



**ACADEMIA ROMÂNĂ**  
**Școala de Studii Avansate a Academiei Române**  
**Institutul de Filosofie și Psihologie „Constantin Rădulescu-Motru”**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**PROFILE NEUROPSIHOLOGICE ALE PROGRESIEI  
DEFICITULUI COGNITIV MINOR CĂTRE DEMENTA  
ÎN BOALA ALZHEIMER**

**AUTOR: DOCTORAND CĂTĂLINA BUZDUGAN**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC: Prof. Univ. Dr. MARGARETA DINCĂ**

**2022**

## CUPRINS

<b>INRTODUCERE.....</b>	<b>3</b>
<b>CAPITOLUL I. CADRUL TEORETIC.....</b>	<b>6</b>
1. Modelul teoretic al continuum-ului bolii Alzheimer .....	6
<b>CAPITOLUL II OBIECTIVELE ȘI METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII .....</b>	<b>9</b>
<b>CAPITOLUL III. CERCETARE ORIGINALĂ.....</b>	<b>12</b>
3.1 Studiul 1. Evaluarea rezervei cognitive la persoanele vârstnice cu îmbătrânire normală .....	12
Introducere .....	12
Metodă .....	12
Instrumente .....	12
Participanți .....	13
Analiza datelor .....	13
Rezultate .....	13
Discuții și concluzii.....	16
3.2. Studiul 2. Evaluarea relației dintre declinul cognitiv subiectiv și performanța cognitivă.....	17
Metodă .....	17
Instrumente .....	17
Analiza datelor .....	18
Rezultate .....	18
Discuții și concluzii.....	20
3.3. Studiul 3. Construirea Bateriei de Evaluare neuropsihologică „RECOG” .....	21
Metodă .....	21
Instrumente .....	21
Analiza datelor .....	22
Rezultate .....	23
Discuții și concluzii.....	26
3.4. Studiul 4. Dezvoltarea unei strategii de intervenție care are ca scop ameliorarea deficitelor cognitive .....	27
Intervenția cognitivă .....	27
Metodă .....	27
Analiza datelor .....	29
Rezultate .....	29
Concluzii si limite .....	30
<b>CAPITOLUL IV. DISCUȚII GENERALE: CONCLUZII ȘI IMPLICAȚII.....</b>	<b>31</b>
Limitări și direcții viitoare de cercetare.....	35
<b>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ .....</b>	<b>36</b>

## INTRODUCERE

În prezent, într-un cadru clinic de rutină, boala Alzheimer este adesea detectată în stadiul de demență ușoară până la moderată. Tratamentele emergente care vizează fiziopatologia asociată bolii Alzheimer sunt direcționate către stadiile anterioare ale bolii și vizează menținerea cogniției și a independenței funcționale în activitățile zilnice. Disponibilitatea unor astfel de tratamente emergente necesită identificarea indivizilor cu boală Alzheimer în stadiu incipient în medii clinice, de rutină, dincolo de centrele academice și/sau de studii.

Prin urmare, domeniile prioritare pentru cercetare ar trebui să includă:

- (1) elucidarea contribuțiilor factorilor de risc, demografici și socioculturali și a rolului pe care factorii de risc modificabili îl pot juca în progresia problemelor cognitive;
- (2) identificarea domeniilor, markerilor cognitivi (de exemplu, memorie, funcție executivă, simptome neuropsihiatrice) care prezic riscul de dezvoltare a bolii Alzheimer și care diferențiază afectarea cognitivă datorată bolii Alzheimer de alte tulburări;
- (3) obținerea unui consens asupra metodologiilor de definire și evaluare a statusului cognitiv, comportamental și funcțional al populației țintă;
- (4) baterii de evaluare neuropsihologică armonizate la nivel european;
- (5) programe de intervenții personalizate (de exemplu, creșterea activității fizice, tratarea depresiei concomitente) care pot ajuta la reducerea severității dizabilității.

**Scopul activității de cercetare** a fost de a investiga rolul markerilor cognitivi în continuumul bolii Alzheimer și de a dezvolta și implementa o strategie de intervenție pentru ameliorarea deficitelor cognitive, maximizarea independenței funcționale și o posibilă încetinire a progresiei bolii.

Teza este alcătuită din două părți și structurată în 11 capitole. Prima parte abordează aspectele din literatura de specialitate, concentrându-se pe argumentele teoretice care susțin întregul demers al cercetării. A doua parte include capitolele în care sunt prezentate studiile și soluțiile obținute în activitatea de cercetare.

În primul capitol – **Spectrul modificărilor cognitive de la îmbătrânirea normală la boala Alzheimer**, sunt prezentate teoriile îmbătrânirii, factorii de risc care stau la baza apariției declinului cognitiv și stadiile continuum-ului de la îmbătrânirea normală la demență.

În capitolul doi – **Rezerva cognitivă**, sunt prezentate modelele pasive și active care au stat la baza construirii conceptelor de rezervă cerebrală și cognitivă și importanța evaluării rezervei cognitive în practica clinică.

Capitolul trei - **Evaluarea Neuropsihologică**, este dedicat analizei tipurilor de instrumente folosite în evaluarea cognitivă și importanței acestora în crearea profilurilor cognitive care susțin diagnosticul diferențial și monitorizarea progresiei bolii, de la îmbătrânirea normală la demență. Pe plan internațional și european sunt derulate în prezent studii care au ca scop realizarea unor proceduri eficiente de armonizare și optimizare în utilizarea scalelor cognitive, comportamentale.

O recenzie sistematică a studiilor de cohortă longitudinale, recenziilor și studiilor de meta-analiză, care au evaluat ratele de progresie a declinului cognitiv subiectiv către tulburare neurocognitivă ușoară și apoi spre boala Alzheimer, este realizată în capitolul patru – **Rate de progresie a declinului cognitiv subiectiv către tulburarea cognitivă ușoară până la boala Alzheimer**.

În capitolul cinci - **Impactul pandemiei Covid-19 asupra persoanelor cu demență și efectele infecției SARS-CoV-2 la nivel cognitiv asupra populației**, sunt prezentate studii

preliminare, din literatura de specialitate, care au analizat efectele izolării și pandemiei asupra persoanelor cu demență, dar și efectele infecției SARS-CoV-2 asupra performanței cognitive. Studiile evidențiază apariția simptomelor de „minte în ceață”, plângeri subiective de memorie la persoanele cu status cognitiv normal și au raportat procente mari ale persoanelor cu demență care au suferit o exacerbare sau debut al simptomelor neuropsihiatrice.

Capitolul șase este dedicat construirii modelului ipotetic și ipotezelor studiilor derulate în cadrul cercetării.

În capitolul șapte intitulat, **Evaluarea rezervei cognitive la persoanele vârstnice cu îmbătrânire normală**, sunt prezentate rezultatele unui studiu realizat în scopul verificării ipotezei conform căreia **rezerva cognitivă și nivelul de educație sunt predictorii ai eficienței cognitive, având efect frenator asupra declinului cognitiv.**

În capitolul opt - **Evaluarea relației dintre declinul cognitiv subiectiv și performanța cognitivă**, prin rezultatele obținute și analiza studiilor de caz, a fost verificată ipoteza conform căreia **percepția subiectivă asupra simptomelor cognitive duce la supra-raportarea problemelor cognitive.**

În capitolul nouă - **Construirea unei baterii de probe cognitive care poate surprinde în mod dinamic progresia bolii**, sunt prezentate datele preliminare obținute din aplicarea bateriei pe un eșantion de persoane cu status cognitiv normal și pe un subeșantion de persoane cu boala Alzheimer.

În capitolul 10 - **Dezvoltarea unei strategii de intervenție care are ca scop ameliorarea deficitelor cognitive, maximizarea independenței funcționale și o posibilă încetinire a progresiei bolii**, sunt expuse diferitele tipuri de intervenție cognitivă. Sunt prezentate etapele dezvoltării strategiei de intervenție (a programelor cu modulele aferente), sunt evaluate efectele acestei strategii și este demonstrată eficiența ei în ameliorarea deficitelor cognitive.

În partea finală a lucrării – **Concluzii și discuții finale**, sunt sintetizate rezultatele finale, care subliniază importanța evaluării rezervei cognitive, a factorilor care influențează plângerile subiective de memorie și a utilizării unor baterii de evaluare neuropsihologice sensibile la progresia declinului cognitiv. De asemenea, este evidențiată importanța implementării unor strategii de intervenție cu scopul de încetinire a progresiei bolii.

Principalele elemente de noutate aduse de cercetarea din această teză sunt:

(1) teoretice, din analiza teoretică și rezultatele obținute în urma recenziei sistematice, a ratelor de progresie a declinului cognitiv subiectiv și tulburării cognitive ușoare către boala Alzheimer, pot fi schițate profilurile neuropsihologice (markerii cognitivi) din continuum-ul bolii Alzheimer.

(2) clinice, prin crearea modelului ipotetic de urmărire a progresiei declinului cognitiv și evidențierea importanței introducerii rezervei cognitive în evaluarea clinică. Prognoza evoluției funcției cognitive fiind puternic dependentă de stabilirea cât mai precisă a statusului cognitiv din stadiul preclinic și de rezerva cognitivă.

(3) practice, prin implementarea și validarea unui model de intervenție cognitivă și de contracarare a agravării simptomelor cognitive.

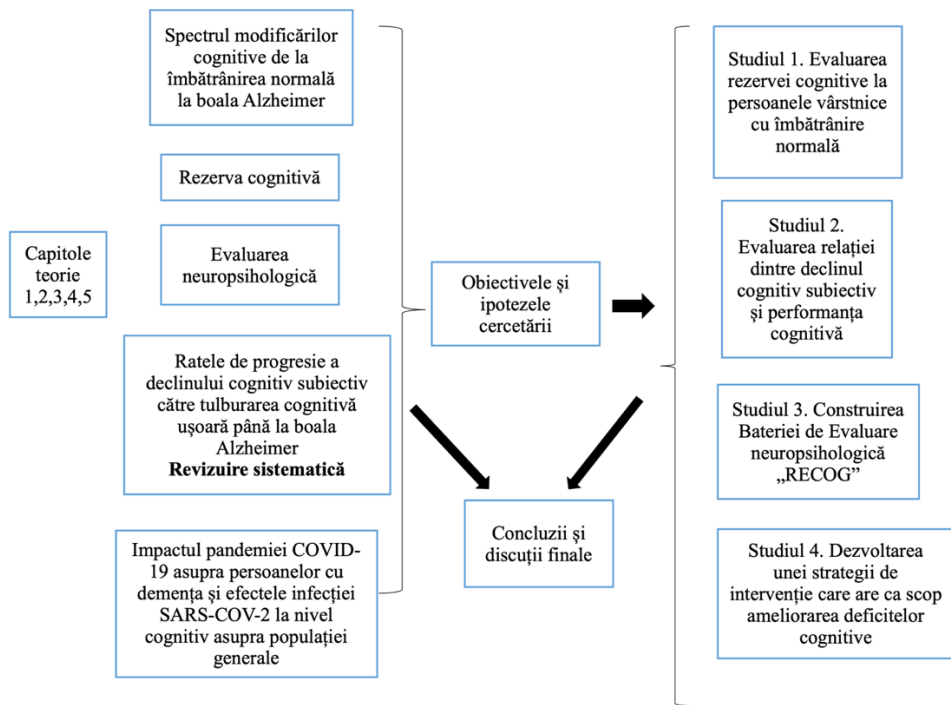


Figura 1. Structura tezei de doctorat

**Cuvinte cheie:** rezervă cognitivă, markeri cognitivi, demență, boală Alzheimer, tulburare cognitivă ușoară, declin cognitiv subiectiv, stimulare cognitivă

# CAPITOLUL I. CADRUL TEORETIC

## 1. Modelul teoretic al continuum-ului bolii Alzheimer

Pe baza cercetărilor disponibile în prezent (Reisberg et al., 1982; McKhann, et al., 2011), boala Alzheimer este cel mai bine conceptualizată ca un *continuum*, biologic și clinic. Continuum (vezi figura 2) care cuprinde stadiul preclinic (persoane asimptomatice din punct de vedere clinic, dar cu prezența biomarkerilor specifici bolii), tulburarea cognitivă ușoară și stadiul clinic (simptomatic) în care se disting trei substadii ale bolii Alzheimer (Alzheimer's Association, 2020).

În sensul cel mai larg posibil, un *continuum* este definit ca o secvență netedă, fără întreruperi, în care elemente adiacente nu sunt perceptibil diferite unele față de altele, chiar dacă extremele sunt distincte.

În boala Alzheimer, acest continuum echivalează cu progresia bolii dintr-un stadiu asimptomatic, trecând printr-o perioadă preclinică lungă în care modificările patofiziologice se reflectă prin creșterea biomarkerilor bolii, până la stadiul simptomatic, în timpul căruia schimbările biomarkerilor continuă, iar declinul cognitiv și funcțional devin din ce în ce mai evidente, până la pierderea parțială a independenței și în final, deces.

Aceste schimbări în componentele individuale ale continuum-ului apar într-o manieră secvențială, dar, totodată, suprapusă.

În continuare sunt prezentate stadiile continuum-ului bolii Alzheimer, așa cum sunt definite de Asociația Alzheimer (2020).



Figura 2. Continuum-ul bolii Alzheimer (adaptare după Alzheimer's disease facts and figures. 2020. Notă. BA – boala Alzheimer

### A. Boala Alzheimer preclinică

Stadiul preclinic al continuum-ului bolii Alzheimer este caracterizat de patologia beta-amiloidului, care poate fi detectată prin investigații neuroimagistice și analiza biomarkerilor din lichidul cefalorahidian (LCR) la persoanele fără deficite cognitive (Jack, Bennett, Blennow, et al., 2018). În studiile longitudinale, acumularea de beta-amiloid în creier la persoanele fără deficit cognitiv a fost legată de un risc mai mare de progresie la tulburarea cognitivă ușoară și demență (Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, et al., 2013; Insel et al., 2018).

Rămâne neclar totuși dacă există un prag specific sau o combinație specifică de anomalii ale biomarkerilor (beta-amiloid și proteina tau) care pot prezice cel mai bine apariția simptomelor clinice. Declinul cognitiv va apărea probabil numai atunci când acumularea de beta-amiloid este însoțită de alte modificări, cum ar fi disfuncția sinaptică și/sau pierderea neuronală (van Rossum, et al., 2012; Ossenkoppele, et al., 2016).

### B. Tulburarea cognitivă ușoară (Mild Cognitive Impairment - MCI)

În plus față de prezența biomarkerilor din lichidul cefalorahidian, pacienții cu tulburare cognitivă ușoară, prezintă deficite subtile de memorie și gândire. Tulburarea cognitivă ușoară se poate îmbunătăți, poate rămâne stabilă sau progresa la boala Alzheimer sau în alte tipuri de demențe. În studiile observaționale derulate pe durata a cinci ani, asupra pacienților cu tulburare cognitivă ușoară, 32% până la 38% au progresat la demență (Ward et al., 2013; Mitchell și Shiri-Feshki, 2009).

Academia Americană de Neurologie recomandă evaluarea pacienților, atunci când aceștia sau un membru al familiei lor au îngrijorări cu privire la un posibil declin cognitiv (Petersen, Lopez, Armstrong, et al., 2018).

Diagnosticul precoce poate îmbunătăți furnizarea de asistență medicală, de asemenea monitorizarea pacienților cu tulburare cognitivă ușoară este importantă pentru stadializarea progresiei declinului cognitiv (Foster, Bondi, Das, et al., 2019).

### C. Tulburarea neurocognitivă majoră secundară bolii Alzheimer

Sub-stadiile clinice ale bolii Alzheimer sunt: ușor, moderat și sever.

În sub-stadiul **ușor**, majoritatea pacienților sunt capabili să funcționeze independent, dar pot necesita ajutor. Acești pacienți pot încă să conducă automobilul și să lucreze.

În sub-stadiul **moderat**, pacienții pot avea dificultăți de comunicare și de efectuare a activităților zilnice (îmbrăcare, igiena zilnică). Aceștia pot prezenta modificări comportamentale și tulburări de dispoziție.

În sub-stadiul **sever**, pacienții au nevoie de asistență în activitățile zilnice. Durata media de supraviețuire a persoanelor, diagnosticate cu boală Alzheimer, în vârstă de 65 de ani sau mai mult, este de patru până la opt ani, dar aceasta poate ajunge și până la 20 de ani (Alzheimer's Association, 2020).

Studiile cu privire la conceptul de *continuum* al bolii sunt din ce în ce mai multe, dar integrarea acestuia în practica clinică, nu este încă clar definită și cercetată.

Pe parcursul acestui continuum unele persoane vor sesiza modificările subtile ale funcției cognitive înainte ca acestea să devină detectabile la testele disponibile în prezent (Donohue et al., 2014; Jessen et al., 2014).

Traectoriile cognitive variază semnificativ în rândul indivizilor pe măsură ce îmbătrânesc, variind de la stadiu cognitiv normal până la afectare progresivă care duce la demență. Definirea funcției cognitive normale la adulții în vârstă este surprinzător de complicată din cauza variabilității modului de măsurare și a diferențelor individuale (Park et al., 2002).

Figura 3 ilustrează declinul funcției cognitive odată cu înaintarea în vârstă, în stadiul preclinic, tulburării cognitive ușoare (MCI) și demenței (Sperling et al., 2011).

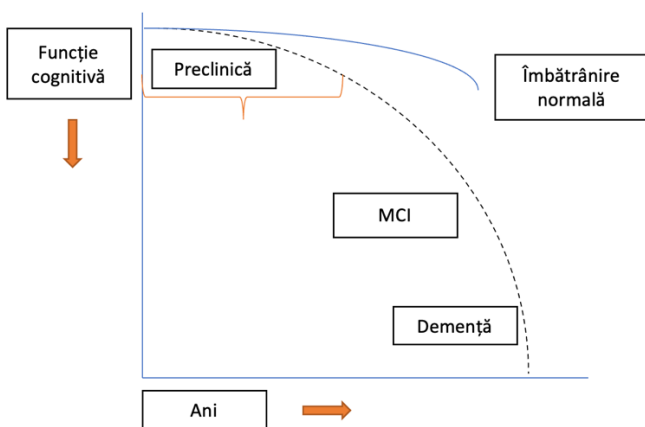


Figura 1 Funcția cognitivă în continuumul bolii Alzheimer (Sperling et al., 2011).

În ultimii ani, s-a pus accentul pe dezvoltarea instrumentelor de screening, a unor baterii de evaluare cognitivă, care să cuprindă teste/scale cognitive cu o fidelitate cât mai mare, capabile

să detecteze deficiențele cognitive și funcționale subtile din stadiile preclinice. Instrumente care pot detecta modificările mici ale funcției cognitive, în scopul monitorizării progresiei bolii de-a lungul continuumului.

Este important să înțelegem care pacienți ar putea prezenta cel mai mare risc de progresie spre demență, în special având în vedere că este probabil ca tratamentele preventive sau paliative, incluzând atât terapiile existente, cât și cele emergente, să fie cu atât mai eficiente cu cât sunt aplicate mai devreme, înainte de apariția atrofiei cerebrale multisistemice (Crocco et al., 2018).

Mai mulți factori influențează apariția și progresia tulburărilor cognitive, și anume factori demografici, genetici, cardiovasculari și psihosociali (Apóstolo et al., 2016). Factorii legați de stilul de viață, dieta sănătoasă, exercițiile fizice și antrenamentul cognitiv influențează rezerva cognitivă și debutul declinului cognitiv. Rezerva cognitivă (RC) este capacitatea individului de a susține funcția cognitivă în ciuda modificărilor cerebrale legate de vârstă sau de boală (Stern, 2002, 2009; Rentz et al. 2010) și este maleabilă până la vârsta înaintată (Lenihan et al., 2016).

O înțelegere mai profundă a acestor factori este crucială pentru crearea și activarea mecanismelor de prevenire și tratare a tulburării cognitive ușoare și de reducere a prevalenței formelor sale mai evoluate.



## CAPITOLUL II OBIECTIVELE ȘI METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Plecând de la modelul funcției cognitive în continuum-ul bolii Alzheimer al lui Sperling (Sperling et al., 2011) și ghidurile Institutului Național pentru Îmbătrânire și Asociația Alzheimer (Alzheimer Association, 2020) de stadializare a bolii, propunem un model ipotetic al factorilor care influențează evoluția funcției cognitive în continuumul bolii Alzheimer.

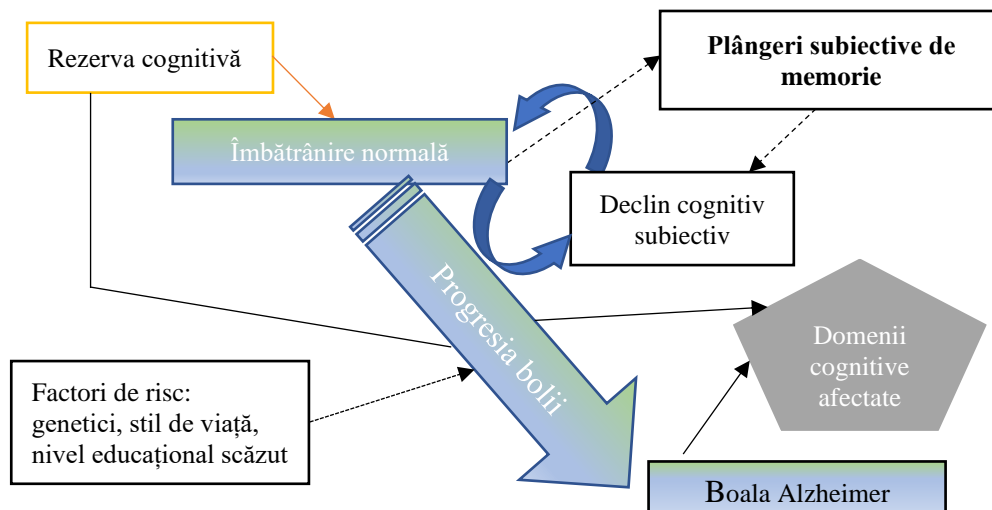


Figura 4. Model ipotetic de urmărire a progresiei declinului cognitiv

Acest model este aplicabil deoarece insistă pe:

- ipoteza rezervei cognitive care sugerează că oamenii își pot crește nivelul de reziliență în fața patologiei bolii (Stern et al., 2012).
- faptul că rezerva cognitivă oferă o explicație pentru diferențele individuale în deficiențele cognitive măsurate, în ciuda unor grade similare de neuropatologie (Stern et al., 2012).
- importanța declinului cognitiv subiectiv în cercetare, în studiile clinice individuale și în estimarea grupurilor de persoane cu risc crescut de dezvoltare a demenței.

Elementele componente ale modelului care a stat la baza formulării obiectivelor și a ipotezelor cercetării de față sunt:

**A. Rezerva cognitivă.** Experiențele de viață, educația, nivelul de realizare profesională și rețelele sociale dinamice pot modifica funcția cognitivă prin rezerva cognitivă (Stern, 2002).

Importanța rezervei cognitive în modul nostru ipotetic rezidă în următoarele:

H1. indivizii cu rezervă cognitivă mai mare pot avea mai multe resurse disponibile cu care să confrunte în timp declinul cognitiv, rezultând un posibil rol frenator al RC în traiectoria declinului cognitiv

H2. o rezervă cognitivă crescută indică un potențial de mascare a simptomelor precoce de tulburare cognitivă

Indicatorii tipici ai rezervei cognitive includ nivelul de educație, nivelul profesional, dar și măsuri indirecte, cum ar fi stilul de viață și activitățile sociale. Educația este cel mai utilizat parametru în studiile despre rezerva cognitivă (Nucci et al., 2012). Nivelul scăzut de studii este un factor de risc bine stabilit pentru demență (Maccora et al. 2020).

### **B. Declinul cognitiv subiectiv (DCS)**

Prezența sau absența declinului cognitiv subiectiv nu poate determina cu certitudine dacă cineva pe parcursul procesului de îmbătrânire va continua sau nu să dezvolte o tulburare neurocognitivă, dar poate servi ca un bun punct de plecare pentru diagnosticul diferențial dintre îmbătrânirea normală și tulburarea cognitivă ușoară.

Potențialele explicații alternative pentru percepția subiectivă a plângerilor de memorie în declinul cognitiv subiectiv la indivizii cognitiv sănătoși cuprind simptome sub-clinice ale tulburărilor afective, trăsături de personalitate, factori de stil de viață sau boli sistemice.

Persoanele cu declin cognitiv subiectiv pot fi mai introspective și mai sensibile la schimbările percepute ale propriului status mental.

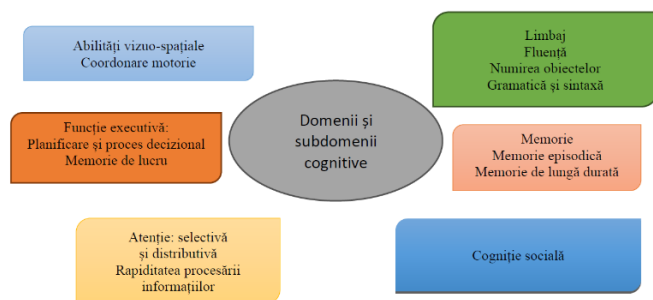
Atât rezerva cognitivă, cât și declinul cognitiv subiectiv sunt strâns legate de riscul de evoluție la demență. Rezerva cognitivă a atenuat declinul cognitiv subiectiv asociat riscului de dezvoltare a demenței (Jia et al., 2021).

### **C. Domeniile cognitive afectate de declinul cognitiv**

Demența datorată bolii Alzheimer este precedată de aproximativ cinci până la șase ani de declin accelerat al funcțiilor cognitive multiple (Wilson et al., 2011).

Prezentarea clinică a demenței variază foarte mult de la individ la individ, iar deficiturile cognitive pe care le provoacă se pot prezenta ca pierderi de memorie, tulburări de limbaj, agnozie (incapacitatea de a recunoaște obiectele), apraxie (incapacitatea de a efectua sarcini învățate anterior) și afectarea funcției executive (raționament, judecată și planificare). Aceste deficite reprezintă markerii cognitivi ai prezenței sau progresiei bolii.

O parte dintre aceste domenii le prezentăm în figura 6.



*Figura 6. Domenii cognitive afectate în progresia bolii Alzheimer*

În conformitate cu modelul propus de noi, considerăm că:

- a. evoluția funcției cognitive este neliniară în timp
- b. traiectoria fiecărui individ urmată în continuumul bolii Alzheimer este influențată de rezerva cognitivă

Ca urmare a caracterului neliniar, prognoza evoluției funcției cognitive este puternic dependentă de stabilirea cât mai precisă a statusului cognitiv din stadiul preclinic și de rezerva cognitivă.

Pentru atingerea scopului cercetarea a avut următoarele **obiective generale**:

- 1. Evaluarea rezervei cognitive la persoanele vârstnice cu îmbătrânire normală**
- 2. Evaluarea relației dintre declinul cognitiv subiectiv și performanța cognitivă**
- 3. Construirea unei baterii de probe cognitive care poate surprinde în mod dinamic progresia bolii**
- 4. Dezvoltarea unei strategii de intervenție care are ca scop ameliorarea deficitelor cognitive, maximizarea independenței funcționale și o posibilă încetinire a progresiei bolii.**

## CAPITOLUL III. CERCETARE ORIGINALĂ

### 3.1 Studiul 1. Evaluarea rezervei cognitive la persoanele vârstnice cu îmbătrânire normală

#### Introducere

Conceptul de rezervă cognitivă ține seama de diferențele individuale a sensibilității modificărilor cerebrale legate de vârstă sau patologiei cerebrale din boala Alzheimer. Există dovezi că unii oameni pot tolera mai multe dintre aceste schimbări decât alții și își mențin totuși funcția cognitivă intactă. Studiile epidemiologice sugerează că experiențele de pe parcursul vieții, inclusiv educația, ocupația, dar și activitățile de petrecere a timpului liber, pot crește această rezervă.

Stern et al. (2019) a utilizat termenul de „reziliență cognitivă” ca o combinație dintre rezerva cerebrală și rezerva cognitivă. Reziliența cognitivă ajută la combaterea îmbătrânirii și atenuează impactul simptomelor datorate neurodegenerării (Stern et al., 2019).

Metodă

#### Instrumente

În acest studiu a fost folosit chestionarul ”**Indexul rezervei cognitive**” CRI-q pentru a evalua rezerva cognitivă, utilizat în cele mai multe studii de cercetare, Evaluarea Minimală a Stării cognitive-2 (MMSE-2) și Evaluarea cognitivă – Montreal Cognitiv Assessment (MoCA), ca teste de eficiență cognitivă.

**A. Chestionarul CRI-q** include unele date demografice (data și locul nașterii, sexul, locul de reședință, naționalitatea, starea civilă) și 20 de itemi grupați în trei secțiuni: educație, activitate profesională și timp liber, fiecare dintre acestea creând un subscor.

Varianta finală adaptată limbii române (R-IRCq) a fost administrată unui subeșantion de 10 persoane pentru verificarea gradului de înțelegere a textului. Rezultatele obținute au sugerat că persoanele au avut o înțelegere fluentă a fiecărui element.

Fidelitatea test-retest a fost analizată prin coeficientul de corelație intra-clasă (ICC), care a fost calculat prin corelația dintre prima și a doua completare a chestionarului R-IRCq. Nivelul de semnificație statistică a fost considerat la  $p < 0.05$ . Coeficientul alfa Cronbach al R-IRCq a fost 0.78, iar stabilitatea în timp a rezultatelor, evaluată prin corelațiile test-retest pe un lot de 40 de subiecți, a fost 0.87.

**B. MMSE-2 (Evaluarea Minimală a Stării Cognitive-2)** - MMSE-2® este un examen clinic standardizat de evaluare a deteriorării cognitive. Itemii examenului sunt de forma unor activități care solicită în principal folosirea memoriei, după cum urmează: Înregistrare și Reamintire, Orientare în timp și spațiu, Atenție și calcul, Denumire, Repetiție, Înțelegere, Citire, Scriere, Desenare (<https://testcentral.ro/test/mini-mental-state-examination-2nd-edition>).

**C. Evaluarea cognitivă - Montreal Assessment (MoCA)** - a fost validat ca un instrument extrem de sensibil pentru detectarea precoce a tulburării cognitive ușoare (MCI) în 2000. MoCA a fost ulterior adoptat în mediile clinice din întreaga lume și este utilizat pe scară largă ca scară în cercetarea academică și non-academică. Sensibilitatea MoCA pentru detectarea MCI este de 90%, comparativ cu 18% pentru MMSE (Nasreddine et al., 2005). MoCA evaluează cu acuratețe și rapid: memoria de scurtă durată, abilitățile vizuale spațiale, funcțiile executive, atenția, concentrarea și memoria de lucru, limbajul, orientarea temporo-spațială. Fidelitatea test-retest (pacienți testați la 35 de zile distanță) a fost semnificativă, cu un coeficient de corelație intraclasă de 0.92. De asemenea, s-a constatat o consistență internă semnificativă (alfa Cronbach 0.83).

**D. Scala de evaluare clinică a demenței (CDR: Clinical Dementia Rating)**

Distinge cinci stadii de severitate a bolii: CDR = 0: Subiect sănătos, CDR = 0,5: Demență incertă, CDR = 1: Demență ușoară, CDR = 2: Demență moderată, CDR = 3: Demență severă.

Informațiile sunt obținute printr-un interviu semistructurat cu pacientul și un aparținător. Sunt evaluate șase arii: memoria; orientarea; judecata și rezolvarea de probleme; comportamentul social; comportamentul socioprofesional și îngrijirea personală (<https://monitorulpsihologiei.com/scala-de-evaluare-clinica-a-dementei-cdr-clinical-dementia-rating/>).

### **Participanți**

Din 146 de participanți, 105 au fost femei (72%), 41 bărbați (28%), cu vârste cuprinse între 60-96 ani (M = 74.61, AS = 7.12) și cu studii primare până la postuniversitare (M = 3.08, AS = 1.54)

### **Procedură**

Toți participanții recrutați pentru studiu au primit următoarea baterie de teste:

- Evaluarea minimală a Stării Cognitive – MMSE-2;
- Evaluarea cognitivă Montreal Cognitive Assessment - MoCA
- Chestionarul privind indicele de rezervă cognitivă în limba română– R-IRC-q;
- Scala de evaluare clinică a demenței – CDR (aplicată de medicul psihiatru)
- Interviul semistructurat (efectuat de medicul neurolog): pentru a examina și exclude următoarele patologii cu posibil impact negativ asupra cogniției: boli neurodegenerative cunoscute, altele decât demența, sindroamele psihiatrice, neurologice și cronice, tulburări sistemice care nu sunt compensate prin tratament farmacologic, accidente vasculare cerebrale, leziuni cerebrale și traume craniene.

Fiecare testare a durat aproximativ 90 de minute, cu pauze oferite la cererea participanților. Toți participanții au semnat un formular de consimțământ prin care își declară participarea voluntară la cercetare.

Scala de evaluare clinică a demenței (CDR) a fost utilizată pentru a face distincția între participanții sănătoși, fără dovezi de deficiență cognitivă (CDR = 0) și cei cu tulburare cognitivă ușoară (CDR = 0,5) sau boală Alzheimer (CDR = 1)

A fost preferată utilizarea acestei măsuri ca și criteriu de clasificare, deoarece scorurile MMSE - 2 și MoCA au fost utilizate în modelul statistic ca variabile de rezultat.

### **Analiza datelor**

Studiul implică utilizarea unui pachet bazat pe statistici descriptive, inferențiale și corelaționale. În acest sens s-a apelat la utilizarea unor pachete statistice specializate: JASP 0.16.2 și IBM SPSS 21. Pentru a analiza datele și a verifica ipoteza acestui studiu am efectuat următoarele proceduri statistice: analiza corelațională, analiza de regresie și analiză de mediere. Condiția de normalitate a datelor a fost verificată prin analiza grafică a histogramelor și calculul indicatorilor de asimetrie și boltire. Conformitatea acestora a fost verificată în comparație cu valorile prevăzute în literatura de specialitate (Brown și Green, 2006; Blanca et al., 2013).

### **Rezultate**

Scorurile totale obținute la chestionarul R-IRC-q au variat între 67 (rezervă cognitivă scăzută) și 161 (rezervă cognitivă ridicată). Cele mai mici scoruri au fost obținute la subscorul de timp liber, chiar și la persoanele al căror scor compozit a indicat o rezervă cognitivă ridicată.

Mediile și abaterile standard ale scorurilor chestionarului R-IRCq (M=105.96, AS=21.03) și testelor neuropsihologice din eșantionul nostru: MMSE-2 (M=27.85, AS=1.87), MoCA (M=24.36, AS=2.21)

Toate corelațiile dintre predictorii și cele două măsuri de eficiență cognitivă au fost semnificative cu  $p < .001$ .

S-au pus în evidență la nivelul eșantionului corelații semnificative între predictorii: atât scorul R-IRCq total, cât și nivelul studiilor sunt negativ corelate cu vârsta. Semnificativă ( $p < .001$ ) a fost covarianța dintre vârstă și nivelul studiilor, ceea ce poate fi pus pe seama condițiilor socio-istorice specifice ale României (creșterea nivelului general de educație pe perioada de viață a participanților la studiu și caracteristicile specifice de viață de zi cu zi ale vârstei a treia). Acest aspect a fost observat și de Nucci et al. (2012), în momentul construirii și validării chestionarului. Majoritatea italienilor în vârstă nu au avut mai mult de cinci ani de studii, din motive sociale și/sau istorice.

Și acest studiu a confirmat corelația semnificativă pozitivă între scorul R-IRCq total și nivelul de educație ( $r = .75$ ,  $p < .001$ ).

De asemenea, semnificativă a fost corelația dintre scorurile MMSE și MoCA ( $r = .72$ ,  $p < .001$ ).

Așa cum era de așteptat, declinul cognitiv cu vârsta este evidențiat în mai mare măsura de scorul MoCA ( $r = -.46$ ,  $p < .001$ ), decât de scorul MMSE-2 ( $r = -.20$ ,  $p = 0.013$ ).

Am efectuat mai multe analize de regresie liniară pentru a analiza efectele predictorilor: vârstă, nivel studii, rezervă cognitivă asupra măsurilor de eficiență cognitivă.

Prima analiză de regresie liniară a investigat corelația dintre vârstă și variabilele dependente, reprezentate de cele două măsuri de eficiență cognitivă (MMSE-2 și MoCA).

1. în relație cu MMSE-2, ecuația regresiei a fost semnificativă ( $R^2$  ajustat = 0.035,  $F(1,144) = 6.31$ ,  $B = -0.78$ ,  $\beta = -0.20$ ,  $t = -2.512$ ,  $p < 0.05$ )

2. în relație cu MoCA, ecuația regresiei a fost semnificativă ( $R^2$  ajustat = 0.21,  $F(1,144) = 39.83$ ,  $B = -1.49$ ,  $\beta = -0.46$ ,  $t = -6.311$ ,  $p < .001$ )

În a doua analiză de regresie a fost evaluată semnificația predictivă a nivelului studiilor asupra aceluiași măsuri a eficienței cognitive.

1. în relație cu MMSE-2, ecuația regresiei a fost semnificativă ( $R^2$  ajustat = 0.094,  $F(1,144) = 15.98$ ,  $B = 0.38$ ,  $\beta = 0.31$ ,  $t = 3.999$ ,  $p < .001$ )

2. în relație cu MoCA, ecuația regresiei a fost semnificativă ( $R^2$  ajustat = 0.30,  $F(1,144) = 63.97$ ,  $B = 0.79$ ,  $\beta = 0.55$ ,  $t = 7.999$ ,  $p < .001$ )

În a treia analiză de regresie a fost evaluat caracterul predictiv al scorului total R-IRCq total asupra aceluiași variabile.

1. în relație cu MMSE-2, ecuația regresiei a fost semnificativă ( $R^2$  ajustat = 0.073,  $F(1,144) = 12.37$ ,  $B = 0.025$ ,  $\beta = 0.28$ ,  $t = 3.518$ ,  $p < .001$ )

2. în relație cu MoCA, ecuația regresiei a fost semnificativă ( $R^2$  ajustat = 0.24,  $F(1,144) = 47.75$ ,  $B = 0.053$ ,  $\beta = 0.49$ ,  $t = 6.911$ ,  $p < .001$ )

Se observă că cel mai semnificativ predictor al scorurilor MMSE-2 și MoCA este nivelul studiilor.

A patra analiză de regresie, a evaluat caracterul predictiv combinat al predictorilor (vârsta și scor total R-IRCq) asociați cu variabila dependentă (scorurile MoCA), ecuația regresiei a fost semnificativă. Cei doi predictorii acoperă **32%** din varianța MoCA – model unu, rezervă cognitivă ( $R^2$  ajustat = 0.24,  $F(2,143) = 47.75$ ,  $B = 0.039$ ,  $\beta = 0.36$ ,  $t = 4.874$ ,  $p < .001$ ) și model doi, vârstă ( $R^2$  ajustat = 0.31,  $F(2,143) = 34.94$ ,  $B = -0.097$ ,  $\beta = -0.31$ ,  $t = -4.107$ ,  $p < .001$ ).

A cincea analiză de regresie, a evaluat caracterul predictiv combinat al predictorilor (vârsta și nivelul studiilor) asociați cu variabila dependentă (scorurile MoCA), ecuația regresiei a fost semnificativă. Cei doi predictorii acoperă **36%** din varianța MoCA ( $R^2$  ajustat = 0.36,  $F(2,143) =$

42,05,  $p < .001$ ), vârstă ( $B = - 0.08$ ,  $\beta = - 0,27$ ,  $t = - 3.77$ ) și nivel studii ( $B = 0.62$ ,  $\beta = 0,43$ ,  $t = 5.90$ ).

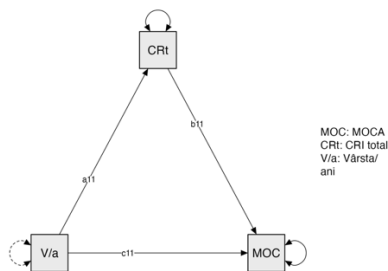
Am efectuat două analize de mediere: având rezerva cognitivă ca mediator al efectului vârstei asupra performanței cognitive MoCA și nivelul studiilor ca mediator al efectului vârstei asupra performanței cognitive (scorurile MoCA).

Rezultatele analizei (vezi tabel 2 și 3) au arătat că a existat un efect total al vârstei asupra scorului MoCA. Acesta a fost semnificativ statistic. Atât nivelul studiilor cât și indicele R-IRCq total mediază parțial efectul vârstei asupra performanței cognitive (MoCA). În figura 7 și 8 este prezentat modelul analizei de mediere în cele două cazuri.

**Tabel 2.** Analiza de mediere: efecte directe, indirecte și totale Vârstă-IRC-MoCA

	$\beta$	z	p	IC 95% pentru $\beta$
Efectul direct				
Vârstă - MoCA	- 0.044	- 4.15	< .001	-0.06, -0.02
Efectul Indirect				
Vârstă-R-IRCq-MoCA	- 0.022	- 3.70	< .001	-0.03, -0.01
Efectul total				
Vârstă - MoCA	- 0.065	- 6.33	< .001	- 0.08, 0.04

*Notă.* MoCA – Evaluarea cognitivă Montreal Assessment; R-IRCq – indicele de rezervă cognitivă; IC – interval de încredere.  $\beta$  – coeficient de regresie standardizat, z – testul Sobel (Sobel, 1982).



*Figura 7.* Model analiză de mediere vârstă – R-IRCq (CRI) – MoCA

**Tabel 3.** Analiza de mediere: efecte directe, indirecte și totale Vârstă-Nivel studii-MoCA

	$\beta$	z	p	IC 95% pentru $\beta$
Efectul direct				
Vârstă - MoCA	-0.039	- 3.81	< .001	-0.05, -0.01
Efectul Indirect				
Vârstă-nivel studii-MoCA	-0.026	- 4.15	< .001	-0.03, -0.01
Efectul total				
Vârstă - MoCA	-0.065	- 6.35	< .001	- 0.08, 0.04

*Notă.* MoCA – Evaluarea cognitivă Montreal Assessment; IC – interval de încredere,  $\beta$  – coeficient de regresie standardizat, z – testul Sobel (Sobel, 1982).

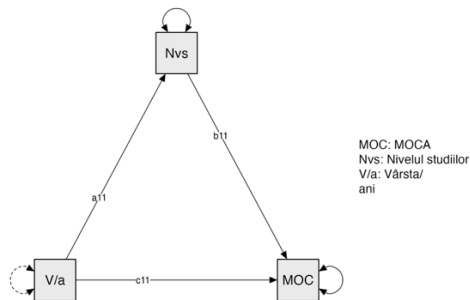


Figura 8. Model analiză de mediere vârstă – nivel studii – MoCA

Efectul de mediere al nivelului studiilor este cauzat de corelația cu vârsta, determinată istoric, menționată anterior.

A fost analizat un studiu de caz explică ipoteza conform căreia o rezerva cognitivă crescută indică un potențial de mascare a simptomelor precoce de tulburare cognitivă. Femeie, 87 ani, studii superioare, rezerva cognitivă mare (R-IRCq -130), rezultate la evaluarea cognitivă simplă MMSE-2 = 25/30, episod depresiv în antecedente. La evaluarea neuropsihologică extinsă MoCA - 23/30; Trail-A – 43 sec, cu 3 greșeli; Trail-B – 170 sec, cu 5 greșeli; Figura Benson copiere – 10, memorie – 8; Fluență verbală fonemică lit L – 4 cuvinte. Scorurile deși mai scăzute în comparație cu cele de la evaluarea inițială, sunt considerate încă la limita vârstei, compatibile dispoziției depresive, dar i s-a pus diagnosticul de tulburare cognitivă ușoară în observație.

Rezultatul RMN-ului cerebral a sugerat o reducere semnificativă a volumului cortical și, a regiunilor nucleocapsulare, subinsulare și talamice. Acest rezultat este compatibil cu cel al unei persoane diagnosticate cu demență moderată până la avansată.

### Discuții și concluzii

Rezultatul principal al acestui studiu, a fost acela că eficiența cognitivă a fost prezisă de vârstă, nivelul studiilor și scorul R-IRCq total. A fost confirmată corelația inversă între vârstă și eficiența cognitivă: cu cât vârsta participanților este mai mare, cu atât eficiența cognitivă este mai mică, corelație mai semnificativă atunci când eficiența cognitivă este măsurată utilizând MoCA.

S-a confirmat o corelație semnificativă între nivelul studiilor și măsurile de eficiență cognitivă. Atât nivelul studiilor cât și indicele total al rezervei cognitive (R-IRCq) sunt predictorii semnificativi ai măsurilor de eficiență cognitivă. Vârsta și indicele total al rezervei cognitive (R-IRCq) acoperă 32% din varianța MoCA. Vârsta și nivelul studiilor acoperă 36% din varianța MoCA. Atât nivelul studiilor cât și indicele R-IRCq total mediază parțial efectul vârstei asupra performanței cognitive (MoCA).

Evaluarea rezervei cognitive la persoanele în vârstă ar putea fi o măsură suplimentară utilă de integrare în protocoalele existente de evaluare neuropsihologică a declinului cognitiv (Buzdugan, 2022, în curs de publicare).

Rezultatele acestui studiu sunt în concordanță cu alte date din literatura de specialitate și studiul de analiză a rezervei cognitive și atrofie cerebrală la pacienții cu tulburări neurodegenerative, Moglan, Boscaiu și Tudose (2021). Aceștia au observat că rezerva cognitivă a acționat ca un moderator al relației dintre modificările cerebrale și profilul clinic al patologiei neurodegenerative (Rada și Marinescu, 2021).



### 3.2. Studiul 2. Evaluarea relației dintre declinul cognitiv subiectiv și performanța cognitivă

Majoritatea persoanelor observă unele modificări cognitive, care apar odată cu înaintarea în vârstă. Între 50% și 80% dintre persoanele cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani cu scoruri în limitele normale la testele cognitive, raportează o formă de declin perceput al funcționării cognitive atunci când sunt întrebate (Jessen et al., 2010).

Conceptul de declin cognitiv subiectiv ar putea schimba diagnosticul și tratamentul inefficient din stadiul târziu al bolii Alzheimer într-o strategie profilactică mai eficientă. Starea emoțională ar putea afecta diagnosticul de declin cognitiv subiectiv.

În acest context, presupunem că (H0) **percepția subiectivă asupra simptomelor cognitive duce la supra-raportarea problemelor cognitive.**

Pentru verificarea acestei ipoteze am derulat următorii pași:

1. Evaluarea contribuției diferiților factori legați de plângerile subiective de memorie la persoanele cu declin cognitiv subiectiv.

2. Corelația dintre nivelul plângerilor subiective de memorie și performanța la probe cognitive.

Metodă

#### Instrumente

A. Chestionarul *plângerilor subiective de memorie (CPSM)* – (*Subjective memory complaints questionnaire, SMCQ*)

Chestionarul SMCQ este alcătuit din 14 itemi care reflectă diferite aspecte ale plângerilor subiective de memorie, inclusiv metacogniția amintirilor generale și specifice. Patru itemi au fost concepuți pentru a evalua memoria la nivel global și zece pentru a evalua funcția memoriei în activitățile de zi cu zi. Pentru a spori fidelitatea fiecărui item, răspunsurile au fost limitate la, DA sau Nu.

Exemplu de item din chestionarul CPSM validat și adaptat în limba română.

„Considerați că aveți probleme cu memoria dvs.?”

„Considerați că memoria dvs. este mai scăzută decât cea a altor persoane de aceeași vârstă?”

„Aveți dificultăți în a vă aminti o conversație pe care ați avut-o în urmă cu câteva zile?”

B. *Chestionar pentru evaluarea memoriei prospective și retrospective – PRMQ*

Chestionarul PRMQ este alcătuit din 16 itemi (Smith et al. 2000), a fost dezvoltat pentru a oferi o scală de auto-raportare a memoriei prospective și retrospective din viața de zi cu zi. Opt itemi vizează memoria prospectivă și ceilalți opt memoria retrospectivă.

Exemplu de item din chestionarul PRMQ (memorie prospectivă, de scurtă durată):

„Vi se întâmplă să vă propuneți să faceți ceva în următoarele minute iar apoi să uitați?”

(<https://www.ed.ac.uk/files/atoms/files/prmq-romanian.pdf>)

Exemplu de item din chestionarul PRMQ (memorie retrospectivă, de lungă durată):

„Vi se întâmplă să nu mai recunoașteți un loc în care ați mai fost?”

(<https://www.ed.ac.uk/files/atoms/files/prmq-romanian.pdf>)

C. *BDI-II - Inventarul de Depresie Beck* – ediția a doua (BDI - II) (*Beck Depression Inventory- Second Edition*).

D. *DASS-21R* – Scalele de depresie, anxietate și stres.

F. *Testul de Trasee A și B* - Testul Trasee este un test neuropsihologic de atenție vizuală. Poate oferi informații despre viteza de căutare vizuală, viteza de procesare, flexibilitatea mentală, precum și funcția executivă.

G. Testul de fluență verbală categorială – Animale – pacientul trebuie să genereze, într-un minut, cât mai multe cuvinte din grupul semantic – animale.

### Participanți

Criteriile de includere pentru acest studiu sunt: plângeri subiective de memorie și nivel cognitiv normal și vârstă  $\geq 45$  de ani.

Criteriile de excludere sunt tulburare cognitivă ușoară, demență, tulburări psihice majore (adică depresie actuală, tulburări de personalitate, schizofrenie), boli neurologice cunoscute cauzând tulburări de memorie (adică, boala Parkinson, epilepsie), HIV, abuz de alcool sau alte substanțe.

120 de participanți au avut între 45–78 ani, iar 56 au fost de sex feminin. Participanții au avut, în medie,  $12 \pm 4$  ani de educație, iar 72 au avut antecedente familiale de demență.

### Procedură

Toți participanții au primit o evaluare neuropsihologică cu MMSE-2, chestionarele pentru declinul cognitiv subiectiv, Inventarul de depresie Beck (BDI-II) și DASS-21 R, ca parte a investigației de bază, și o evaluare neuropsihologică suplimentară (timpul mediu între evaluări 40 zile) care a vizat următoarele domenii cognitive: limbaj, atenție, funcții executive și abilități vizuo-spațiale.

### Analiza datelor

Studiul implică utilizarea unui pachet bazat pe statistici descriptive, inferențiale și corelaționale. În acest sens s-a apelat la utilizarea unor pachete statistice specializate: JASP 0.16.2 și IBM SPSS 21. Pentru a analiza datele și a verifica ipoteza cercetării am efectuat următoarele proceduri statistice: analiza corelațională și analize de regresie. Am evaluat caracteristicile de bază ale populației studiate și am evaluat diferențele dintre categoriile de participanți, folosind teste chi-pătrate sau ANOVA, ajustate pentru vârstă și gen, după caz.

Am efectuat o analiză test-retest pentru chestionarele CPSM și PRMQ. Valoarea corelației test-retest pentru CPSM este de 0.98 și pentru PRMQ de 0.99, ambele fiind semnificative ( $p < .001$ ).

### Rezultate

Majoritatea participanților au raportat declin cognitiv, care pare substanțial mai mare decât în populația generală.

În cadrul interviurilor și în urma rezultatelor inițiale am constatat că un raport mai mare al plângerilor cognitive a fost asociat cu o calitate mai slabă a vieții, ceea ce sugerează că plângerile subiective au un efect negativ asupra sentimentului general de bunăstare. Pe de altă parte, nu putem exclude cauzalitatea inversă, deoarece o calitate mai slabă a vieții poate afecta și aprecierea subiectivă a abilităților cognitive.

S-a obținut o corelație pozitivă între cele două chestionare de plângeri subiective de memorie ( $r=.63$ ,  $p < .001$ ). Au fost asociații pozitive și între scorurile testelor de atenție și funcție executivă cu chestionarele de plângeri subiective de memorie: TMTA cu PRMQ ( $r=.23$ ,  $p < .005$ ) și CPSM ( $r=.41$ ,  $p < .005$ ); TMTB cu PRMQ ( $r=.30$ ,  $p < .001$ ) și CPSM ( $r=.58$ ,  $p < .001$ ).

Am efectuat analize de regresie liniară univariată pentru a evalua asociațiile dintre plângerile cognitive subiective și scorurile testelor neuropsihologice (tabel 4).

**Tabel 4.** Analize de regresie (PRMQ, CPSM și teste neuropsihologice)

Variabile	R <sup>2</sup>	F	df	B	$\beta$	t
		PRMQ				
MMSE-2***	0.12	16,57	1,118	- 0.07	- 0.35	- 4.07
TMTA*	0.05	6.67	1,118	0.15	0.23	2.58

TMTB***	0.09	12.24	1,118	0.86	0.30	3.49
Fluență, semantică – animale ***	0.09	11.85	1,118	- 0.10	- 0.30	- 3.44
CPSM						
MMSE-2***	0.29	50.21	1,118	- 0.20	- 0.54	- 7.08
TMTA*	0.17	24.67	1,118	0.49	0.41	4.96
TMTB***	0.34	62.38	1,118	2.94	0.58	7.89
Fluență, semantică – animale ***	0.27	43.98	1,118	- 0.32	- 0.52	- 6.63

Notă. \*\*\*  $p < .001$ , \*  $p < 0.05$

Scorurile testelor cognitive prezic la un nivel semnificativ plângerile subiective de memorie, dar mai ales în cazul scorului chestionarului CPSM.

În eșantionul nostru 44% au prezentat simptome de anxietate și 38% simptome depresive. Procentele simptomelor asociate cu plângeri subiective de memorie sunt prezentate în tablele 5 și 6.

**Tabel 5.** Procentul simptomelor de anxietate în eșantion și pe scalele de plângeri subiective de memorie

Procent cu anxietate moderată în eșantion	Procent cu anxietate moderată în sub-eșantion, scor prag PRMQ	Procent cu anxietate moderată în sub-eșantion, scor prag CPSM
44%	54%	45%

Procentul persoanelor cu anxietate moderată și scoruri prag la PRMQ este semnificativ mai mare de procentul din eșantion. Procentul persoanelor cu anxietate moderată și scoruri prag la CPSM nu este semnificativ mai mare de procentul din eșantion.

**Tabel 6.** Procentul simptomelor depresive în eșantion și pe scalele de plângeri subiective de memorie

Procent cu depresie ușoară în eșantion	Procent cu depresie ușoară în sub-eșantion, scor prag PRMQ	Procent cu depresie ușoară în sub-eșantion, scor prag CPSM
38%	39%	36%
Procent cu depresie moderată în eșantion	Procent cu depresie moderată în sub-eșantion, scor prag PRMQ	Procent cu depresie moderată în sub-eșantion, scor prag CPSM
13%	13.5%	7%

Procentul persoanelor cu depresie ușoară și moderată și scoruri prag la PRMQ nu diferă semnificativ de procentul din eșantion. Procentul persoanelor cu depresie ușoară și moderată și scoruri prag la CPSM este semnificativ mai mic de procentul din eșantion.

Un scor mai mare obținut la chestionarele de plângeri subiective de memorie a fost legat de prezența simptomelor afective (anxietate și depresie).

În eșantionul nostru 59% dintre participanți au avut un istoric de boală Alzheimer în familie, 3% au avut scoruri mai mari (timp mai mare de execuție a sarcinii, peste 180 de sec) la testul de Trasee B și 15% au avut scoruri sub prag (sub 15 cuvinte/minut) la testul de fluență verbală categorială (animale).

Cele cinci studii de caz analizate, susțin importanța evaluării plângerilor subiective de memorie și necesitatea integrării în practica clinică a declinului cognitiv subiectiv și a evaluărilor neuropsihologice pentru monitorizarea persoanelor cu risc de dezvoltare a bolii Alzheimer.

## **Discuții și concluzii**

S-a constatat că plângerile cognitive subiective sunt legate de prezența simptomelor afective; această constatare confirmă rezultatele unor studii anterioare (Slot et al., 2018). S-a confirmat că persoanele cu nivel ridicat de anxietate au o probabilitate mai mare de a experimenta declin cognitiv subiectiv.

59% dintre participanții cu plângeri cognitive subiective au avut un istoric de boală Alzheimer în familie. Astfel putem concluziona că anxietatea legată de istoricul familial de demență, mai degrabă decât experiența reală a declinului cognitiv prin interpretarea problemelor de memorie ca semne clinice de demență, ar putea fi un motiv pentru a se prezenta la un control de specialitate (Buzdugan, 2021).

Conceptualizarea îngrijorării legate de riscul de dezvoltare a bolii Alzheimer (Warwick și Salkovskis, 1990) este în concordanță cu modelele existente de anxietate pentru sănătate, care presupun că experiența personală cu o boală poate duce la o atenție selectivă față de simptome și, prin urmare, la o anxietate sporită în legătură cu sănătatea (Buzdugan, 2021).

Limitele acestui studiu țin de lotul mic de participanți, neintroducerea în studiu a unor chestionare de personalitate și calitate a vieții, dar și lipsa investigațiilor neuroimagistice și a statusului beta-amiloid, pentru coroborarea rezultatelor și obținerea unui diagnostic diferențial cât mai fidel.

### 3.3. Studiul 3. Construirea Bateriei de Evaluare neuropsihologică „RECOG”

Definirea funcției cognitive normale la adulții în vârstă este surprinzător de complicată din cauza variabilității modului de măsurare și diferențelor individuale. De exemplu, într-un studiu transversal pe 345 de persoane cu vârste cuprinse între 20 și 92 de ani, Park et al. (2002), au arătat că, în timp ce performanța obținută la testarea mai multor domenii cognitive - inclusiv raționamentul, memoria de lucru și viteza de procesare – scade pe parcursul vieții, crește performanța la testele de memorie semantică. Măsurarea precisă a funcției cognitive necesită o eșantionare atentă și o evaluare a factorilor care ar putea afecta cogniția.

Pe scurt, măsurarea cogniției în scopul unui studiu clinic este o problemă complexă și ar trebui adaptată la populația studiată și la obiectivele specifice ale proiectului.

Cercetarea neuropsihologică privind demența s-a axat pe evaluarea tulburării cognitive ușoare și a demenței în boala Alzheimer, deoarece este cea mai frecventă cauză de demență.

Scorurile evaluărilor longitudinale pot ajuta la stadializarea traiectoriilor cognitive, atunci când o persoană se confruntă cu declin cognitiv, deficite temporare sau își menține un nivel cognitiv stabil.

Metodă

#### Instrumente

Prin bateria de evaluare neuropsihologică **ReCOG** ne propunem să evaluăm mai multe domenii cognitive.

*A. Nivel cognitiv global.* Am folosit ca scale de evaluare a nivelului cognitiv global într-o primă etapă MMSE-2 (versiunea standard), apoi testul de screening cognitiv MoCA. Testul MoCA este mult mai dificil decât MMSE-2 (versiunea standard) și, prin urmare, este mai probabil să detectăm deficite cognitive subtile. În plus, efectele scorurilor mici și înalte sunt mai puțin frecvente la MoCA, care permite, de asemenea, o gamă mai largă de scoruri a persoanelor cu tulburare cognitivă ușoară decât MMSE-2. Pe de altă parte, MoCA poate fi folosit pentru a distinge între persoanele care se confruntă cu un declin cognitiv tipic legat de vârstă și cei care se confruntă cu tulburare cognitivă ușoară amnestică (Hemrungronj et al., 2021). Scorul total la testul MoCA este de 30 de puncte.

#### *B. Teste pentru evaluarea memoriei episodice*

Cercetările au evidențiat importanța măsurării memoriei episodice, cum ar fi învățarea listelor de cuvinte și memorarea unei povestiri, în evaluarea demenței. Astfel în bateria ReCOG am hotărât să introducem: memorarea unei povestiri din MMSE-2 varianta extinsă (este normată și validată pe populația din România); o probă de memorie non-verbală (reproducere din memorie a figurii Benson) – această probă având și componentă în proba abilităților vizuo-spațiale. În testul de Desenare din memorie figura Benson – pacientul trebuie să reproducă, după o perioadă de timp, desenul din memorie, în vederea realizării unei variante alternative (lista de memorare 10 cuvinte), am tradus și primit acordul de folosire a bateriei CERAD (Consortiu pentru înființarea un Registru al bolii Alzheimer)

#### *C. Teste pentru evaluarea limbajului (memorie semantică)*

Testele de fluență verbală: categorială și fonemică (animale, legume, literele L și F).

Fluența verbală categorială presupune că pacientul trebuie să genereze cât mai multe cuvinte din grupul semantic animale (A) și legume (L), într-un minut. Fluența verbală fonemică presupune ca pacientul să genereze într-un minut cât mai multe cuvinte care încep cu litera L și F (aceste cuvinte trebuie să fie substantive comune). Cea mai cunoscută probă de fluență verbală fonemică este cea a literelor F, A și S (FAS) (Strauss, Sherman și Spreen, 2006).

#### D. Teste pentru evaluarea abilităților vizuo-spațiale

Deficitele vizuo-spațiale apar ulterior deficitelor memoriei episodice în boala Alzheimer, dar ele pot apărea înaintea deficitului de memorie episodică în demențele atrofiei corticale posterioare și cele de corpi Lewi. Astfel apar profiluri distinctive ale performanței cognitive a persoanelor cu boala Alzheimer și alte tipuri de demență. Introducerea probei de copiere a figurii Benson ajută la o astfel de discriminare.

Testul de Reproducere prin Copiere Figura Benson – formă simplificată a testului ”Figura complexă Rey-Osterrieth”, vizează evaluarea abilităților vizuo-spațiale și constructive.

#### E. Teste pentru atenția imediată, memoria de lucru și funcții executive

Memoria cifrelor – sarcina de memorie a cifrelor are ca origine probele incluse în teste de măsurare a inteligenței precum WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children – Scala de inteligență Wechsler pentru copii) și WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale - Scala de inteligență Wechsler pentru adulți).

Redarea directă a secvenței numerice (Digit span forward, DSF) - serie de numere pe care pacientul trebuie să le repete în aceeași ordine în care a fost spusă de evaluator.

Redarea inversată a secvenței numerice (Digit span backward, DSB) - serie de numere pe care pacientul trebuie să le repete în ordine inversă de felul în care a fost spusă de evaluator.

Testul Trasee (Trail making test) varianta A și B. Testul Trasee este un test neuropsihologic de atenție vizuală. Poate oferi informații despre viteza de căutare vizuală, viteza de procesare, flexibilitatea mentală, precum și funcția executivă. Inițial a făcut parte din bateria de testare individuală a armatei (Armitage, 1946).

Fidelitatea și validitatea versiunilor originale ale testelor incluse în baterie sunt semnificative și au fost descrise în detaliu în compendii de teste neuropsihologice precum cele publicate de Lezak, Howieson și Loring (2004) și Strauss, Sherman și Spreen (2006). Utilitatea versiunilor originale ale testelor pentru detectarea precoce a bolii Alzheimer (sau MCI), urmărind progresia bolii și explorarea relației dintre deficitele cognitive specifice patologiei bolii Alzheimer a fost descrisă în diverse studii (Salmon și Bondi, 2009).

### **Participanți**

Din 233 de participanți rămași am format două grupuri (grup cu nivel cognitiv normal) NC = 201 persoane (146 femei și 55 de bărbați) și boală Alzheimer (BA) = 32 persoane. Vârsta medie a participanților a fost de 76.30 (AS = 10.17).

### **Procedură**

Toți participanții (NC și BA) și aparținătorii au participat la vizita inițială. În timpul acestor vizite, participanților li s-a administrat MMSE-2 în scop de eligibilitate, urmat de o evaluare clinică. Participanții au completat un chestionar de depresie (Inventarul de depresie Beck - BDI-II). Istoricul medical a fost revizuit în cadrul unui interviu clinic complet. Diagnosticul clinic a fost alocat de către un psihiatru/neurolog pe baza tuturor datelor colectate la vizita inițială și scorurilor obținute la CDR.

La o distanță de 30 zile participanților din grupul (normal cognitiv) NC și BA (boală Alzheimer) li s-a administrat bateria ReCOG.

### **Analiza datelor**

Studiul implică utilizarea unui pachet bazat pe statistici descriptive, inferențiale și corelaționale. În acest sens s-a apelat la utilizarea unor pachete statistice specializate: JASP 0.16.2 și IBM SPSS 21 și MEDCALC. Pentru a analiza datele și a verifica ipoteza cercetării am efectuat următoarele proceduri statistice: analiza corelațională, analize de regresie și regresie logistică.

Mai întâi am evaluat validitatea traducerilor în română și adaptate lingvistic ale testelor cognitive, în următoarele moduri:

(1) validitatea de criteriu a fost evaluată folosind analiza covarianței pentru a compara diferențele de scoruri la testele cognitive între participanții BA și NC pe niveluri de vârstă, nivel educațional și gen. Prin compararea mediilor scorurilor grupurilor NC și BA, putem concluziona că nivelul studiilor influențează scorurile obținute la testele cognitive din cadrul bateriei.

(2) validitatea de construct a fost examinată folosind corelațiile Pearson între testele cognitive selectate;

(3) validitatea diagnostică prin evaluarea punctului discriminant și caracteristicile operatorului de receptor (sensibilitate și specificitate) ale testelor cognitive atunci când diferențiază între grupurile de control cognitiv sănătoase (NC) și persoanele cu boală Alzheimer;

(4) fidelitatea test-retest nu a putut fi evaluată, datorita măsurilor de carantina din pandemie, a îmbolnăvirilor și deceselor, dar și a unor variabile noi care au apărut pe perioada carantinei, precum anxietate, depresie și izolare socială.

## Rezultate

Scorurilor brute obținute de fiecare participant pot fi transformate în scoruri z standard utilizând genul, vârsta și nivelul de educație, conform modelului de mai jos.

**Tabel 7.** Model de calcul al scorurilor Z în funcție de vârstă, gen și educație

	NC	BA
	Medie	Medie
Zscore: Gen	-,03069	,19278
Zscore: Nivelul studiilor	,03723	-,23386
Zscore(vârstă_rec)	-,01350	,08277

Multe dintre subtestele folosite sunt similare itemilor găsiți în alte instrumente de evaluare validate. Seria numărului șapte din MoCA este similară cu cea din MMSE-2, dar și cu itemii care evaluează atenția și concentrarea în Scala de Memorie Wechsler, Revizuită (WMS-R, 1987). Itemul de desenare a cubului din MoCA este similar cu cel din MMSE-2 și cu cel de copiere a figurii Benson (care este o variantă simplificată a testului "Rey Figură Complexă", 1941), similar cu itemi din Testul de Memorie Vizuală Benton (BVRT, 1974). Subtestul de fluență verbală categorială animale și legume cu itemii din WMS-III (1997) și subtestul de fluență verbală fonemică F și L cu itemii din testul FAS (Strauss, Sherman și Spreen, 2006).

Subtestele de Memorie a Cifrelor – probele originale incluse în teste de măsurare a inteligenței precum WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children – Scala de inteligență Wechsler pentru copii) și WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale - Scala de inteligență Wechsler pentru adulți), au fost recent validate ca itemi în Testul de memorie a obiectelor și cifrelor și examinarea falsificării performanței mnezice – MODEMM (Sava și Crișan, 2022).

Itemul Memorare a unei Povestiri face parte din testul MMSE-2 varianta extinsă (formularul roșu). Acesta a fost deja validat pe populația din România (Evaluarea Minimală a Statusului Cognitiv 2, Folstein et al., Munteanu, Iliescu, Livinți, 2013).

(2) validitatea de construct a fost examinată folosind corelațiile Pearson. Condiția de normalitate a datelor s-a verificat atât prin inspectarea grafică a histogramelor, cât și prin calculul indicatorilor de asimetrie (skewness) și boltire (kurtosis).

În studiul acesta au fost stabilite corelații pozitive între subteste și scala MoCA, singurele corelații negative sunt între subtestele TMTA și TMTB (Testul de Trasee A și B), așa cum era și de așteptat. Scorurile mai mari la aceste subteste indică o performanță mai slabă.

Corelațiile dintre subtestele bateriei ReCOG și MMSE-2 sunt următoarele: cu MoCA ( $r = .87$ ), cu TMTA ( $r = -.79$ ), cu TMTB ( $r = -.84$ ), cu Memorarea unei povestiri ( $r = .57$ ), cu DSF ( $r = .74$ ) și DSB ( $r = .72$ ), cu figura Benson copiere ( $r = .72$ ) și reproducere din memorie a fig. Benson ( $r = .84$ ), cu fluentă verbală categorie animale ( $r = .83$ ) și legume ( $r = .76$ ), cu fluentă verbală fonemică F ( $r = .79$ ), L ( $r = .81$ ) și fluentă verbală fonemică F&L ( $r = .80$ ). Toate corelațiile au fost semnificative la 0.01.

Pentru a estima efectele predictorilor, gen, vârstă și educație asupra scorurilor testelor cognitive am efectuat o serie de modele de analize de regresie (vezi tabelul 8).

În modelele de analiza de regresie au fost verificate și îndeplinite următoarele condiții: prin analiza grafică – normalitatea variabilelor dependente și diagnoza coliniarității prin analiza valorilor factorului de inflație a variației (VIF) în tabelul ”Coeficienți”. Toate valorile obținute sunt mai mici de 10, fiind evitată astfel multicoliniaritatea.

**Tabel 8.** Efectele predictorilor gen, vârstă și educație asupra scorurilor testelor cognitive

Scale cognitive	gen	vârstă	educație
MoCA	.03	<b>-.23</b>	<b>.35</b>
Povestire	-.04	<b>-.18</b>	<b>.56</b>
TMTA	-.09	<b>.44</b>	<b>-.36</b>
TMTB	-.01	<b>-.37</b>	<b>-.38</b>
DSF	.12	-.09	<b>.40</b>
DSB	.08	-.05	<b>.40</b>
figura Benson copiere	-.05	.09	.13
figura Benson reproducere desen din memorie	.02	<b>-.23</b>	<b>.19</b>
fluentă verbală categorială animale	-.04	<b>-.20</b>	<b>.34</b>
fluentă verbală categorială legume	<b>-.27</b>	.13	.21
fluentă verbală fonemică litera L	-.17	-.06	<b>.29</b>
fluentă verbală fonemică litera F	-.15	-.06	<b>.29</b>
fluentă verbală fonemică total L&F	-.17	-.06	<b>.30</b>

Notă. Efectele semnificative la  $p < .001$  și IC 95% sunt notate cu caractere aldine în tabel

Vârsta și educația sunt asociate statistic cu multe dintre scorurile testelor cognitive. Pentru aproape toate testele, cu excepția testelor de Trasee A și B, o creștere a vârstei este asociată cu scoruri mai mici ale testelor, adică o performanță mai slabă. Acest lucru era de așteptat pentru testele de Trasee A și B, deoarece un scor mai mare (adică, execuție mai lentă) înseamnă o performanță mai scăzută.

(3) Au fost efectuate analize de regresie logistică pentru a identifica subsetul de teste cognitive care au descris cel mai bine diferențe între cazurile NC și BA. Statistici de clasificare (sensibilitate, specificitate) și curba caracteristică de funcționare a receptorului (AUC - ROC) au fost generate pentru fiecare set de modele. Diagramele analizelor ROC sunt prezentate în figura 9. Toate scorurile testelor cognitive au fost comparate cu scorurile testului MMSE-2, acesta a fost folosit ca test standard.



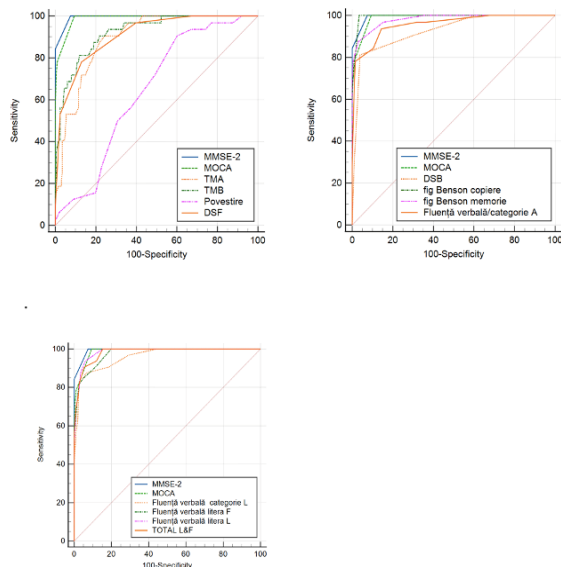


Figura 9. Graficele analizelor ROC (și comparațiile dintre probele cognitive)

Majoritatea testelor cognitive utilizate în bateria neuropsihologică au avut o sensibilitate și specificitate bună. Scorul total global MoCA a clasificat corect cazurile NC și BA cu 100% sensibilitate și 90% specificitate. Scorurile testelor de memorie au avut o sensibilitate de 92% și specificitate de 99%; scorul testelor de funcții executive, sensibilitate 81% și specificitate 96%; scorul testului de atenție, sensibilitate 90% și specificitate 75%; scorul testelor de limbaj, o sensibilitate 93% și specificitate 80%; scorul testului de abilități vizuo-spațiale, o sensibilitate 100% și specificitate 96%.

În tabelul 9 este comparată sensibilitatea diagnostică a testelor cognitive în clasificarea pacienților cu demență în comparație cu subiecții sănătoși.

**Tabel 9.** Sensibilitatea diagnostică a testelor cognitive pacienți cu demență versus pacienți sănătoși din grupul de control

	MoCA	Pov	TMTA	TMTB	DSF	DSB	FBC	FBM	FVCA	FVCL	FVLL	FVLV	FVTLV
<b>ANOVA</b>													
F	35,49	4,5	142,35	199,27	89,40	94,36	451,83	377,13	220,24	191,96	275,51	276,59	281,56
p	< .001	0,034	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001	< .001
<b>Estimarea</b>													
<b>mărimii efectului</b>													
$\eta^2$	0,52	0,013	0,25	0,34	0,23	0,24	0,65	0,58	0,43	0,44	0,51	0,52	0,52
AUC	0,98	0,64	0,89	0,92	0,90	0,92	0,96	0,98	0,92	0,95	0,96	0,97	0,98

Notă.

Pov – Povestire; TMTA – Test Trasee A; TMTB - Test Trasee B DSF – digit span înainte DSB – digit span înapoi FBC – figura Benson copiere FBM – figura Benson memorie FVCA – fluență verbală categorie animale FVCL - fluență verbală categorie legume FVLL – fluență verbală fonemică litera L FVLV - fluență verbală fonemică litera F FVTLV - fluență verbală fonemică total litera L și F AUC – aria de sub curba ROC

## **Discuții și concluzii**

Acest studiu descrie un set inițial de date colectate la un eșantion de persoane cu status cognitiv normal și un subeșantion de persoane cu boala Alzheimer.

Vor fi necesare date și analize suplimentare pe un eșantion mult mai mare, cu o mai mare stratificare a participanților pe grupe de vârstă pentru a dezvolta seturi norme pentru această baterie neuropsihologică. Testele cognitive din bateria neuropsihologică diferă de felul în care sunt influențate în funcție de vârstă. Acest lucru este în concordanță cu constatările altor studii care au studiat efectul îmbătrânirii asupra nivelului cognitiv. Rezultatele obținute sugerează, de asemenea, că educația are un efect foarte puternic asupra performanței cognitive și confirmă cercetările anterioare (Manly et al., 1999; Byrd, Sanchez și Manly, 2005).

Majoritatea testelor cognitive utilizate în bateria neuropsihologică au avut o sensibilitate și specificitate bună. Evaluarea neuropsihologică rămâne un pas esențial pentru diagnosticarea și caracterizarea pacienților cu tulburare cognitivă ușoară și boala Alzheimer. Instrumente mult mai sofisticate, care utilizează tehnologiile informatice disponibile, cum ar fi ecranele tactile și programele interactive, oferă o oportunitate interesantă de a îmbunătăți în continuare metodele noastre de evaluare. Testarea neuropsihologică computerizată poate fi folosită pentru a crea teste scurte și sensibile, în special pentru utilizarea cu subiecți cu nivel cognitiv normal și cei cu deficit cognitiv ușor. Însă dezvoltarea unor astfel de măsuri este costisitoare și necesită mai mulți specialiști și resurse, dar aceasta ar putea fi o direcție interesantă pentru extinderea viitoare a acestei cercetări.

### **3.4. Studiul 4. Dezvoltarea unei strategii de intervenție care are ca scop ameliorarea deficitelor cognitive**

O abordare majoră pentru reducerea prevalenței bolii Alzheimer este dezvoltarea strategiilor de amânare a apariției acesteia la persoanele cu risc de dezvoltare a demenței. Tulburarea cognitivă ușoară reprezintă o etapă de tranziție între îmbătrânirea normală și demență. Acest stadiu prodromal al demenței este recunoscut ca o perioadă cheie pentru posibilitatea realizării unor intervenții de stimulare a rezervei cognitive și de contracarare a agravării simptomelor cognitive (Albert et al., 2011). Eficacitatea limitată a terapiilor medicamentoase actuale în MCI a stimulat un interes tot mai mare pentru utilizarea intervenției cognitive în tulburarea cognitivă ușoară.

#### **Intervenția cognitivă**

Clare și Woods (2004) descriu trei tipuri diferite de intervenție cognitivă: antrenament cognitiv, reabilitare cognitivă și stimulare cognitivă. Antrenamentul cognitiv se referă la sarcini standard ghidate pentru a dezvolta funcția cognitivă. Reabilitarea cognitivă se concentrează pe îmbunătățirea unor domenii cognitive. În cele din urmă, stimularea cognitivă include participarea în activități cognitive, individual sau în grupuri, menite să îmbunătățească și mențină activitatea socială și cognitivă.

Stimularea cognitivă include activități precum orientarea spațială și temporală, exerciții pentru memorie, activități de petrecere a timpului liber. Aceste trei tipuri de intervenții se bazează pe intervenții unimodale (concentrarea pe un singur domeniu). Intervențiile cognitive multimodale sunt în general intervenții complexe, care cuprind activități fizice, sociale și componente psihologice.

Constatările lui Alves et al., 2014, sugerează că stimularea cognitivă poate avea efecte semnificative, chiar și în absența îmbunătățirii la nivel cognitiv sau funcțional.

Aceste tipuri de intervenții complementare sunt frecvent utilizate în mod interschimbabil, în ciuda faptului că au semnificații, obiective și consecințe diferite. Opțiunea pentru folosirea uneia dintre ele depinde de scopul intervenției și de profilul cognitiv al pacientului (Buschert et al., 2011).

#### **Metodă**

Studiul actual propune o abordare alternativă a programelor de antrenament cognitive existente. Intenția aici a fost de a oferi indivizilor tulburare cognitivă ușoară un mediu stimulativ cognitiv, folosind o serie de activități noi.

Există două linii de dovezi care susțin utilitatea stimulării cognitive în acest sens.

Prima se bazează pe conceptul de rezervă cognitivă. Ipoteza rezervei cognitive propune că experiențele pe tot parcursul vieții, inclusiv educația, complexitatea ocupației și implicarea în activități de stimulare cognitivă au ca rezultat o rezervă mai mare.

A doua se bazează pe utilitatea suportului social și familial, programul adoptând o abordare diadică care a implicat includerea unei persoane de sprijin. Această abordare diadică are avantajul de a promova interacțiunea socială, precum și de a individualiza tratamentul, adaptându-l la abilitățile neuropsihologice ale unui participant.

Cu toate că acest program a fost inițial conceput să fie derulat în format fizic, datorită pandemiei și a perioadei de carantină, a fost derulat online.

Pașii specifici pentru realizarea obiectivului general al acestui studiu, au susținut întregul demers de cercetare.

1. Crearea programului și a caietului de stimulare cognitivă (modulele unu-șase)

2. Crearea programului de kinetoterapie alături de specialistul care a implementat acest program (modulul opt)

3. Crearea modulului de creativitate prin actorie, alături de specialist (modulul nouă)

4. Alegerea jocurilor interactive și încorporarea lor în programul de stimulare, astfel încât fiecare dintre ele să fie implicat în activarea unui domeniu cognitiv (modulul șapte).

Participanții au fost eligibili dacă în urma evaluării clinice de către medicul neurolog, au primit diagnosticul de tulburare cognitivă ușoară, nu au avut tulburări de vedere și auz. 17 participanți au fost incluși în studiu, 14 femei și 3 bărbați. Vârsta medie a participanților a fost de 70.11 (AS = 13.73).

Fiecare participant a finalizat evaluări pre și post-intervenție, care au inclus teste neuropsihologice folosite în bateria de evaluare neuropsihologică ReCOG construită în studiul trei al acestei cercetări.

Intervenția a durat 10 săptămâni astfel încât în fiecare săptămână au existat patru ședințe de grup și două ședințe individuale, constând în derularea celor trei programe:

A. *Programul de stimulare cognitivă* - 30 de ședințe de stimulare cognitivă de grup (trei/săptămână). Acestea au avut o durată de 120 de minute. Ședințele individuale s-au derulat săptămânal, întâlniri de câte 40 de minute cu fiecare dintre cei 17 participanți.

Fiecare sesiune de stimulare cognitivă de grup a inclus trei părți:

(a) Exerciții de orientare în spațiu și timp: întrebări despre dată, oră și loc, folosind calendare, ceas și postere care indică locul și adresa unde se aflau participanții;

(b) Explicarea aspectului cognitiv pe care urma să fie concentrat în fiecare sesiune; cu alternative care includ: 1) „memorie” (modificări care apar odată cu îmbătrânirea, tipuri de memorie, strategii precum asocierea și clasificarea); 2) „orientare” (temporală, spațială și personală); 3) „limbaj”; 4) „praxis” (ideomotor și constructiv); 5) „calcul”; 6) „percepție”; 7) „raționament”; 8) „atenție”; 9) „funcții executive” (capacitate de planificare, asociere cu activitățile vieții cotidiene);

(c) Corectarea în grup a exercițiilor practice.

Programul a fost adaptat abilităților cognitive fiecărui participant. Participanții au lucrat cinci până la șase sarcini diferite simultan, cu sarcini noi introduse periodic, majoritatea sarcinilor au oferit mai multe niveluri de dificultate, începând cu exemple foarte simple și devenind treptat mai dificile pe măsură ce persoana progresează. În plus, au fost incluse mai multe repetări la fiecare nivel pentru a oferi participanților posibilitatea de a exersa la orice nivel dat. Decizia trecerii unui participant la următorul nivel al unei anumite sarcini a fost determinată în primul rând de evaluarea pe care o avea la sfârșitul fiecărui nivel.

B. *Programul de îmbunătățire a stilului de viață* - 10 ședințe de activități fizice de grup (o dată/săptămână) și au durat 120 de minute, iar cele săptămânale individuale de câte 40 de minute. În cadrul acestui program ne-am concentrat pe două componente: dieta mediteraneană și activitatea fizică (exercițiile fizice executate alături de kinetoterapeut).

Dieta mediteraneană încorporează diferite principii de alimentație sănătoasă care se găsesc de obicei în zonele de lângă Marea Mediteraneană: creșterea consumului de fructe, legume, nuci și cereale, înlocuirea untului cu grăsimi sănătoase, cum ar fi uleiul de măsline, limitarea consumului de carne roșie, folosirea de ierburi aromatice, mai degrabă decât sare, includerea în meniu a peștelui, cel puțin de două ori pe săptămână.

Modelul FITT al activității fizice oferă o modalitate ușoară de a construi exerciții adecvate pentru persoanele cu boala Alzheimer. FITT este folosit pentru a descrie *frecvența, intensitatea,*

*timpul* și *tipul* de exercițiu folosit. Acest model este recomandat în ghidurile Asociației Engleze de Alzheimer și de Asociația Alzheimer din America.

Prezentăm mai jos exemple ale acestor diferite tipuri de activități efectuate în grup și individual.

**Dans.** Dansul în poziție așezată. Acesta crește flexibilitatea, ajută la menținerea unui echilibru stabil și poate reduce stresul.

**Exerciții efectuate fiind așezat pe scaun.** Aceste exerciții au ca scop construirea sau menținerea forței și echilibrului muscular și sunt mai puțin solicitante decât exercițiile stând ridicați. Câteva exemple de exerciții așezate includ: defilarea, rotațiile trunchiului dintr-o parte în alta, ridicarea călcâielor și degetelor de la picioare, ridicarea brațelor spre tavan, ridicarea brațului și piciorului opus, imitarea mersului pe bicicletă, exersarea trecerii din șezut la statul în picioare

*C. Programul de stimulare a creativității prin actorie* – 10 activități de grup (o dată/săptămână) pe o durată de 150 de minute. Acestea au fost conduse de un actor și mediate de psiholog.

Programul de stimulare a creativității creat în acest studiu încorporează tehnici de improvizație (schimbarea finalului unei povești, plecând de la povești din folclorul Românesc) și de povestire a unor evenimente cheie din viața personală. Aceste tehnici pun accent pe stimularea imaginației și memoriei.

### **Analiza datelor**

Deoarece am avut o dimensiune mică a eșantionului, determinarea distribuției variabilelor a fost importantă pentru alegerea unei metode statistice adecvate. Așadar, a fost efectuat un test Shapiro-Wilk și s-a demonstrat că distribuția variabilelor s-a îndepărtat semnificativ de normalitate ( $W = 0.26$ , valoarea  $p < 0.01$ ). Pe baza acestui rezultat, a fost utilizat un test neparametric, testul Wilcoxon pentru evaluarea diferențelor pre și post intervenție, a celor două grupuri perechi (dependente). Acest test este recomandat pentru condiția îndeplinită de a avea aceeași subiecți evaluați de două ori, pre și post intervenție comparându-se date de tip scor (Howitt et al., 2010)

A fost utilizat pachetul de statistică JASP 0.16.2.

### **Rezultate**

În urma derulării strategiei de intervenției, din rezultatele obținute prin utilizarea testului Wilcoxon, se remarcă diferențe cu semnificație statistică pe testele care măsoară constructul cognitiv global MMSE-2, MoCA, testul de Trasee A și B, reproducere din memorie a Povestirii, testul de reproducere a secvenței de numere în ordine inversă (DSB) ( $z = -3.621$ ,  $p < .001$ ), testul de reproducere a secvenței de numere în aceeași ordine (DSF) ( $z = -3.296$ ,  $p < .001$ ) și testele de reproducere prin copiere și memorie a figurii Benson ( $z = -3.180$ ,  $p < .001$ ).

Am calculat indicele de mărime a efectului d-Cohen, care exprimă mărimea efectului comparațiilor, pentru a obține o mai bună înțelegere a gamei de beneficii legate de intervenție. Dimensiunile efectului și intervalele lor de încredere de 95% au fost calculate folosind scorul diferențelor (post minus pre intervenție). Pentru testele neparametrice mărimea efectului  $r$  este calculată ca  $Z$  împărțit la rădăcina pătrată a dimensiunii eșantionului. Valoarea  $r$  variază de la 0 la aproape 1. Valorile de interpretare pentru  $r$  în literatura de specialitate sunt: 0.10 -  $< 0.3$  (efect mic), 0.30 -  $< 0.5$  (efect moderat) și  $\geq 0.5$  (efect mare) (Olejnik și Algina, 2003).

O serie de analize de covarianță au fost efectuate pentru a evalua diferențele între pre- și post-intervenție. Dacă nu se menționează altfel, efectele statistice asociate cu  $p < .001$  au fost raportate ca fiind semnificative, iar efectele cu  $\eta^2$  mai mari de 0.3 (vezi tabelul 10).

**Tabel 10.** Indicii mărimii efectelor D-Cohen și  $\eta^2$ 

T0	M	T1	M	d-Cohen	$\eta^2$
MMSE-2	26.52	MMSE-2	28.88	1.77	0.45
MoCA	23.47	MoCA	25.76	2.02	0.52
Povestire	9.23	Povestire	16.11	2.12	0.54
TMTA	44.17	TMTA	34.23	1.25	0.29
TMTB	133.5	TMTB	113.0	0.75	0.13*
DSF	5.00	DSF	6.29	1.39	0.34
DSB	3.35	DSB	5.00	2.50	0.62
Fig. Benson copiere	14.70	Fig. Benson copiere	14.70	1.45	0.36
Fig. Benson reproducere din memorie	9.52	Fig. Benson reproducere din memorie	11.11	1.29	0.30
fluență verbală categorială animale	15.88	fluență verbală categorială animale	20.47	1.73	0.44
fluență verbală categorială legume	12.23	fluență verbală categorială legume	15.94	1.46	0.36
fluență verbală fonemică litera L	10.94	fluență verbală fonemică litera L	14.64	1.66	0.42
fluență verbală fonemică litera F	9.17	fluență verbală fonemică litera F	13.58	2.44	0.61

Notă.  $p < .001$ ,  $p < .05$ , T0 – mediile scorurilor pre intervenție, T1 – mediile scorurilor post intervenție, M - medie

Compararea scorurilor pre (T0) și post (T1) intervenție a arătat diferențe importante la T1 față de T0 la majoritatea testelor de evaluare cognitivă.

### Concluzii si limite

Studiul actual a relevat efecte pozitive, semnificative, ale programului de stimulare cognitivă la persoanele cu tulburare cognitivă ușoară. În general, participanții au prezentat o creștere a nivelului cognitiv post-intervenție.

Un aspect important al unui program de stimulare cognitivă de succes ține de capacitatea acestuia de a menține interesul și motivația participanților într-o asemenea măsură încât să poată fi îndeplinite cantități mari de sarcini. Studiul actual a atins un nivel ridicat de participare.

Individualizarea programului de stimulare cognitivă în funcție de fiecare domeniu cognitiv asigură succesul demersului terapeutic. Implicarea unui aparținător ar putea fi un factor important în rata mare de finalizare; interacțiunea diadică dintre participanți și persoanele de suport a facilitat cel mai probabil motivația și efortul participanților.

Folosirea tehnicilor de improvizație din teatru și povestire prin împărtășirea poveștilor despre evenimente și experiențe trăite acasă, poate oferi o modalitate pentru persoanele cu tulburare cognitivă, de a-și exprima emoțiile și de a socializa cu celelalte persoane din grup într-o manieră distractivă și suportivă.

Rezultatele statistice obținute demonstrează eficiența intervenției prin programele de stimulare cognitivă, de îmbunătățire a stilului de viață și stimulare a creativității.

Limitele acestui studiu sunt reprezentate de lipsa lotului martor și dimensiunea mică a eșantionului, ne-omogenitatea grupului și imposibilitatea de a introduce în programul de intervenție și grupul de persoane cu boală Alzheimer ușoară și moderată.

## CAPITOLUL IV. DISCUȚII GENERALE: CONCLUZII ȘI IMPLICAȚII

**Primul obiectiv al cercetării** a fost evaluarea rezervei cognitive la persoane în vârstă cu îmbătrânire normală. În literatura de specialitate ca indicatori ai RC au fost propuși: educația, coeficientul de inteligență premorbid (pQI), complexitatea ocupațională și activitatea cognitivă de-a lungul vieții și au fost folosiți pentru a estima indirect rezerva cognitivă a unui individ (Arenaza-Urquijo et al., 2015; Jones et al., 2010).

În primul studiu am analizat relația dintre educație și rezerva cognitivă înregistrată ca scor R-IRCq total dintre (indicatorul educație, complexitate ocupațională și activități sociale și de petrecere a timpului liber).

Rezultatele obținute în primul studiu au demonstrat că eficiența cognitivă a fost prezisă de vârstă (așa cum era și de așteptat), nivelul studiilor și scorul R-IRCq total. A fost confirmată o corelație inversă între vârstă și eficiența cognitivă: cu cât vârsta participanților este mai mare, cu atât eficiența cognitivă este mai mică, corelație mai semnificativă atunci când eficiența cognitivă este măsurată utilizând testul de evaluare cognitivă MoCA.

**Rezultatele au confirmat o corelație semnificativă între nivelul studiilor și măsurile de eficiență cognitivă, atât nivelul studiilor cât și indicele total al rezervei cognitive (R-IRCq) sunt predictorii semnificativi ai măsurilor de eficiență cognitivă.** Acest aspect a fost observat și de Perneckzy et al. (2006) într-un studiu de neuroimaging, în care un nivel de educație mai înalt a fost asociat cu un flux mai epuizat în zona parietotemporală, locația modificărilor PET din boala Alzheimer. Perneckzy et al. (2006) au descoperit că educația a modificat asocierea dintre patologia bolii și nivelurile funcției cognitive măsurate înainte de moarte. Pentru fiecare an suplimentar de educație, relația dintre patologie și cogniție a fost redusă cu 0,088 unități standard. Putem explica acest efect al educației, poate prin faptul că educația formală se realizează în principal într-o perioadă critică de dezvoltare cerebrală.

Evaluarea rezervei cognitive la persoanele în vârstă ar putea fi o măsură suplimentară utilă de integrare în protocoalele existente de evaluare neuropsihologică a declinului cognitiv. Este important de evaluat acest „efect de prag” în care persoanele cu un nivel de educație mai mare pot rezista efectelor neurodegenerării pentru o perioadă mai lungă de timp.

Rezerva cognitivă ar trebui, de asemenea, recunoscută ca un factor care va influența rata declinului cognitiv după diagnostic.

Atât rezerva cognitivă, cât și declinul cognitiv subiectiv sunt strâns legate de riscul de evoluție al declinului cognitiv la demență.

Având în vedere că până la 63% dintre persoanele cu vârsta de  $\leq 50$  ani și 74% dintre persoanele în vârstă de  $\leq 70$  de ani care obțin scoruri normale la testele cognitive standard, auto-raportează un declin subiectiv al funcționării cognitive (van Harten et al., 2018) este declinul cognitiv subiectiv doar o caracteristică a îmbătrânirii cognitive normale sau ar trebui să fie recunoscută ca un posibil diagnostic patologic?

În ultimii ani, declinul cognitiv subiectiv a început să fie considerat util în diagnosticul tulburărilor neurocognitive prodromale, criteriile de cercetare din 2018 ale Institutului Național pentru Îmbătrânire – Asociația Alzheimer (NIA-AA) pentru boala Alzheimer au încorporat DCS ca o fază de tranziție între cogniția normală și tulburările neurocognitive incipiente. Declinul cognitiv subiectiv se referă la percepția subiectivă a unui declin al cogniției (de obicei în domeniul memoriei) în rândul indivizilor cu cogniție normală (adică în absența deficitelor cognitive obiective).

Un proces de diagnostic personalizat ar putea identifica sau exclude factorii de bază ai plângerilor subiective de memorie, astfel **cel de-al doilea obiectiv** al acestei cercetări a fost evaluarea relației dintre declinul cognitiv subiectiv și performanța cognitivă. Din rezultatele celui de-al doilea studiu, s-a constatat că plângerile cognitive subiective sunt strâns legate de prezența simptomelor afective.

De asemenea, s-a confirmat că **persoanele cu nivel ridicat de anxietate au o probabilitate mai mare de a experimenta declin cognitiv subiectiv**. Acest aspect poate duce la incertitudinea conform căreia declinul cognitiv subiectiv, sau simptomele sale de anxietate corelate, ar putea prezice dezvoltarea ulterioară a tulburărilor neurocognitive. Acest lucru este deosebit de relevant, având în vedere că anxietatea a fost identificată în mod constant ca un predictor cheie al tulburărilor neurocognitive în mai multe meta-analize (Santabarbara et al. 2019, Becker et al. 2018).

Majoritatea participanților la studiu au obținut scoruri normale la testele neuropsihologice, cu excepția a 3% care au avut scoruri mai mari (timp mai mare de execuție a sarcinii, peste 180 de sec) la testul de Trasee B și 15% care au avut scoruri sub prag (sub 15 cuvinte/minut) la testul de fluentă verbală categorială (animale). Acești participanți au și scoruri mai mari la chestionarul de evaluare a anxietății (DASS-21R). 59% dintre participanții cu plângeri cognitive subiective au avut un istoric de boală Alzheimer în familie. Anxietatea legată de istoricul familial de demență, mai degrabă decât experiența reală a declinului cognitiv prin interpretarea problemelor de memorie ca semne clinice de demență, ar putea fi un motiv pentru a se prezenta la un control de specialitate (Buzdugan, 2021).

Rolul simptomelor depresive în declinul cognitiv este neclar. Procentul persoanelor cu depresie ușoară și moderată și scoruri prag la chestionarul PRMQ nu diferă semnificativ de procentajul din eșantion, iar procentul persoanelor cu depresie ușoară și moderată și scoruri prag la chestionarul CPSM este semnificativ mai mic decât cel din eșantion.. Un studiu realizat de Perrotin et al. (2017), care au studiat persoanele cu declin cognitiv subiectiv din cadrul unor clinici specializate pe evaluarea memoriei și persoanele cu declin cognitiv subiectiv dintr-un eșantion din populația generală au arătat o reducere semnificativă a volumului materiei cenușii (corelat cu patologia BA) în grupul persoanelor studiate din clinicile de memorie. Autorii au concluzionat că nevoia de a se prezenta la un control medical și creșterea simptomelor depresive au fost legate de reducerea acestui volum al materiei cenușii și au subliniat o sarcină afectivă crescută ca parte potențială a BA prodromală.

În schimb, Hesar et al. (2013) au descoperit că simptomele depresive au fost pe deplin mediate de îngrijorările subiective de afectare a memoriei, ceea ce sugerează că simptomele depresive au fost cauzate de o conștientizare crescută a declinului subiectiv, explicând nivelurile simptomelor depresive ale persoanelor cu plângeri cognitive subiective. Acest ultim punct ridică un aspect important. *Toate persoanele care se prezintă cu plângeri subiective de memorie la medicul de familie sunt întotdeauna trimise la o evaluare cognitivă?*

Necesitatea diagnosticului precoce și diferențial este o problemă importantă în cercetarea demenței. Utilizarea unei baterii de teste neuropsihologice concentrate poate ajuta la clarificarea acestei imagini prin crearea unor markeri cognitivi. Mai precis, utilizarea sarcinilor semantice, în special a sarcinilor de fluentă semantică ca marker cognitiv, în diferențierea îmbătrânirii normale de boala Alzheimer este o zonă promițătoare de investigat. Mai mult, capacitatea acestor sarcini de a identifica indivizi într-o stare clinică mai puțin severă decât atunci când se pune un diagnostic de BA, dar care nu par să îmbătrânească „normal”, așa cum se vede în stadiul MCI, va fi de importanță clinică semnificativă și un obiectiv semnificativ de atins.



Necesitatea diagnosticului precoce și diferențial este o problemă importantă în cercetarea demenței. Utilizarea unei baterii de teste neuropsihologice concentrate poate ajuta la clarificarea acestei imagini prin crearea unor markeri cognitivi. Mai precis, utilizarea sarcinilor semantice, în special a sarcinilor de fluentă semantică ca marker cognitiv, în diferențierea îmbătrânirii normale de boala Alzheimer este o zonă promițătoare de investigat. Mai mult, capacitatea acestor sarcini de a identifica indivizi într-o stare clinică mai puțin severă decât atunci când se pune un diagnostic de BA, dar care nu par să îmbătrânească „normal”, așa cum se vede în stadiul MCI, va fi de importanță clinică semnificativă și un obiectiv semnificativ de atins

Studiul trei al acestei cercetări a fost derulat în scopul realizării **celui de-al treilea obiectiv**, acela de a construi o baterie de teste neuropsihologice care poate surprinde în mod dinamic progresia bolii și s-a investigat valoarea acesteia în diagnosticul bolii Alzheimer.

În studiul trei al acestei cercetări, se argumentează că diagnosticul poate fi realizat cu succes prin derivarea profilurilor de performanță (a markerilor cognitivi) dintr-o serie de teste neuropsihologice. Stabilirea profilurilor de performanță pe testele neuropsihologice ajută clinicianul și cercetătorii să obțină o precizie mai mare în diferențierea declinului cognitiv normal și anormal în îmbătrânire. Această abordare are implicații pentru acuratețea diagnosticelor, dar poate fi aplicată și pentru a asigura intervenții corecte (farmacologice și non-farmacologice) în timp util pentru a maximiza potențialul efectelor pozitive ale acestora asupra pacienților.

Bateria de teste neuropsihologice ”ReCOG” a fost construită în vederea evaluării mai multor domenii cognitive (memorie episodică, memorie semantică și de lucru, atenție, limbaj, abilități vizuo-spațiale și funcții executive). Vârsta și educația au reprezentat 5% din variația scorurilor la testele neuropsihologice.

**Ultimul obiectiv** al acestei cercetări a fost dezvoltarea unei strategii de intervenție care a avut ca scop ameliorarea deficitelor cognitive, maximizarea independenței și o posibilă încetinire a progresiei bolii. Strategia de intervenție formată din trei programe (de stimulare cognitivă, antrenament stil de viață și creativitate prin actorie) a fost folosit o abordare prin care sarcinile fiecărui program au fost dezvoltate pentru a influența neuroplasticitatea cerebrală. Rezultatele obținute în studiul patru indică faptul că strategia poate și are un potențial ridicat de ameliorare a deficitelor cognitive. Performanța cognitivă post intervenție a fiecărui participant a crescut. Scorurile obținute la testele neuropsihologice au diferit semnificativ, confirmând efectele intervenției. Rezultatele obținute sugerează faptul că rularea acestei intervenții pe un eșantion mult mai mare, va crește și mai mult semnificația statistică.

## **Implicații teoretice și conceptuale**

*Ținând cont de analiza teoretică și rezultatele obținute în această cercetare putem schița profilurile neuropsihologice (markerii cognitivi) din continuum-ul bolii Alzheimer.*

Conceptele de *intelență cristalizată* și *fluidă* sunt folosite pentru a descrie modele de schimbare cognitivă de-a lungul vieții. Abilitățile cristalizate rămân stabile sau se îmbunătățesc treptat cu o rată de 0,02 până la 0,003 abateri standard pe an până în a șasea și a șaptea decadă de viață (Salthouse, 2012). Funcția executivă, viteza de procesare, memoria și capacitatea psihomotorie sunt considerate domenii cognitive fluide. Multe abilități cognitive fluide, în special aptitudinile psihomotorii și viteza de procesare, ating vârful în a treia decadă de viață și apoi scad cu o rată estimată de -0,02 abateri standard pe an.

Profilurile neuropsihologice sunt determinate de domenii cognitive specifice: viteza de procesare, atenția, memoria, limbajul, abilitățile vizuale și spațiale și funcțiile executive.

*Viteza de procesare* - Multe dintre modificările cognitive raportate la adulții în vârstă sănătoși sunt rezultatul încetinirii vitezei de procesare. Această „încetinire” poate avea un impact negativ asupra performanței multor teste neuropsihologice concepute pentru a măsura alte domenii cognitive (de exemplu, fluența verbală). Astfel, o scădere a vitezei de procesare poate avea implicații într-o varietate de domenii cognitive. *Atenția* - efectul vizibil al vârstei este observat asupra sarcinilor de atenție mai complexe, cum ar fi atenția selectivă și distributivă. Una dintre cele mai frecvente plângeri cognitive în rândul adulților în vârstă este schimbarea *memoriei*. Modificările memoriei legate de vârstă țin de încetinirea vitezei de procesare, capacitatea redusă ignorare a informațiilor irelevante (Darowski et al., 2008) și utilizarea redusă a strategiilor de îmbunătățire a învățării și a memoriei (Isingrini și Taconnat, 2008). În timp ce scăderile memoriei semantice și episodice apar odată cu îmbătrânirea normală, debutul acestor scăderi este diferit. Memoria episodică prezintă o scădere pe tot parcursul vieții, în timp ce memoria semantică are un declin întârziat (Rönnlund et al., 2005). *Limbajul* este un domeniu cognitiv complex compus din abilități cognitive cristalizate și fluide. Abilitatea generală a limbajului rămâne intactă odată cu îmbătrânirea. Merită menționate câteva excepții de la tendința generală de stabilitate. Abilitatea de a observa un obiect comun și de a-l numi, rămâne aproximativ aceeași până la vârsta de 70 de ani, iar apoi scade în anii următori (Zec et al., 2005). Fluența verbală, prezintă, de asemenea, un declin odată cu îmbătrânirea. *Abilitățile de construcție vizuală* scad în timp, spre deosebire de abilitățile vizuo-spațiale rămân intacte. *Funcțiile executive* - Cercetările au arătat că formarea conceptelor, capacitatea de abstractizare și flexibilitatea mentală scad odată cu vârsta, în special după vârsta de 70 de ani (Lezak et al., 2012). Îmbătrânirea afectează, de asemenea, capacitatea de a inhiba un răspuns automat în favoarea producerii unui răspuns nou. Abilitățile care necesită o componentă motrică accelerată sunt deosebit de susceptibile la efectele vârstei (Hayden și Welsh-Bohmer, 2011). Alte tipuri de funcții executive, cum ar fi capacitatea de a aprecia asemănările, de a descrie semnificația proverbelor și de a analiza un material familiar, rămân stabile pe tot parcursul vieții.

### **Implicații clinice și practice**

Expresia cognitivă a bolii Alzheimer este strâns legată de topografia și progresia neuropatologiei cerebrale. Modificările cognitive în boala Alzheimer încep de obicei cu deficite la nivelul memoriei episodice. Deficitele de memorie sunt problemele de bază în tulburarea cognitivă ușoară (MCI). Aceste deficite de memorie nu sunt importante doar pentru diagnosticarea MCI, ci și pentru că MCI amnestic. Este totuși dificil să se obțină o ecuație universală a acestor deficite de memorie având în vedere diferitele tipuri de funcții legate de memorie și diversitatea clasificării predominante în literatură. Din punct de vedere conceptual, pentru codificarea oricărei forme de memorie, atenția este cea mai importantă condiție prealabilă. Literatura de specialitate evidențiază clar că deficitele de atenție sunt predominante în MCI. Un impact direct al acestor deficite de atenție este asupra memoriei de lucru. Unul dintre cele mai răspândite deficite de memorie întâlnite în MCI amnestic este reducerea memoriei episodice care are consecințe adverse asupra funcționării subiecților. Memoria prospectivă (MP) este un alt domeniu cognitiv important care poate servi ca un semn precoce al declinului memoriei în tulburarea cognitivă ușoară amnestică. Persoanele cu MCI cu sindrom disexecutiv au, de asemenea, performanțe mai slabe ale memoriei verbale, ceea ce sugerează o interrelație complexă între memorie și funcția executivă. Toate aceste domenii cognitive sunt evaluate printr-o baterie neuropsihologică cuprinzătoare, care poate oferi un model de markeri cognitivi (profiluri neuropsihologice): utili în diagnosticarea precoce, diagnosticul diferențial și chiar prognosticul progresiei bolii în stadiile preclinice.

Rezultatele cercetării de față evidențiază importanța integrării în practica clinică a conceptului de *continuum* a bolii Alzheimer, a definirii funcției cognitive normale la adulții în vârstă, a strategiilor de evaluare neuropsihologică și a intervențiilor cognitive cu rol preventive în declinul cognitiv. Prognoza evoluției funcției cognitive fiind puternic dependentă de stabilirea cât mai precisă a statusului cognitiv din stadiul preclinic și de rezerva cognitivă.

### **Limitări și direcții viitoare de cercetare**

Teza de față are o serie de limitări generale care trebuie luate în considerare în interpretarea rezultatelor noastre și care pot servi drept ghid pentru cercetări viitoare.

Deoarece primul studiu, cel al evaluării rezervei cognitive a fost un studiu transversal, ne propunem ca direcții viitoare de cercetare:

- (1) un studiu longitudinal care să indice evoluția parametrilor, R-IRCq educație, R-IRC q ocupație și R-IRCq activități de petrecere a timpului liber, pe parcursul vieții și rolul acestora în predicția eficienței cognitive și care sunt efectele diferiților ai rezervei cognitive asupra patologiei bolii Alzheimer.
- (2) un studiu longitudinal în care să evaluăm dependența declinului cognitiv de nivelul inițial al rezervei cognitive.

O a doua direcție de cercetare este reprezentată de un aspect neabordat în literatura de specialitate: pe de-o parte dacă anxietatea este doar o consecință a declinului cognitiv subiectiv, sau invers și pe de altă parte, dacă declinul cognitiv subiectiv și anxietatea sunt ambele predictori independenți ai tulburărilor neurocognitive.

A treia direcție de cercetare va consta în obținerea unor date și analize suplimentare pe un eșantion cu o mai mare stratificare a participanților pe grupe de vârstă vor fi necesare pentru a dezvolta valori normative ale testelor din această baterie neuropsihologică. De asemenea ca direcție de cercetare viitoare, ne propunem să verificăm fidelitatea test-retest a bateriei și adăugarea unor variante alternative ale testelor pentru eliminarea efectului de învățare. Pentru compararea acestei baterii cu alte baterii de teste neuropsihologice, luăm în considerare construirea unui scor compozit al bateriei, ținând cont de variabilitatea expresiei bolii, și utilizarea acestuia în detectarea modificărilor longitudinale din stadiile precoce ale bolii Alzheimer. Ne propunem ca direcție viitoare de cercetare un studiu care să aibă la baza rulara intervenției cognitive pe trei grupuri (grupul de control, grupul persoanelor cu tulburare cognitivă ușoară, grupul persoanelor cu boală Alzheimer în stadiul ușor și moderat). De asemenea datorită constrângerilor din perioada pandemiei, am evaluat doar efectele imediate, pe termen scurt ale intervenției. Studii viitoare vor trebui să includă sesiuni de follow-up pentru a evalua rata de menținere a efectelor și rata de conversie la boala Alzheimer.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... & Phelps, C. H. (2011). 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 & dementia*, 7(3), 270-279.
- Alves, J., Alves-Costa, F., Magalhães, R., Gonçalves, Ó. F., & Sampaio, A. (2014). Cognitive stimulation for Portuguese older adults with cognitive impairment: a randomized controlled trial of efficacy, comparative duration, feasibility, and experiential relevance. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 29(6), 503-512.
- Alzheimer's disease facts and figures. (2020). *Alzheimer's Dement*, (16), 391-460. [wileyonlinelibrary.com/journal/alz](http://wileyonlinelibrary.com/journal/alz)
- Apostolo, J., Holland, C., O'Connell, M. D., Feeney, J., Tabares-Seisdedos, R., Tadros, G., ... & Cano, A. (2016). Mild cognitive decline. A position statement of the Cognitive Decline Group of the European Innovation Partnership for Active and Healthy Ageing (EIPAAH). *Maturitas*, 83, 83-93.
- Arenaza-Urquijo, E. M., Wirth, M., & Chételat, G. (2015). Cognitive reserve and lifestyle: moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 134. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00134>
- Armitage, S. G. (1946). An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. *Psychological Monographs*, 60(1), i-48. <https://doi.org/10.1037/h0093567>
- Becker, E., Orellana Rios, C. L., Lahmann, C., Rücker, G., Bauer, J., & Boeker, M. (2018). Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 213(5), 654-660. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.173>
- Blanca, M. J., Arnau, J., López-Montiel, D., Bono, R., & Bendayan, R. (2013). Skewness and kurtosis in real data samples. *Methodology: European Journal of Research Methods for the Behavioral and Social Sciences*, 9(2), 78.
- Brown, S. C., & Greene, J. A. (2006). The wisdom development scale: Translating the conceptual to the concrete. *Journal of College Student Development*, 47(1), 1-19.
- Buschert, V. C., Friese, U., Teipel, S. J., Schneider, P., Merensky, W., Rujescu, D., . . . Buerger, K. (2011). Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis*, 25(4), 679-694. doi: 10.3233/JAD-2011-100999
- Buzdugan, C., (2021). Impactul expunerii personale la demență asupra preocupărilor subiective de memorie. <http://newsletter.apsi.ro/2021/11/15/>
- Byrd, D. A., Sanchez, D., & Manly, J. J. (2005). Neuropsychological test performance among Caribbean-born and US-born African American elderly: The role of age, education and reading level. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 1056-1069.
- Clare, L., & Woods, R. T. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological rehabilitation*, 14(4), 385-401.

- Crocchio, E. A., Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Alperin, N., Czaja, S. J., Harvey, P. D., Sun, X., Lenchus, J., Raffo, A., Peñate, A., Melo, J., Sang, L., Valdivia, R., & Cardenas, K. (2018). A novel cognitive assessment paradigm to detect pre-mild cognitive impairment (PreMCI) and the relationship to biological markers of Alzheimer's disease. *Journal of psychiatric research*, 96, 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.08.015>
- Darowski, E. S., Helder, E., Zacks, R. T., Hasher, L., & Hambrick, D. Z. (2008). Age-related differences in cognition: the role of distraction control. *Neuropsychology*, 22(5), 638
- Donohue, M. C., Sperling, R. A., Salmon, D. P., Rentz, D. M., Raman, R., Thomas, R. G., Weiner, M., Aisen, P. S., Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Flagship Study of Ageing, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, & Alzheimer's Disease Cooperative Study (2014). The preclinical Alzheimer cognitive composite: measuring amyloid-related decline. *JAMA neurology*, 71(8), 961–970. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.803>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., White, T., Messer, M. A., Munteanu, C. E., Iliescu, D., & Livinți, R. (2013). Mini-Mental State Examination 2 (MMSE-2). *Manual de utilizare. București: O.S. Romania.*
- Foster, N. L., Bondi, M. W., Das, R., Foss, M., Hershey, L. A., Koh, S., Logan, R., Poole, C., Shega, J. W., Sood, A., Thothala, N., Wicklund, M., Yu, M., Bennett, A., & Wang, D. (2019). Quality improvement in neurology: Mild cognitive impairment quality measurement set. *Neurology*, 93(16), 705–713. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008259>
- Hayden, K. M., & Welsh-Bohmer, K. A. (2011). Epidemiology of cognitive aging and Alzheimer's disease: contributions of the cache county utah study of memory, health and aging. In *Behavioral Neurobiology of Aging* (pp. 3-31). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Hemrungronj, S., Tangwongchai, S., Charoenboon, T., Panasawat, M., Supasitthumrong, T., Chaipresertsud, P., Maleevach, P., Likitjaroen, Y., Phanthumchinda, K., & Maes, M. (2021). Use of the Montreal Cognitive Assessment Thai Version to Discriminate Amnesic Mild Cognitive Impairment from Alzheimer's Disease and Healthy Controls: Machine Learning Results. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 50(2), 183–194. <https://doi.org/10.1159/000517822>
- Heser, K., Tebarth, F., Wiese, B., Eisele, M., Bickel, H., Köhler, M., ... & Wagner, M. (2013). Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Psychological medicine*, 43(8), 1597-1610.
- Insel, P. S., Hansson, O., Mackin, R. S., Weiner, M., Mattsson, N., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Amyloid pathology in the progression to mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, 64, 76-84.
- Isingrini, M., & Tacconat, L. (2008). Mémoire épisodique, fonctionnement frontal et vieillissement Episodic memory, frontal functioning, and aging. *Revue neurologique*, 164, S91-S95.
- Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., ... & Bickel, H. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 414-422.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., Petersen, R. C., ... Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jia, F., Liu, F., Li, X., Shi, X., Liu, Y., & Cao, F. (2021). Cognitive reserve, modifiable-risk-factor profile and incidence of dementia: Results from a longitudinal study of CFAS Wales. *Aging & Mental Health*, 25(12), 2286-2292.
- Jones, R. N., Fong, T. G., Metzger, E., Tulebaev, S., Yang, F. M., Alsop, D. C., ... & Inouye, S. K. (2010). Aging, brain disease, and reserve: implications for delirium. *The American journal of geriatric psychiatry*, 18(2), 117-127.
- Lenahan, M. E., Summers, M. J., Saunders, N. L., Summers, J. J., Ward, D. D., Ritchie, K., & Vickers, J. C. (2016). Sending your grandparents to university increases cognitive reserve: The Tasmanian Healthy Brain Project. *Neuropsychology*, 30(5), 525.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). Neuropsychological assessment. *Oxford University Press, USA*.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Bigler, E. D. Tranel. D. (2012). Neuropsychological assessment, (5).
- Maccora, J., Peters, R., & Anstey, K. J. (2020). What does (low) education mean in terms of dementia risk? A systematic review and meta-analysis highlighting inconsistency in measuring and operationalising education. *SSM-Population Health*, 12, 100654.
- Manly, T. I. H. R., Robertson, I. H., Anderson, V., & Nimmo-Smith, I. (1999). The test of everyday attention for children (TEA-Ch). *Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company*.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., ... & Phelps, C. H. (2011). 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. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research*, 24(3), 218-226.
- Olejnik, S., & Algina, J. (2003). Generalized eta and omega squared statistics: measures of effect size for some common research designs. *Psychological methods*, 8(4), 434.
- Ossenkoppele, R., Schonhaut, D. R., Schöll, M., Lockhart, S. N., Ayakta, N., Baker, S. L., ... & Rabinovici, G. D. (2016). Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*, 139(5), 1551-1567.



- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and aging, 17*(2), 299.
- Pernecky, R., Drzezga, A., Diehl-Schmid, J., Schmid, G., Wohlschläger, A., Kars, S., Grimmer, T., Wagenpfeil, S., Monsch, A., & Kurz, A. (2006). Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: findings of fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 77*(9), 1060–1063. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.094714>
- Perrotin, A., La Joie, R., de La Sayette, V., Barré, L., Mézenge, F., Mutlu, J., ... & Chételat, G. (2017). Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: differential affective and imaging correlates. *Alzheimer's & Dementia, 13*(5), 550-560.
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G. S., Sager, M., Stevens, J., & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology, 90*(3), 126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Rada, C., & Marinescu, V. (Coords.). (2021). Evaluating and improving life in the third age, București, România: Ed. Universitară, 245 pagini (ISBN 978-606-28-1344-4). DOI: <https://doi.org/10.5682/9786062813444>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry, 139*(9), 1136–1139. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., ... & Johnson, K. A. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Annals of neurology, 67*(3), 353-364.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L. G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and aging, 20*(1), 3.
- Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological assessment of dementia. *Annual review of psychology, 60*, 257-282.
- Salthouse, T. (2012). Consequences of age-related cognitive declines. *Annual review of psychology, 63*, 201.
- Santabárbara, J., Lipnicki, D. M., Villagrasa, B., Lobo, E., & Lopez-Anton, R. (2019). Anxiety and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Maturitas, 119*, 14-20.
- Sava, F.A. & Crișan, I. (2022). Testul de memorie a obiectelor și cifrelor și examinarea falsificării performanței mnezice (MODEMM). Manualul Utilizatorului, *Timișoara: Editura ArtPress*
- Slot, R., Verfaillie, S., Overbeek, J. M., Timmers, T., Wesselman, L., Teunissen, C. E., Dols, A., Bouwman, F. H., Prins, N. D., Barkhof, F., Lammertsma, A. A., Van Berckel, B., Scheltens, P., Sikkes, S., & Van der Flier, W. M. (2018). Subjective Cognitive Impairment Cohort (SCIENCe): study design and first results. *Alzheimer's research & therapy, 10*(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0390-y>

- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., ... Phelps, C. H. (2011). 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. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Sobel, M. E. (1982). Asymptotic confidence intervals for indirect effects in structural equation models. *Sociological methodology*, 13, 290-312.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the international neuropsychological society*, 8(3), 448-460.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012.
- Stern, Y., Barnes, C. A., Grady, C., Jones, R. N., & Raz, N. (2019). Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of aging*, 83, 124-129.
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. American chemical society.
- van Harten, A. C., Mielke, M. M., Swenson-Dravis, D. M., Hagen, C. E., Edwards, K. K., Roberts, R. O., ... & Petersen, R. C. (2018). Subjective cognitive decline and risk of MCI: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 91(4), e300-e312.
- Van Rossum, I. A., Visser, P. J., Knol, D. L., van der Flier, W. M., Teunissen, C. E., Barkhof, F., ... & Scheltens, P. (2012). Injury markers but not amyloid markers are associated with rapid progression from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(2), 319-327.
- Ward, A., Tardiff, S., Dye, C., & Arrighi, H. M. (2013). Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 3(1), 320–332.  
<https://doi.org/10.1159/000354370>
- Warwick, H. M., & Salkovskis, P. M. (1990). Hypochondriasis. *Behaviour research and therapy*, 28(2), 105-117.
- Wilson, R. S., Begeny, C. T., Boyle, P. A., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2011). Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(4), 327-334.
- Zec, R. F., Markwell, S. J., Burkett, N. R., & Larsen, D. L. (2005). A longitudinal study of confrontation naming in the “normal” elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(6), 716-726.  
<https://testcentral.ro/test/mini-mental-state-examination-2nd-edition>  
<https://www.mocatest.org>  
<https://www.alzheimers.org.uk/get-support/daily-living/exercise>  
<https://monitorulpsihologiei.com/scala-de-evaluare-clinica-a-dementei-cdr-clinical-dementia-rating/>  
<https://www.ed.ac.uk/files/atoms/files/prmq-romanian.pdf>