	pagina 15
1.13. Intervenții în SCD.....	pagina 16
2. Apolipoproteina E4 și MAPT.....	pagina 20
2.1. Apolipoproteina E4.....	pagina 20
2.2. Microtubule-Associated Protein Tau (MAPT).....	pagina 23
II. Contribuții personale.....	pagina 27
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	pagina 27
4. Metodologia generală a cercetării.....	pagina 28
4.1. Ipoteza principală de lucru.....	pagina 28
4.2. Ipoteza secundară.....	pagina 28
4.3. Design-ul studiului.....	pagina 28
4.4. Evaluările din cadrul studiului.....	pagina 28
4.5. Instrumente de măsură.....	pagina 29
4.6. Durata studiului.....	pagina 34
4.7. Selecția participanților.....	pagina 34
4.8. Încheierea studiului/Retragerea din studiu.....	pagina 35
4.9. Analiza statistică.....	pagina 35

5. Statutul ApoE4 și funcționarea cognitivă la pacienții de vârstă medie și vârstnici.....	pagina 37
5.1. Introducere.....	pagina 37
5.2. Material și metodă.....	pagina 37
5.3. Rezultate.....	pagina 38
5.4. Discuții	pagina 57
6. Putem considera afectare cognitivă obiectivă în cadrul declinului cognitiv subiectiv?.....	pagina 51
6.1. Introducere.....	pagina 51
6.2. Material și metodă.....	pagina 51
6.3. Rezultate.....	pagina 52
6.4. Discuții.....	pagina 67
7. Calitatea vieții pacienților cu declin cognitiv subiectiv.....	pagina 70
7.1. Introducere.....	pagina 70
7.2. Material și metodă.....	pagina 70
7.3. Rezultate.....	pagina 71
7.4. Discuții.....	pagina 76
8. Alte rezultate.....	pagina 78
8.1. Studiul descriptiv al severității declinului cognitiv subiectiv.....	pagina 78
8.1.1. Introducere.....	pagina 78
8.1.2. Material și metodă.....	pagina 78
8.1.3. Rezultate.....	pagina 79
8.1.4. Concluzii.....	pagina 82
8.2. Evaluarea cognitivă a pacienților cu declin cognitiv subiectiv stratificând după prezența nivelului de îngrijorare în legătură cu aceste simptome.....	pagina 82
8.2.1. Introducere.....	pagina 82
8.2.2. Material și metodă.....	pagina 83
8.2.3. Rezultate.....	pagina 83
8.2.4. Discuții.....	pagina 88
8.2.5. Concluzii.....	pagina 89
8.3. Evaluarea statusului cognitiv la cei rs2732703 pozitivi comparativ cu cei negativi.....	pagina 89
8.3.1. Introducere.....	pagina 89
8.3.2. Material și metodă.....	pagina 89

8.3.3. Rezultate.....	pagina 90
8.3.4. Discuții.....	pagina 94
8.3.5. Concluzii.....	pagina 95
8.4. Evaluarea scorului CAIDE (risc demență) la indivizii ApoE4 pozitivi comparativ cu cei ApoE4 negativi.....	pagina 95
8.4.1. Introducere.....	pagina 95
8.4.2. Material și metodă.....	pagina 95
8.4.3. Rezultate.....	pagina 96
8.4.4. Discuții.....	pagina 97
8.4.5. Concluzii.....	pagina 98
8.5. Efectul elementelor de personalitate asupra evaluării subiective ale memoriei.....	pagina 98
8.6. Predictorii ai calității vieții la persoanele cu vârste cuprinse între 50-80 de ani.....	pagina 99
8.6.1. Introducere.....	pagina 99
8.6.2. Material și metodă.....	pagina 100
8.6.3. Rezultate.....	pagina 101
8.6.4. Discuții.....	pagina 112
8.6.5. Concluzii.....	pagina 113
8.7. Evaluarea funcției cognitive după statusul SCD și ApoE4.....	pagina 113
9. Concluzii și contribuții personale.....	pagina 116
Bibliografie.....	pagina 119
Anexe.....	pagina 133

I. Partea generală

În partea generală a acestei lucrări de doctorat am prezentat contextul global al tulburărilor neurocognitive urmat de descrierea declinului cognitiv subiectiv (SCD) și accentuând importanța efectului factorilor genetici asupra funcției cognitive.

În prezent populația globală trece printr-un fenomen de îmbătrânire al populației, fapt ce va determina o creștere a prevalenței tulburărilor neurocognitive (TNC). Se estimează că până în anul 2050, prevalența bolii Alzheimer va crește de 4 ori mai mult comparativ cu anul 2016 [1].

La momentul actual nu există un tratament curativ pentru boala Alzheimer și majoritatea tulburărilor neurocognitive majore, însă s-a constatat că anumite intervenții efectuate precoce (controlul hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat, greutatea corporală, creșterea nivelului de activitate fizică, utilizarea unei diete în stil mediteranean) pot reduce riscul apariției bolii Alzheimer. De aceea o parte a cercetărilor s-a îndreptat către depistarea cât mai precoce a declinului cognitiv. Tulburarea neurocognitivă ușoară (Mild Cognitive Impairment – MCI) reprezintă actual, etapa cea mai precoce, din punct de vedere clinic, a declinului cognitiv. Aceasta este caracterizată prin prezența unei afectări cognitive ce poate fi observată pe testarea neuropsihologică uzuală, însă, cu o severitate redusă ce nu împiedică desfășurarea activităților zilnice obișnuite. Declinul cognitiv subiectiv apare înaintea debutului simptomelor obiective de afectare cognitivă, funcționalitatea rămânând intactă [2].

Această lucrare are ca temă principală de studiu declinul cognitiv subiectiv. Criteriile pentru diagnosticarea SCD utilizate în cercetare [2] sunt:

- a. experiența subiectivă a unui declin cognitiv comparativ cu un nivel anterior
- b. rezultate normale la testele standardizate, folosite la evaluarea gradului de afectare cognitivă din tulburările neurocognitive existente

Criteriile prezentate anterior au fost stabilite printr-un consens al experților în anul 2014 și astfel SCD a devenit un domeniu de cercetare cu o necesitate crescută de aprofundare.

În anul 2020, în urma acumulării a mai multe informații, au fost formulate criteriile SCD-plus [3]. Aceste au fost dezvoltate în urma descoperirii mult mai factori ce cresc riscul de deteriorare cognitivă de la SCD la tulburare neurocognitivă ușoară/majoră. Acestea sunt [3]:

- a. Prezența declinului cognitiv în domeniul memoriei indiferent dacă sunt prezent acuze subiective și din alte domenii cognitive

- b. Debutul simptomelor SCD să fie în ultimii 5 ani de la momentul luării în evidență
- c. Pacientul să fi îndeplinit vârsta de 60 ani în momentul debutului acuzelor cognitive subiective
- d. Prezența îngrijorării în legătură SCD
- e. Acuzele cognitive subiective sunt persistente în timp
- f. Pacientul solicită ajutor medical în legătură cu acuzele cognitive subiective
- g. Declinul cognitiv este declarat și de o persoană din anturajul pacientului

Din punct de vedere neurobiologic, există dovezi care arată că persoanele cu SCD prezintă depozite anormale de beta-amiloid sau proteine tau, atrofie cerebrală și afectarea conexiunilor neuronale [4]–[6]. De asemenea, modelul de distribuție al depozitelor de amiloid urmează același tipar ca în cazul bolii Alzheimer, respectiv la nivel temporal, prefrontal medial, cortexului cingulat anterior și posterior, și la nivelul precuneusului [7], [8]. Acesta reprezintă un argument ce susține SCD ca o etapă premergătoare tulburării neurocognitive ușoare.

Pe de altă parte, nu toate persoanele cu SCD vor dezvolta în timp o tulburare neurocognitivă. SCD reprezintă probabil o condiție extrem de heterogenă și multe alte cauze pot fi asociate cu SCD, precum tulburare depresivă majoră, tulburările de anxietate, insomnia, statusul proinflamator și personalitatea. De aceea, identificarea precisă (folosind criteriile clinice, socio-demografice, biologice - anumiți markeri biologici, date de imagistică cerebrală, date genetice etc.) a cazurilor de SCD care vor evolua către o tulburare neurocognitivă este esențială, atât în scop terapeutic cât și în scop prognostic.

Condițiile asociate cel mai frecvent cu SCD care determină un risc redus de a dezvolta TNC sunt: reversibilitatea simptomelor cognitive subiective, vârsta sub 50 de ani, absența îngrijorării legată de simptomele cognitive, absența antecedentelor heredo-colaterale de boală Alzheimer sau alte tulburări psihice severe (schizofrenie, tulburare afectivă bipolară, tulburare depresivă majoră).

Declinul cognitiv subiectiv este remarcat de pacienți cu aproximativ 5 ani înaintea diagnosticării tulburării neurocognitive ușoare [9]. În alte studii [10], declinul cognitiv subiectiv a fost prezent, în medie, timp de 15 ani înaintea diagnosticării bolii Alzheimer. Dacă SCD a avut o durată de peste 5 ani și nu a progresat către TNC, poate fi considerat, cu mare probabilitate, ca fiind stabil, ireversibil [3]. Rata conversiei de la MCI la demență este de aproximativ 10% pe an pentru persoanele din comunitate [11] și între 16-18% pentru participanții la studii clinice [12]. În literatura de specialitate [13], au fost observate diferențe în ceea ce privește rata de progres a SCD către TNC, ceea ce pledează pentru eterogenitatea

acestui concept. Există posibilitatea ca afectarea unor domenii cognitive specifice să crească riscul apariției TNC. Spre exemplu, afectarea capacității de memorare crește semnificativ mai mult riscul de apariție a TNC comparativ cu afectarea cogniției sociale.

Astfel, SCD-ul prezintă un grad înalt de heterogenitate la nivelul populației generale. Acesta poate să apară în contextul tulburărilor psihiatrice sau medicale, consumului de substanțe sau medicamente, îmbătrânirii fiziologice, trăsăturilor de personalitate sau în combinații ale celor menționate anterior [14], [15]. Studiile realizate până în prezent au analizat grupuri de câte 2-3 factori de risc asociați SCD.

Lucrarea actuală este prima din acest domeniu care combină un număr ridicat de factori de risc asociați cu SCD în scopul clarificării acestui concept, cât și a impactului acestuia asupra funcționării cognitive.

În continuare este prezentat efectul factorilor genetici asupra declinului cognitiv. Dintre factorii de risc genetici implicați în formele non-familiale de TNC, gena apolipoproteinelor este cea mai frecventă. Apolipoproteinele reprezintă proteine de transport ale lipidelor cu rol în reglarea colesterolului plasmatic [16] și sunt codate de o singură genă - *APOE*. Genotipul apolipoproteinei E reprezintă unul dintre cele mai puternice mecanisme genetice determinante ale bolii Alzheimer [17]. Aceasta prezintă 3 izoforme comune: ApoE2, ApoE3 și ApoE4. Prezența izoformei E4 reduce semnificativ vârsta medie de debut a bolii Alzheimer [17].

Din literatura de specialitate, este cunoscut faptul că ApoE4 este prezent mai frecvent la persoanele care au TNC, existând însă mai puține studii care să evalueze ApoE4 la persoanele cu SCD. Un studiu de sinteză sistematică [18] a arătat că ApoE4 nu este prezentă mai frecvent la grupul SCD comparativ cu grupul control și că, de asemenea, ApoE4 este prezentă mai rar la persoanele cu SCD comparativ cu cele care au fost diagnosticate cu TNC. Dar, există și studii în care prezența ApoE4 a fost corelată mai frecvent cu prezența unui declin cognitiv subiectiv. Astfel, lucrarea actuală analizează rolul ApoE4 în cadrul SCD, contribuind cu date suplimentare la o temă care are, în prezent, rezultate contradictorii.

Studiile genetice mai recente aduc în atenție polimorfismele mono-nucleotidice (SNPs). Acestea exercită un efect mai redus asupra riscului de a dezvolta TNC comparativ cu gena *APOE*. Dintre SNP-urile cu potențialul cel mai ridicat de a deveni un factor de risc este rs2732703, un SNP situat în imediata vecinătate a genei *MAPT* [19]. Acesta are rol în funcționarea interacțiunilor intermoleculare cât și intercelulare a diverselor componente ale sistemului imun sau tipuri celulare implicate în dezvoltarea sistemului nervos [20]. Această lucrare analizează efectul rs2732703 asupra SCD și a funcției cognitive.

II. Contribuții personale

Obiectivul principal al acestui proiect de cercetare este de a evalua diferențele în ceea ce privește statusul apolipoproteinei E4 între indivizii cu declin cognitiv subiectiv și lot control cât și efectul acestora asupra funcției cognitive.

Obiectivele secundare se concentrează pe impactul SCD asupra funcției cognitive, incluzând toți factorii cu potențial rol moderator: elemente socio-demografice, statusul genetic, comorbidități somatice și psihiatrice, calitatea somnului, nivelul de activitate fizică și trăsăturile de personalitate.

De asemenea, a fost evaluată calitatea vieții participanților pentru a evidenția felul în care SCD afectează acest domeniu.

Design-ul studiului

Studiul a avut design transversal, cu grupuri paralele, a avut o țintă de 100 de participanți din cadrul spitalului de psihiatrie „Prof. Dr. Alexandru Obregia” și din comunitate evaluați în cadrul Centrului Memoriei. Participanții din comunitate au fost selectați din evidențele medicilor de familie din clinica LifeMed în momentul în care aceștia își realizau vizitele de rutină. Cei care au fost de acord cu participarea la studiu au fost puși în contact cu investigatorul principal (medic psihiatru) care a condus și evaluările.

Participanții au fost împărțiți în două grupuri: un grup prezentând declin cognitiv subiectiv și un grup de control (ce nu prezintă declin cognitiv subiectiv) pentru a putea crește semnificația rezultatelor. Tuturor participanților li s-au analizat: profilul *APOE*, respectiv apolipoproteinele E2, E3, E4 și SNP-ul rs2732703 și li s-au aplicat teste cognitive, de anxietate și depresie, de personalitate, de calitate a vieții, activitate fizică și calitatea somnului.

Studiul a fost realizat în concordanță cu Declarația de la Helsinki și are aprobarea comisiei de etică a Societății Române Alzheimer (nr. 11/06.03.2020).

Evaluările din cadrul studiului

Declinul cognitiv subiectiv a fost evaluat alături de ajutorul întrebării [21]: „Considerați că aveți probleme cu memoria?”, având ca răspunsuri posibile: „Da și mă deranjează”, „Da, dar nu mă deranjează” și „Nu, nu consider că am probleme cu memoria”. Cei care au răspuns cu „Da” au fost clasificați ca având declin cognitiv subiectiv, iar cei care răspund cu „Nu” în lotul de control. Funcțiile cognitive au fost evaluate prin intermediul testelor: Mini-Mental State Evaluation (MMSE), Rey Auditory Verbal Learning (RAVLT), figurii complexe Rey-Osterrieth, urmărirea unor asocieri (Trail Making Test - TMT) și fluenței verbale (Verbal

Fluency Test - VFT). Calitatea vieții și trăsăturile de personalitate au fost evaluate prin chestionarele: Short Form 36 (SF-36) și BIG Five. Activitatea fizică a fost evaluată cu ajutorul chestionarului internațional pentru activitate fizică (International Physical Activity Questionnaire - IPAQ) iar calitatea somnului prin chestionarul de somn – Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). Examenul fizic a constat în măsurarea parametrilor: tensiune arterială sistolică și diastolică, puls, greutate, înălțime, circumferință abdominală și calcularea indicelui de masă corporală (BMI). Probele biologice recoltate au fost: colesterol total (folosit ca parametru pentru calcularea scorului CAIDE de risc pentru demență), HDL-colesterol, LDL-colesterol, glicemie a jeune, profil APOE, rs2732703.

Selecția participanților

Participanții trebuie să îndeplinească toate criteriile de includere și niciun criteriu de excludere pentru a putea fi înrolați în studiu.

Criterii de includere:

1. Bărbat sau femeie cu vârstă cuprinsă între 50-80 ani, care semnează consimțământul informat înainte de inițierea oricărei proceduri legate de studiu, iar participantul este declarat de către investigator ca prezentând capacitatea de a înțelege condițiile necesare participării la studiu.
2. Acuze de tulburări subiective de memorie ale pacientului confirmate de testul utilizat.
3. Participanți cu un scor de minim 27 pe MMSE.
4. Participanți cu un scor Functionality Assessment Questionnaire (FAQ) maxim 9.
5. Participanți cu scor pe scala Hamilton a depresiei de maxim 12.
6. Participanți cu scor pe scala Hamilton a anxietății de maxim 17.
7. Fără consum de substanțe (altele decât tutun și cafea) în ultimele 6 luni.

Criterii excludere:

1. Afectare cognitivă sau funcțională suficient de severă pentru a îndeplini criteriile de demență (tulburare neurocognitivă majoră) DSM 5/Societatea Alzheimer.
2. Afectarea cognitivă suficient de severă pentru a îndeplini criteriile pentru tulburare neurocognitivă ușoară (MCI).
3. Participanți cu boală cerebrală vasculară semnificativă, evaluată prin scor Hachinski mai mare ca 4.
4. Participanți diagnosticați în prezent cu dizabilitate intelectuală (tulburare de dezvoltare intelectuală), tulburare depresivă majoră sau orice tulburare de anxietate.
5. Participanți ce prezintă afecțiuni somatice severe (insuficiență cardiacă, insuficiență renală cronică, insuficiență respiratorie, tulburări de ritm cardiac).

6. Participanți diagnosticați cu afecțiuni neurologice severe (ex. boală Parkinson, epilepsie).

Analiza statistică

Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut utilizând softul SPSS Statistics v26. Descrierea rezultatelor s-a făcut utilizând funcția descriptivă. Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul testelor Chi-Square pentru variabilele categoriale și Student-t test (Mann-Whitney pentru variabilele nonparametrice) pentru variabilele continue. A fost aplicată analiză de covariație pentru a evalua rolul factorilor moderator. Semnificația statistică a fost stabilită $p < 0.05$.

Statutul ApoE4 și funcționarea cognitivă la pacienții de vârstă medie și vârstnici

ApoE4 reprezintă unul dintre factorii de risc genetici pentru declinul cognitiv. Scopul acestui prim studiu a fost examinarea efectului ApoE4 asupra funcției cognitive la un grup de persoane care nu prezintă o afectare cognitivă la momentul includerii.

Au fost incluși 51 de participanți dintre care $n=11$ (21.57%) au fost ApoE4 pozitivi (ApoE4+), respectiv $n=40$ (78.43%) au fost ApoE4 negativi (ApoE4- sau lot control).

Lotul a fost omogenizat pentru principalele caracteristici demografice care ar fi putut reprezenta factori moderator (vârstă, sex, nivel educațional), aspect important în special într-un studiu ce are ca obiectiv principal evaluarea funcției cognitive.

Participanții ApoE4+ au avut un scor semnificativ mai mic în cadrul probei figurii complexe Rey la proba de memorie ($p=.019$), fără diferențe semnificative în cadrul probei de copiere ($p=.275$). Pacienții ApoE4+ au avut scoruri mai mici la toate trialurile din cadrul testului RAVLT – Trial 1 ($p=.342$), Trial 5 ($p=.095$), Total ($p=.101$), Trial 6 ($p=.328$), Întârziere ($p=.231$) și Recunoaștere ($p=.085$) comparativ cu cei ApoE4-, dar diferențele nu au atins semnificație statistică. Nu au existat diferențe semnificative statistic între grupurile ApoE4+ și ApoE4- în ceea ce privește scorurile testelor MMSE ($p=.553$), TMT A ($p=.261$), TMT B ($p=.828$) și VFT ($p=.779$). ApoE4 nu a fost mai prevalentă în grupul SCD.

Aceste rezultate sunt în concordanță cu date din literatură. Persoanele ApoE4+ au o performanță cognitivă obiectivă mai slabă față de cele ApoE4-, dar insuficient de severă pentru a diagnostica o tulburare neurocognitivă [22]. Aceste modificări sunt cel mai frecvent evidențiate în domeniul atenției și memoriei.

În lotul prezentat, persoanele ApoE4+ au avut o afectare a memoriei vizuo-spațiale. Acest lucru ar putea fi un argument important pentru urmărirea mai atentă a acestor participanți, ei putând reprezenta un grup cu risc crescut de a dezvolta o TNC.

La momentul actual nu se consideră utilă aplicarea screeningului pentru ApoE4 în populația generală deoarece, chiar și în cazul unui rezultat pozitiv, riscul trebuie atent considerat împreună cu alți potențiali factori ce ar putea contribui la o tulburare neurocognitivă. De asemenea, un rezultat pozitiv ar putea determina simptomatologie de anxietate sau chiar depresivă ce poate merge până la intensitatea unei tulburări în momentul în care o persoană decide să se testeze singură iar rezultatul nu este prezentat de către un specialist ce poate realiza atât o formă de psihoeducație cât și consiliere.

Dar, acest tip de investigație ar putea deveni parte a unei baterii de evaluări ale unei persoane peste 50 de ani care dezvoltă SCD, în special pentru că o astfel de testare genetică a devenit mai accesibilă atât din punct de vedere financiar cât și al disponibilității centrelor de testare. După elaborarea criteriilor de diagnostic a SCD de către Inițiativa SCD au existat studii în care unii pacienți au prezentat și acuze cognitive obiectivate cu ajutorul testelor psihometrice mai complexe decât MMSE sau Montreal Cognitive Assessment (MoCA), ridicându-se astfel problema dacă este posibil ca în cadrul SCD să existe și afectare cognitivă obiectivă insuficient de severă însă pentru a diagnostica o TNC.

Există loc pentru afectare cognitivă obiectivă în cadrul declinului cognitiv subiectiv?

Pentru acest studiu, lotul complet a cuprins 110 participanți. După efectuarea procedurii de omogenizare și excluderea participanților care cu date incomplete, au fost incluși în analiză 101 participanți. Dintre aceștia 66,33% (n=67) au avut SCD și 33,66% (n=34) au fost incluși în lotul control. Lotul a fost omogenizat după variabilele sex, vârstă, educație și scor MMSE.

În urma analizei variabilelor socio-demografice și clinice a rezultat că persoanele cu SCD au avut mai frecvent antecedente personale patologice de depresie comparativ cu lotul control.

În cadrul evaluării memoriei auditiv-verbale, grupul SCD a avut o performanță mai slabă la toate trialurile cu excepția probei de Recunoaștere unde scorurile medii ale grupurilor au fost egale – 14 (p=.95). Însă, diferențele semnificative statistic au existat doar în cadrul Trialului 1 (p=.021) și scorului Total (p=.023). În ceea ce privește memoria vizuală evaluată prin testul figurii complexe Rey, ambele grupuri au obținut scorurile maxime pentru proba de copiere – 36, iar grupul SCD a avut un scor mai redus la proba de memorie, însă această diferență nu a fost semnificativă statistic (p=.439).

În cazul evaluării funcției executive cu ajutorul TMT, participanții cu SCD au avut scoruri mai mici comparativ cu lotul control. Mediana grupului SCD la testul TMT A a fost

56 secunde comparativ cu lotul control cu mediana de 47 secunde ($p=.012$). Mediana TMT B a grupul SCD a fost 131 secunde iar a grupului control de 113 secunde, nefiind o diferență semnificativă statistic ($p=.138$).

Grupul SCD a prezentat o diminuare a fluenței verbale având un scor total mediu de 31,93 comparativ cu lotul control – 33,97, însă diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=.421$).

În cadrul evaluării trăsăturilor de personalitate cu ajutorul chestionarului BIG FIVE, au existat diferențe semnificative statistic între grupuri în ceea ce privește Emoția Negativă – „Negative Emotion” ($p=.043$), cei din grupul SCD având un scor mai mare – 14,37 ($\pm 4,15$) față de lotul control - 12,64 ($\pm 3,68$). Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește trăsăturile de tipul Extroversie – „Extraversion” ($p=.488$), Agreabilitate – „Agreeableness” ($p=.753$), Conștiinciozitate – „Conscientiousness” ($p=.971$) sau Deschidere către nou – „Openness” ($p=.779$). Nu au existat diferențe semnificative statistic ($p=.917$) între mediile scorurilor IPAQ (activitate fizică), deși lotul SCD a prezentat un nivel mai crescut al activității fizice comparativ cu lotul control. Nu au existat diferențe semnificative statistic între grupuri în ceea ce privește calitatea somnului ($p=.438$).

Pentru a putea evalua efectul fiecăruia dintre factorii ce au căpătat semnificație statistică la analiza inițială, aceștia (emoție negativă, istoric depresie, RAVLT Trial 1, RAVLT Total și TMT A) au fost incluși într-o regresie logistică iar istoricul de depresie a fost singura variabilă care și-a păstrat semnificația statistică.

Persoanele cu SCD au prezentat, mai accentuat, trăsătura de personalitate de tip Emoției Negativă – „Negative Emotion”. Această trăsătură predispune persoanele la a reacționa cu simptome de anxietate, tristețe, depresie la factorii stresori mai frecvent comparativ cu cei ce nu exprimă această trăsătură. Asocierea este prezentă în literatură dar nu se poate spune cu exactitate dacă această trăsătură reprezintă o consecință sau o cauză a SCD. Participanții cu SCD au o capacitate menzico-prosexică redusă comparativ cu lotul control. Acest lucru poate reprezenta o similaritate cu tulburările neurocognitive. O altă posibilă explicație ar fi că grupul SCD prezintă anxietate de performanță, argument susținut de faptul că aceștia performează mai slab în cadrul primelor trialuri (spre exemplu în cadrul RAVLT) iar pe parcurs rezultatele acestora se apropie de cele ale lotului control.

Până în prezent nu există o împărțire a SCD conform prezenței/absenței sau al gradului de afectare cognitivă obiectivă, iar rezultatele obținute în acest studiu pledează pentru rafinarea criteriilor actuale de diagnostic ale SCD. Astfel, în cadrul continuumului cognitiv

vom putea include SCD fără declin cognitiv obiectiv și, respectiv, SCD cu declin cognitiv obiectiv.

Dacă SCD-ul se dovedește a fi prima etapă în cadrul continuumului cognitiv, acesta ar putea deveni un domeniu foarte important pentru implementarea prevenției, iar cercetările ulterioare ar trebui să aibă în vedere intervenții ce se pot administra încă din această etapă.

Screeningul poate începe de la primul contact al persoanei cu medicul. Se poate aplica întrebarea de screening pentru SCD utilizată în acest studiu, fiind rapidă și eficientă: „Considerați că aveți probleme cu memoria?”. Persoanele care consideră că au probleme cu memoria ar putea fi trimise mai departe către centre ale memoriei, pentru evaluări detaliate și pentru a putea fi luate în evidență. Cu siguranță stratificarea riscului de a dezvolta demență va reprezenta un punct important în viitorul apropiat la care, pe măsură ce cercetările avansează, se vor putea adăuga și alte elemente (dozarea de amiloid sau proteină tau) care, în final, vor conduce la optimizarea procesului de determinare al unui grup țintă, aflat la risc cel mai înalt de a dezvolta o tulburare neurocognitivă.

În cazul grupului SCD ce prezintă afectare cognitivă obiectivă se pot administra și intervenții non-farmacologice de tipul antrenamentului cognitiv sau remedierii cognitive. Aceste tipuri de intervenții pot fi personalizate astfel încât să ajute participantul să aducă îmbunătățiri exact în domeniile cognitive afectate, acestea fiind identificate în cadrul evaluărilor detaliate. Intervenția non-farmacologică de tipul antrenamentului cognitiv poate deveni o primă formă de intervenție în cazul unui grup aflat la risc de a dezvolta o tulburare neurocognitivă.

Pentru a putea elimina posibilitatea ca o persoană să aibă un rezultat mai slab datorită anxietății de a performa se poate realiza o formă de terapie suportivă înaintea începerii procesului de evaluare. Există posibilitatea ca persoanele cu anxietate de performanță să prezinte trăsătura de personalitate de tipul „negative emotion”. În acest caz, putem considera excluderea acestor participanți în studiile viitoare pentru a putea elimina anxietatea ca factor moderator al funcționării cognitive și redirecționarea acestora către o formă de psihoterapie care ar putea ajuta participantul să performeze mai bine în astfel de situații.

Evaluarea cognitivă a pacienților cu declin cognitiv subiectiv stratificând după prezența nivelului de îngrijorare în legătură cu aceste simptome

Ipoteza acestui studiu a fost că persoanele ce prezintă declin cognitiv subiectiv și manifestă îngrijorare față de aceste simptome vor prezenta o afectare cognitivă obiectivă mai accentuată comparativ cu cei care nu manifestă îngrijorare și, respectiv, față de lotul control (cei care au răspuns cu „Nu”).

Au fost incluși 101 participanți în analiza finală. Dintre aceștia 49.5% au răspuns cu „Da și mă îngrijorează/deranjează”, 16.83% au răspuns cu „Da, dar nu mă îngrijorează/deranjează” și 33.67% au răspuns cu „Nu”.

Loturile au fost omogene, astfel că, în urma analizei statistice, nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește sexul, nivelul educațional, mediul de proveniență, IMC-ul, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip II, alte comorbidități somatice, prezența tratamentului pentru comorbidități somatice, FAQ, anxietății, activității fizice sau calității somnului.

Au existat diferențe semnificative statistic între persoanele cu SCD ce se îngrijorează de simptomele lor și lotul control în ceea ce privește scorurile RAVLT Trial 1 ($p=.044$), RAVLT Trial 5 ($p=.047$) și RAVLT Total ($p=.017$). De asemenea, au existat diferențe semnificative statistic între grupul cu SCD care nu prezintă îngrijorare legată de simptome și grupul control în ceea ce privește scorul RAVLT Trial 1 ($p=.047$). Nu au existat diferențe semnificative statistic între grupurile SCD și control în cadrul probei figurii complexe Rey. Au existat diferențe semnificative statistic între grupul SCD ce manifestă îngrijorare și grupul control ($p=.035$), dar și diferențe între grupul SCD fără îngrijorare și grupul control ($p=.020$) în cadrul funcției executive evaluată prin TMT A. Performanța cea mai slabă a fost a grupului SCD fără îngrijorare (63 sec), urmată de cea a grupului SCD ce manifestă îngrijorare (55 sec) și ulterior cea a grupului control (47 sec). Nu au existat diferențe semnificative statistic între grupurile SCD și control în cazul VFT.

Deși medianele celor 3 grupuri au fost egale (scor Hachinski 2), a existat o diferență semnificativă statistic între grupul ce prezintă îngrijorare legată de simptomele SCD și grupul control ($p=.028$), cel mai probabil din cauza diferențelor intervalelor intercuartilice.

Persoanele ce își exprimă îngrijorarea legată de simptomele SCD au avut un scor HAM-D mai ridicat dar diferența a fost nesemnificativă clinic.

Persoanele cu SCD ce manifestă îngrijorare legată de simptome prezintă o trăsătură mai accentuată de tipul Emoției negative comparativ cu lotul control ($p=.017$). Nu au existat diferențe semnificative intra-grup în ceea ce privește celelalte trăsături de personalitate.

Evaluarea statusului cognitiv la cei rs2732703 pozitivi comparativ cu cei negativi

Până în prezent, nu a fost studiată prevalența rs2732703 la persoanele cu SCD. Au fost înrolați în total 51 de participanți. Dintre aceștia, 22 (43.1%) au prezentat rs2732703. În ambele grupuri au fost prezenți majoritar participanți de sex feminin (79.3% în grupul rs2732703 negativ comparativ cu 81.8% în grupul rs2732703 pozitiv). Vârsta medie a fost 63.68 ani în grupul rs2732703 și respectiv 65.9 ani în grupul control.

Nu au existat diferențe semnificative între grupurile rs2732703 în ceea ce privește statusul SCD, trialurile probei RAVL, testului figurii complexe Rey, testului TMT și scorurilor testului fluenței verbale.

Nu au existat diferențe semnificative statistic între grupurile rs2732703 în ceea ce privește datele socio-demografice și clinice cu excepția IMC-ului. Grupul rs2732703 a avut un IMC semnificativ mai mic comparativ cu grupul control – $p=.015$. Acest lucru a fost moderat de activitatea fizică mai intensă a grupului rs2732703.

Studiile ce implică SNP-uri, în special cele de tipul Genome Wide Association Study (GWAS) reprezintă un potențial punct de plecare în cercetarea modelelor neurobiologice de boală. Urmând modelul altor tulburări psihiatrice (precum schizofrenia), ar fi important să existe cohorte de pacienți cu tulburări neurocognitive la care să putem determina SNP-uri comune. În cazul în care există SNP-uri mai frecvente la persoanele cu tulburări neurocognitive se pot ulterior explora manifestările fenotipice ajungându-se astfel la noi explicații ale mecanismelor neurobiologice ale afectării cognitive.

Evaluarea scorului CAIDE (risc demență) la indivizii ApoE4 pozitivi comparativ cu cei ApoE4 negativi

Scorul Cardiovascular Risk Factors, Ageing and Dementia (CAIDE) a fost dezvoltat ca o metodă de screening a tulburărilor neurocognitive. Scopul acestui studiu este de a vedea dacă există o diferență atât în ceea ce privește statusul ApoE4 și scorul CAIDE cât și influența acestui scor asupra funcției cognitive.

Nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupurile ApoE4 și scorul CAIDE ($p=.502$). Dar, participanții din lotul complet cu scor ridicat CAIDE au prezentat o afectare semnificativă a atenției și memoriei de scurtă durată, similar participanților cu SCD.

Efectul elementelor de personalitate asupra evaluării subiective a memoriei

Personalitatea a fost evaluată utilizând chestionarul BIG FIVE care prezintă 5 domenii: Extraversie, Agreabilitate, Conștiinciozitate, Emoție negativă și deschidere către nou. Scorurile mai mari reprezintă o trăsătură mai accentuată a personalității în domeniul evaluat. Persoanele ce prezintă SCD prezintă de asemenea și trăsătura de personalitate de tip Emoție Negativă semnificativ mai accentuat comparativ cu lotul control ($p=.042$).

Evaluarea funcției cognitive după statusul SCD și ApoE4

Pentru acest studiu au fost create 4 grupuri de participanți: ApoE4+ și SCD +, ApoE4+ și SCD -, ApoE4- și SCD +, ApoE4- și SCD -. Nu au existat diferențe semnificative statistic între grupuri în ceea ce privește evaluarea cognitivă obiectivă măsurată prin MMSE, RAVLT, proba figurii complexe Rey, TMT A și B și VFT.

Calitatea vieții persoanelor cu declin cognitiv subiectiv

În cazul utilizării SF 36, grupul SCD prezintă o calitate a vieții mai scăzută comparativ cu lotul control, în special în componenta Rolul funcției fizice, vitalitate și rolul funcției emoționale [23]. De cele mai multe ori, calitatea vieții în cadrul studiilor cu SCD a fost evaluată la pacienți ce prezentau comorbidități somatice sau psihiatrice, fiind dificil de evaluat cu precizie mai crescută dacă SCD-ul era cel care influența calitatea vieții acelor pacienți.

Chestionarul SF-36 evaluează 8 domenii ale calității vieții: funcție fizică, durere, limitarea rolului funcției fizice și emoționale, stare emoțională de bine, funcționare socială, energie și percepție generală asupra sănătății. Scorurile finale au fost recodate astfel încât, un scor mai mare la fiecare domeniu reprezintă o calitate a vieții mai bună.

Au fost incluși 110 pacienți în total. După realizarea procedurii de omogenizare pentru vârstă, sex, educație și scor MMSE au fost incluși în analiza finală 101 pacienți. Dintre aceștia 66,3% erau în grupul SCD (n=67) și 33,7% (n=34) în lotul control.

Participanții din lotul control au avut o calitate a vieții semnificativ mai bună din punct de vedere al funcționării fizice comparativ cu lotul SCD ($p=.034$).

În continuare, calitatea vieții participanților ce raportează SCD a fost semnificativ mai redusă comparativ cu lotul control ($p=.010$) din punctul de vedere al rolului funcției fizice. Deși medianele scalei rolul funcției emoționale au fost egale (100) au existat diferențe semnificative între intervalele intercuartilice dintre cele două grupuri, 66,67-100 în cazul grupului SCD, respectiv 100-100 în grupul control ($p=.019$).

Participanții cu SCD prezintă un nivel semnificativ mai scăzut de energie comparativ cu lotul control ($p=.018$). Emoția negativă fiind singurul rezultat semnificativ statistic din variabilele socio-demografice și clinice am realizat o regresie logistică (logistic regression) pentru a vedea dacă această trăsătură de personalitate influențează calitatea vieții ca potențial factor moderator. Rezultatul a fost negativ, astfel, SCD-ul a fost variabila care a determinat o calitate a vieții mai slabă, efectul nefiind moderat de prezența Emoției Negative.

Faptul că SCD-ul afectează calitatea vieții reprezintă un argument important pentru dezvoltarea cât mai rapidă a unor intervenții utile în reducerea simptomatologiei. Însă, până în momentul în care vor apărea intervenții eficiente asupra simptomatologiei, persoanelor cu SCD li se pot aplica intervenții non-farmacologice de tipul terapiei suportive sau terapiei cognitiv-comportamentale. Acestea ar putea determina o ameliorare a calității vieții prin dezvoltarea unor mecanisme adecvate de coping.

Factori ce influențează calitatea vieții la persoanele cu vârste cuprinse între 50-80 de ani

Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua predictorii calității vieții la persoanele cu vârste cuprinse între 50-80 de ani. Au fost înrolați 110 participanți în total, iar după eliminarea celor care nu au completat toate chestionarele au fost incluși în analiza finală 103 participanți. Din aceștia, 24 au fost în grupul cu o calitate a vieții crescută, 54 în grupul cu o calitate a vieții moderată și 25 în grupul cu o calitate a vieții scăzută.

Factorii predictivi pentru o calitate a vieții mai bună din punct de vedere fizic au fost: vârsta mai redusă ($p=.003$), nivelul educațional crescut ($p=.044$), nivelul economic crescut ($p=.011$), prezența statusului de angajat ($p=.028$), prezența partener de viață ($p=.033$), un IMC redus ($p=.029$), complianța la tratament pentru comorbiditățile somatice ($p=.035$), prezența trăsăturilor de personalitate de tip extraversie ($p=.039$), conștiinciozitate ($p=.044$), un nivel ridicat de activitate fizică ($p=.009$), o calitate mai bună a somnului ($p=.008$) și o funcționare cognitivă generală mai bună ($p=.023$).

Factorii predictivi pentru o calitate a vieții mai bună din punct de vedere al sănătății mintale au fost: absența simptomelor depresive ($p=.020$), prezența trăsăturii de personalitate de tipul conștiinciozității ($p=.012$) și absența emoției negative ($p<.001$) și o calitate mai bună a somnului ($p=.001$).

Intervențiile de tipul psihoterapiei pot avea un efect benefic asupra calității vieții prin modificarea acestor factori de risc. Spre exemplu atenuarea trăsăturilor de personalitate de tip Emoție Negativă se poate realiza prin ședințe de psihoterapie cognitiv-comportamentală sau prin ședințe de interviu motivațional se poate crește aderența la un program regulat de exerciții fizice. Insomnia se poate aborda, de asemenea, cu ajutorul psihoterapiei, în primul rând prin utilizarea tehnicilor de igienă a somnului precum: culcatul și trezitul la aceleași ore, ingestia ultimei mese cu minim 2 ore înainte de culcare, reducerea timpului petrecut pe dispozitive electronice înainte de culcare etc sau prin ședințe mai complexe de terapie cognitiv-comportamentală. În tratamentul insomniei există și abordare farmacologică precum: benzodiazepine, antidepresive sau antipsihotice în doză hipnoinductoare. Tot prin intervenții de psihoterapie se poate aborda dezvoltarea unor mecanisme sănătoase de coping atunci când nu există progrese în ceea ce privește modificarea trăsăturilor de personalitate.

7. Concluzii și contribuții personale

În cadrul prezentei lucrări au fost evaluate toate obiectivele propuse, obținându-se atât rezultate pozitive cât și negative.

Persoanele cu SCD au avut o performanță cognitivă obiectivă mai slabă în ceea ce privește domeniul atenției. Această diferență a fost și mai evidentă în cadrul subgrupului ce acuză și îngrijorare legată de SCD comparativ cu cei ce nu manifestă îngrijorare legată de SCD sau cu grupul control (fără SCD).

Persoanele cu cel puțin o alelă ApoE4 au avut performanțe cognitive obiective mai slabe comparativ cu cei ApoE4 negativi (fără nicio alelă ApoE4), acest lucru fiind cel mai evident în cazul memoriei vizuale.

Nu a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește statusul ApoE4 la persoanele cu SCD comparativ cu lotul control. Dovezile sunt mixte în ceea ce privește această asociere în literatură și este posibil să fie doar o coincidență rezultată din similarități neuropatologice determinate de fiecare entitate individual. În prezent, nu avem dovezi suficiente pentru a considera prezența ApoE4 un factor de risc pentru SCD, dar atât SCD cât și ApoE4 reprezintă factori de risc individuali și aditivi pentru dezvoltarea unei tulburări neurocognitive.

Participanții cu un scor CAIDE ridicat au avut deficit de atenție, dar și dificultăți în cadrul memoriei pe termen scurt.

Persoanele cu SCD au prezentat o calitate a vieții mai redusă comparativ cu lotul control în ceea ce privește funcționarea fizică, limitarea rolului secundar problemelor fizice și emoționale și au raportat un nivel mai redus de energie.

Deși grupul SCD a prezentat mai accentuat trăsătura de personalitate de tip Emoție Negativă comparativ cu lotul control, acest lucru nu a influențat semnificativ performanța cognitivă a participanților.

SNP-ul rs2732703 nu a influențat funcția cognitivă a participanților și nici statusul SCD. De asemenea, nu au existat diferențe semnificative între grupurile SCD și control din punct de vedere al calității somnului și activității fizice.

Caracterul de originalitate al acestei lucrări a constat în includerea simultană, pentru prima dată în literatura de specialitate, a unui număr ridicat de factori de risc ce influențează funcția cognitivă: factori socio-demografici și clinici, ApoE4, rs2732703, trăsături de personalitate, calitatea somnului și nivelul de activitate fizică. Acest lucru este important pentru a elucida dacă declinul cognitiv subiectiv determină el însuși o afectare cognitivă

obiectivă sau acest efect este moderat de alți factori. De asemenea, privind din ansamblu toți acești factori se pot aduce concluzii adiționale celor existente în literatură despre caracteristicile declinului cognitiv subiectiv.

Din studiile întreprinse, participanții cu SCD au avut o performanță cognitivă mai slabă, însă nu suficient de severă pentru a fi încadrați la tulburare neurocognitivă ușoară. Este posibil ca acest subgrup să fie alcătuit din persoane cu riscul cel mai mare de a progresa către o tulburare neurocognitivă. Acest lucru, însă, va putea fi declarat cu o mai mare certitudine în cadrul unui studiu cu design longitudinal.

De asemenea, este posibil ca SCD să reprezinte prima etapă în cadrul continuumului cognitiv. Dacă studiile ulterioare vor confirma acest lucru, trebuie considerat dacă intervențiile cu potențial de a modifica mecanismele bolii ar putea fi administrate din această etapă. Identificarea cu precizie a persoanelor cu SCD care ulterior vor progresa spre o tulburare neurocognitivă reprezintă un element fundamental atât pentru domeniul terapeutic cât și al prognosticului. Pentru a realiza acest lucru trebuie totodată să putem identifica factorii de risc ce determină și SCD (folosind criteriile clinice, socio-demografice, biologice-anumiți markeri biologici, date de imagistică cerebrală, date genetice etc). Astfel se vor putea dezvolta intervenții terapeutice curative care vor modifica semnificativ evoluția bolii (aspect fundamental pentru pacienți și familiile acestora, pentru profesioniști precum și pentru factorii de decizie politică).

Un grup dintre persoanele cu SCD nu vor dezvolta o tulburare neurocognitivă. Pentru aceste persoane este important de decelat în cadrul căror tulburări ar trebui inclusă această entitate. Este posibil ca în aceste cazuri, SCD să reprezinte o tulburare din spectrul celor neurologice funcționale sau o categorie de simptome transdiagnostice. Aceste persoane pot prezenta acuze cognitive subiective ca manifestări în cazul tulburărilor afective, tulburărilor de personalitate sau tulburărilor de somn care fie nu au fost diagnosticate încă, fie persistă după remisiunea tulburărilor de fond.

Este necesar în practica clinică să existe o creștere a nivelului de conștientizare a declinului cognitiv subiectiv atât în rândul pacienților cât și al profesioniștilor. În domeniul cercetării este nevoie de o rafinare a criteriilor de diagnostic ale SCD și dezvoltarea unui scor de risc ce va putea identifica persoanele cu SCD care vor dezvolta tulburări neurocognitive, acestea reprezentând un grup țintă asupra căruia se vor aplica viitoarele intervenții terapeutice.

Bibliografie selectivă

- [1] R. Brookmeyer, E. Johnson, K. Ziegler-Graham, and H. M. Arrighi, “Forecasting the global burden of Alzheimer’s disease,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 3, no. 3, pp. 186–191, 2007, doi: 10.1016/j.jalz.2007.04.381.
- [2] F. Jessen *et al.*, “A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 10, no. 6, pp. 844–852, 2014, doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- [3] F. Jessen *et al.*, “The characterisation of subjective cognitive decline,” *Lancet Neurol*, vol. 4422, no. 19, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0.
- [4] L. A. Rabin, C. M. Smart, and R. E. Amariglio, “Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer’s Disease,” *Annu Rev Clin Psychol*, vol. 13, pp. 369–396, May 2017, doi: 10.1146/ANNUREV-CLINPSY-032816-045136.
- [5] Y. Sun, F. C. Yang, C. P. Lin, and Y. Han, “Biochemical and neuroimaging studies in subjective cognitive decline: progress and perspectives,” *CNS Neurosci Ther*, vol. 21, no. 10, pp. 768–775, Oct. 2015, doi: 10.1111/CNS.12395.
- [6] S. Lista *et al.*, “Evolving Evidence for the Value of Neuroimaging Methods and Biological Markers in Subjects Categorized with Subjective Cognitive Decline.,” *J Alzheimers Dis*, vol. 48 Suppl 1, no. S1, pp. S171-91, Sep. 2015, doi: 10.3233/JAD-150202.
- [7] B. E. Snitz *et al.*, “Amyloid-beta imaging in older adults presenting to a memory clinic with subjective cognitive decline,” *J Alzheimers Dis*, vol. 48, no. 0 1, p. S151, Sep. 2015, doi: 10.3233/JAD-150113.
- [8] A. Perrotin, E. C. Mormino, C. M. Madison, A. O. Hayenga, and W. J. Jagust, “Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals,” *Arch Neurol*, vol. 69, no. 2, pp. 223–229, Feb. 2012, doi: 10.1001/ARCHNEUROL.2011.666.
- [9] R. J. Caselli *et al.*, “Subjective cognitive decline: Self and informant comparisons,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 10, no. 1, pp. 93–98, 2014, doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.003.
- [10] B. Reisberg, “Dementia: a systematic approach to identifying reversible causes,” *Geriatrics*, vol. 41, no. 4, p. 30–46, Apr. 1986.
- [11] M. Bruscoli and S. Lovestone, “Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies,” *Int Psychogeriatr*, vol. 16, no. 2, pp. 129–140, 2004, doi: 10.1017/s1041610204000092.
- [12] A. Kluger, S. H. Ferris, J. Golomb, M. S. Mittelman, and B. Reisberg, “Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly,” *J Geriatr Psychiatry Neurol*, vol. 12, no. 4, pp. 168–179, 1999, doi: 10.1177/089198879901200402.
- [13] B. Reisberg, M. B. Shulman, C. Torossian, L. Leng, and W. Zhu, “Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment,”

- Alzheimer's and Dementia*, vol. 6, no. 1, pp. 11–24, 2010, doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.002.
- [14] J. L. Molinuevo *et al.*, “Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies,” *Alzheimer's and Dementia*, vol. 13, no. 3, pp. 296–311, 2017, doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.012.
- [15] J. A.F. *et al.*, “Memory complaints in a community sample aged 60–64 years: Associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities,” *Psychol Med*, vol. 34, no. 8, pp. 1495–1506, 2004, doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291704003162>.
- [16] R. W. Mahley, T. L. Innerarity, S. C. Rall, and K. H. Weisgraber, “and function,” vol. 25, 1984.
- [17] Y. Chen, M. S. Durakoglugil, X. Xian, and J. Herz, “ApoE4 reduces glutamate receptor function and synaptic plasticity by selectively impairing ApoE receptor recycling,” no. 13, 2010, doi: 10.1073/pnas.0914984107.
- [18] A. JI, S. CM, and G. JR, “Subjective Cognitive Decline and APOE ϵ 4: A Systematic Review,” *J Alzheimers Dis*, vol. 65, no. 1, pp. 303–320, 2018, doi: 10.3233/JAD-180248.
- [19] G. Jun *et al.*, “ORIGINAL ARTICLE A novel Alzheimer disease locus located near the gene encoding tau protein,” pp. 1–10, 2015, doi: 10.1038/mp.2015.23.
- [20] G. Giannuzzi *et al.*, “Evolutionary dynamism of the primate LRRC37 gene family,” *Genome Res*, vol. 23, no. 1, pp. 46–59, Jan. 2013, doi: 10.1101/GR.138842.112.
- [21] F. Jessen *et al.*, “A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease,” *Alzheimer's and Dementia*, vol. 10, no. 6, pp. 844–852, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- [22] G. A. Rodriguez, M. P. Burns, E. J. Weeber, and G. W. Rebeck, “Young APOE4 targeted replacement mice exhibit poor spatial learning and memory, with reduced dendritic spine density in the medial entorhinal cortex,” *Learning & Memory*, vol. 20, no. 5, pp. 256–266, 2013, doi: 10.1101/LM.030031.112.
- [23] G. Pusswald *et al.*, “Health-Related Quality of Life in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment and its Relation to Activities of Daily Living,” *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 47, no. 2, pp. 479–486, Jul. 2015, doi: 10.3233/JAD-150284.

Lista lucrărilor publicate

Lucrări in extenso publicate în reviste Web of Science

1. **A.-N. Pavel**, R. M. Paun, V. P. Matei, I. Dutu, and C. Tudose, “APOE4 STATUS AND COGNITIVE FUNCTION IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY PEOPLE,” *Balkan Journal of Medical Genetics*, vol. 25, no. 1, pp. 13–18, 2022, doi: 10.2478/bjmg-2022-0012. - <http://www.bjmg.edu.mk/UploadedImages/pdf/bjmg-2022-0012.pdf>
2. **A. Pavel**, V. Matei, P. Radu, and C. Tudose, “How ‘subjective’ is subjective cognitive decline?,” *Psychiatry Clin Psychopharmacol*, vol. 32, no. 4, pp. 299–305, 2022, doi: 10.5152/pcp.2022.22506. [https://psychiatry-
psychopharmacology.com/en/how-subjective-is-subjective-cognitive-decline-
133192](https://psychiatry-psychopharmacology.com/en/how-subjective-is-subjective-cognitive-decline-133192)

Lucrări in extenso publicate în reviste indexate în PubMed

1. **A. Pavel**, R. Paun, M. Mihalcea, I. Dutu, C. Tudose, and A. Obregia, “Maedica-a Journal of Clinical Medicine Cognitive Differences in Subjective Cognitive Decline with and without Associated Worry Cognitive DifferenCes in sCD,” *Maedica A Journal of Clinical Medicine*, vol. 17, no. 4, p. 2022, 2022, doi: 10.26574/maedica.2022.17.4.7 [https://www.maedica.ro/articles/2022/4/2022_17\(20\)_No4_pg771-776.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2022/4/2022_17(20)_No4_pg771-776.pdf)

Abstracte publicate în reviste indexate Web of Science

1. Apolipoprotein E4 and cognitive evaluation in unimpaired adults. **A. Pavel** 1, V. Matei 1, R. Paun 1, C. Tudose 1. 2022, *Neuroscience Applied* (1) <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2022.100544>
2. Is there any room for objective cognitive impairment in subjective cognitive decline? **A. Pavel** 1, V. Matei 1, R. Paun 1, I. Dutu 1, C. Tudose 1. 2022, *Neuroscience Applied* (1). <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2022.100325>