



Alzheimer's Dementia

28.01.24

Dr. Seinn Mya Mya Aye
Senior Consultant Neurologist

LOTTE HOTEL

- Prevalence and Incidence
- Pathophysiology
- Risk factors
- Diagnosis

Alzheimer's Dementia (AD)

- Most common cause of dementia
- One of the leading sources of morbidity & mortality in aging population

Incidence and prevalence increase exponentially with age, doubling in prevalence every 5 years after age of 65.

Prevalence

- Globally, in 2019, the number of Alzheimer's disease and other dementia patients was 160.84% higher than that observed in 1990.

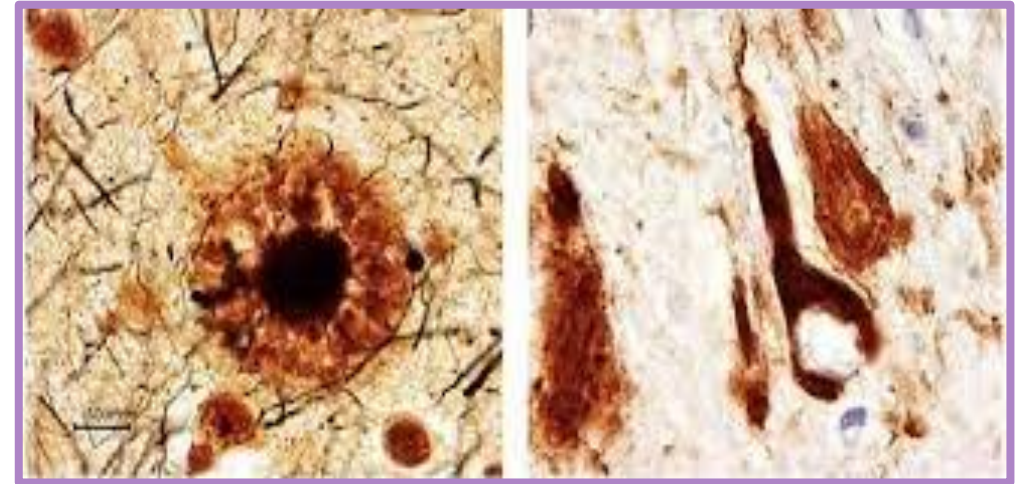
Incidence

- Global incidence of Alzheimer's disease and other dementias increased by 147.95% from 1990 to 2019

(GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, 2022)

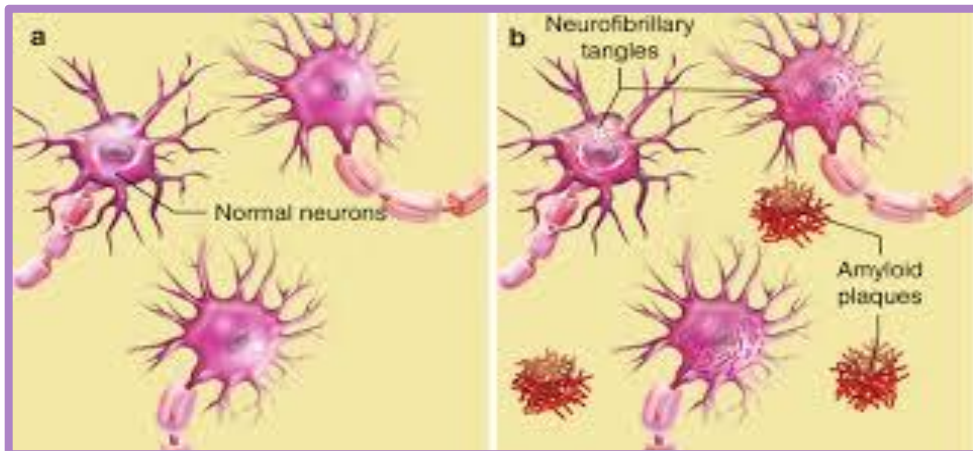
The hallmark neuropathologic change of AD

- Diffuse and neuritic plaques, marked by extracellular amyloid beta deposition
- Neurofibrillary tangles, comprised of intracellular accumulation of hyperphosphorylated tau (p-tau) protein



Plaques

Neurofibrillary Tangles



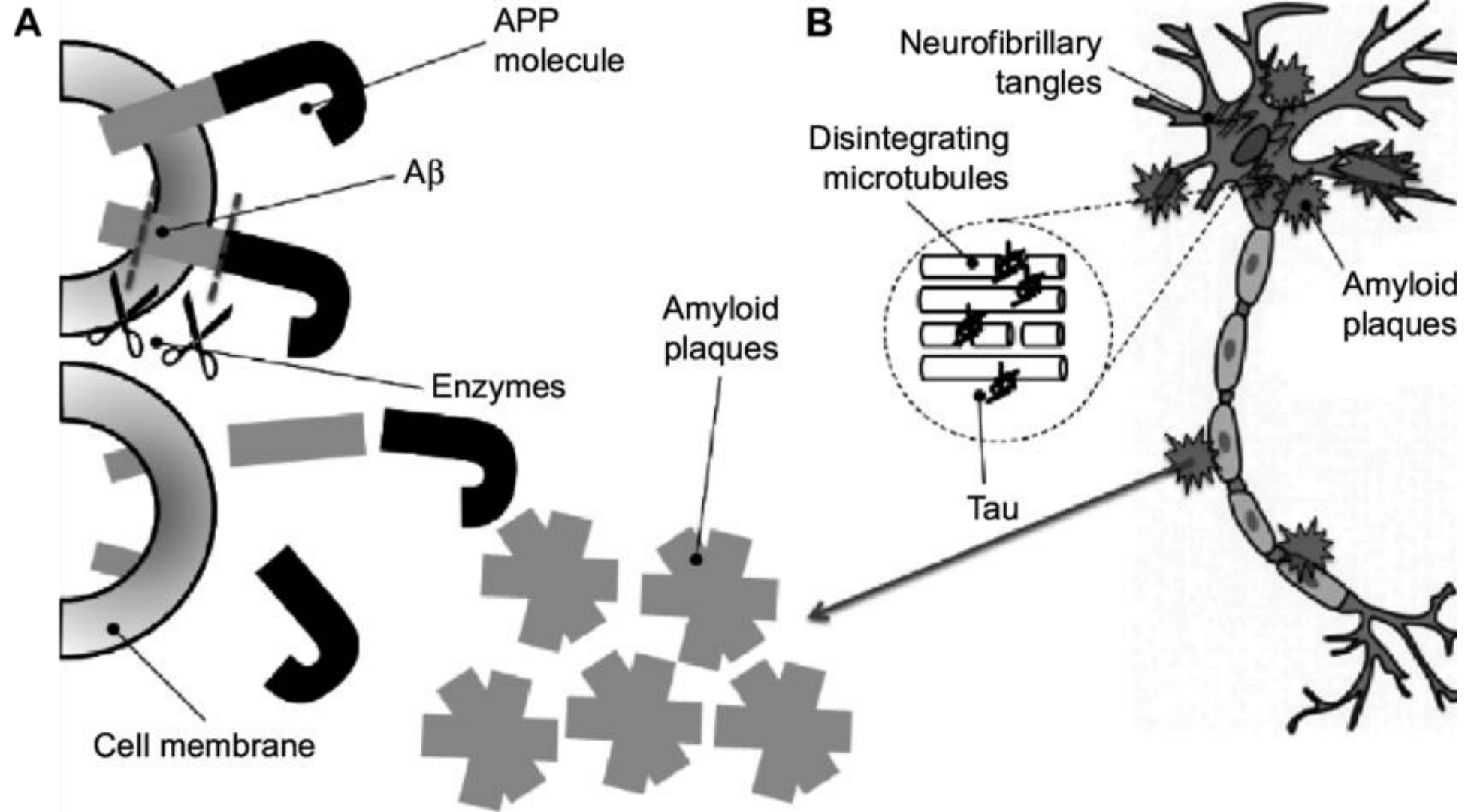
- Pathogenesis of AD remains unclear
- Overproduction and or decreased clearance of amyloid beta peptides

1. **Amyloid beta peptides**

- Produced by the endoproteolytic cleavage of mature protein translated from the amyloid beta precursor protein (APP) gene and cleaved by beta-secretase and gamma-secretase.
- Presenilin 1 (PSEN1) or presenilin 2 (PSEN2) favor production of amyloid beta overall or more neurotoxic forms of amyloid beta.

2. **Tau protein**

- Tau protein aids in microtubule assembly and stabilization.
- In AD Tau becomes hyperphosphorylated and aggregates to form tau, a major component of neurofibrillary tangles within the neuronal cytoplasm.
- The accumulation of this altered protein is toxic to neurons in experiment models.



Genetic Risk Factors

1. Early Onset Form

- Autosomal dominant pattern related to mutations in genes that alter beta-amyloid protein production or metabolism, including amyloid precursor protein (APP), presenilin-1 (PSEN1), and presenilin-2 (PSEN2)
- Such mutations are highly penetrant, carriers have a nearly 100% chance of developing the disease in their lifetime

Risk Factors

(Genetic)

2. Late Onset AD

- It is more complex with susceptibility conferred by less penetrant genetic interacting with environmental and epigenetic influences
- The most firmly established genetic risk factor is APOE
- ✓ Carriers of one e4 allele – 2-3 fold increased odds of developing AD
- ✓ Two e4 alleles – 8-12 fold increased odds

Family History Risk Factors

- It is a risk factor for the development of AD
- Patient with a first –degree relative with dementia have a 10-30 % increased risk
- Individuals in families with two or more affected siblings with late-onset AD have three-fold increased risk

Risk Factors

11

(Acquired or Polygenic)

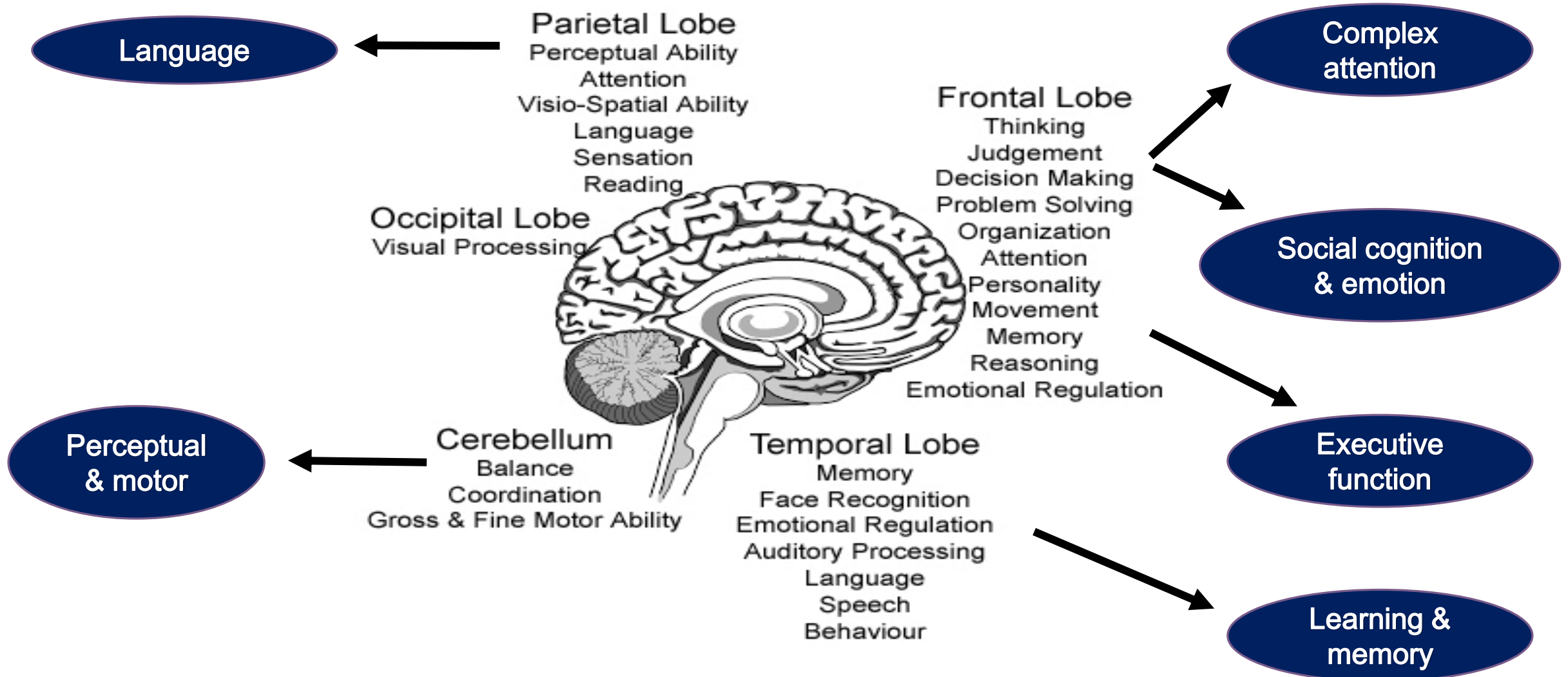
Acquired or Polygenic Risk Factors

1. Hypertension
2. Dyslipidaemia
3. Cerebrovascular disease
4. Diabetes
5. Brain trauma
6. Smoking
7. Alcohol consumption
8. Obesity
9. Lifestyle and activity
10. Medications – benzodiazepines, anticholinergics, antihistamines, opioids ???

(Reversible / Long-term use???)

Clinical Features – Cognitive Domains

12



Major Domains of Cognitive Functions

LOTTE HOTEL

Diagnosis

- History
- Physical examination
- Neuro-cognitive tests
- Laboratory tests
- Neuroimaging

Diagnosis of Dementia

Clinical Features / History

History/Symptoms

1. Learning & Memory
2. Executive Function
3. Complex Attention
4. Perceptual / Motor
5. Language
6. Social Cognition and Emotion
7. Behavioral & Psychologic Symptoms

1. Learning & Memory

Memory Impairment

- Most common initial symptom
- Develop insidiously and progress slowly over time
- Deficits in other cognitive domains may appear with or after the development of memory impairment.
- Episodic memory – memory of recent events, immediate recall (mental rehearsal of phone number), memory of more distant events(remote memory)
- Declarative episodic memory (memory of events occurring at a particular time and place) is profoundly affected early in AD

Memory & Learning

- မကြာသေးမီက ဖြစ်ခဲ့သည်များကို မေ့သွားခြင်း။
- အရေးကြီးသည့် ချိန်းထားသောနေ့၊ အလုပ် စသည်တို့ကို မေ့ခြင်း၊ သတိပေးရခြင်း။
- မမေ့အောင် သတိပေးသည့် **Reminder** များ၊ မှတ်စုများ၊ တယ်လီဖုန်းမှတ်တမ်း၊ မိသားစုဝင်များ၊ လုပ်ဖော်ကိုင်ဖက်များကို ကူမှတ်ခိုင်းခြင်း၊ ပိုအားကိုးလာရခြင်း။
- မေးခွန်းတစ်ခုကို ထပ်တလဲလဲမေးခြင်း။
- ပစ္စည်းများ အထားမှားခြင်း၊ ခဏခဏပြန်ရှာခြင်း၊ ပစ္စည်းပျောက်ပြီး ပြန်ရှာ၍မရခြင်း၊ ပြန်ရှာရန် ခဏခဏအကူအညီပေးရခြင်း။
- ပစ္စည်းကို သူများယူသည်ဟု စွပ်စွဲခြင်း၊ သံသယရှိခြင်း၊ ပျောက်မှာစိုး၍ ခဏခဏထုတ်ကြည့်ခြင်း။

Learning & Memory

Memory Impairment

- Memory of facts such as vocabulary and concepts (semantic memory) often become impaired somewhat later
- Followed by procedural memory and motor learning in late stages of AD

2. Executive Function &

3. Complex Attention

Executive Function & Judgement / Problem Solving

- In early stages of AD, impairment in executive function may range from subtle to prominent
- Less organized or less motivated
- Multi-tasking is often compromised
- Late stage- inability to complete tasks

- လုပ်ရမည့်အလုပ်များကို စီစဉ်ခြင်း (Planning) မလုပ်နိုင် တော့ခြင်း။
- အစီအစဉ်အလိုက် လုပ်ရမည့်လုပ်ငန်းများကို မလုပ်နိုင်တော့ ခြင်း။
(ဥပမာ - ထမင်းဟင်းချက်ခြင်း၊ ရုံးလုပ်ငန်း၊ အိမ်မှု လုပ်ငန်းများ။)
- ငွေကြေးစီမံခန့်ခွဲခြင်းများ လုပ်ရာတွင်ခက်ခဲခြင်း၊ အကူအညီလို ခြင်း။
- ပြဿနာများကိုကိုင်တွယ်ဖြေရှင်းခြင်းအလုပ်နိုင်တော့ခြင်း၊
သင့်လျော်သောဆုံးဖြတ်ချက်မချနိုင်ခြင်း။
- လုပ်နေကျလုပ်ငန်းများကို လုပ်ရန်အချိန်ကြာခြင်း၊ ပြီးပြန်အောင်
မလုပ်နိုင်တော့ခြင်း။
- အလုပ်များကို တပြိုင်တည်းလုပ်ခြင်း၊ ခက်ခဲသောအလုပ်များကို
မလုပ်နိုင်တော့ခြင်း။
- အာရုံစူးစိုက်မှုနည်းခြင်း၊ အချိန်ကြာကြာ အာရုံမစူးစိုက်နိုင်ခြင်း။
- မိမိ၏ တစ်ကိုယ်ရေပြင်ဆင်မှု သန့်ရှင်းမှုတို့ကို အဆင်ပြေပြေ မလုပ်
နိုင်တော့ခြင်း။

4. Perceptual / Motor

- Visuospatial impairment are relatively early

- မျက်စိအမြင်၊ နေရာအကွာအဝေး၊ ပစ္စည်းအထားအသို၊ ထိုင်စားသွားလာလှုပ်ရှားခြင်း၊ လက်အထားအသိုနှင့် အသုံးပြုမှုတို့ အဝင်ခွင်ကျစွာမပြုလုပ်နိုင်ခြင်း။
- ခန့်မှန်းနိုင်မှုအားနည်းခြင်း၊ ရှေ့နောက်ဘယ်ညာပတ်ဝန်းကျင် နေရာအကျဉ်းအကျယ်ချိန်ဆနိုင်မှု အားနည်းခြင်း (ဥပမာ - အခန်းအဝင်အထွက်၊ လမ်းသွားရာတွင် ဘယ်ညာရွေးချယ်မှုများ မှန်ကန်စွာ မလုပ်နိုင်ခြင်း။) (Perceptual motor, balance, coordination)
- စာဖတ်ရာတွင် အခက်အခဲရှိခြင်း၊ အမြင်အာရုံနှင့်အကွာ အဝေးကွက် တိကျအောင် အလုပ်နိုင်ခြင်း။ (Visual Spatial, Visual Processing)
- အရောင်ကွဲပြားမှု၊ ပစ္စည်းအမျိုးအစားခွဲခြားမှုများကို ခွဲခြားမသိတော့ခြင်း။
- လက်ခြေအင်အားရှိသော်လည်း ကောင်းမွန်စွာမသုံးနိုင်ခြင်း။

5. Language

- Deficit in language later

- စာရေး၊ စာဖတ် စကားပြောခြင်းတို့တွင် ခက်ခဲခြင်း။
(လက်မှတ်ထိုးခြင်း၊ အပေါင်း၊ အနှုတ်၊ အမြောက်၊ အစား
မလုပ်တတ်တော့ခြင်း)
- အပြန်အလှန်စကားပြောရာတွင် ပြောရင်းစကားစဖော်မရ
တော့ခြင်း၊ သူများပြောတာကို နားလည်နိုင်စွမ်းနည်းလာခြင်း၊
ပြောပြီးသားစကားများကို ထပ်ခါထပ်ခါပြောနေခြင်း။
- လူနာမည်၊ ပစ္စည်းအမျိုးအမည် နာမည်မခေါ်တတ်တော့ခြင်း၊
မှားခေါ်ခြင်း၊ စကားလုံးအရှာရန် ခက်ခဲခြင်း

6. Social Cognition and Emotion

- လူမှုဆက်ဆံရေးအတွက် စကားပြောဆိုဆက်ဆံရာတွင် ခက်ခဲလာသဖြင့် လူမှုရေး၊ သာရေးနာရေးကိစ္စများ အလုပ်တော့ခြင်း၊ ရှောင်ဖယ် ခြင်း။
- လူများကိုမျက်နှာပုံဖော်ရန် ခက်ခဲခြင်း၊ မမှတ်မိခြင်း။ (Face Processing)
- တဖက်သားစိတ်ခံစားမှုကို နားလည်မှုရှိခြင်း၊ ကိုယ်ချင်းစာတတ်မှု နားလည်မှု နည်းပါးလာခြင်း။ (Emotional perception, Empathy, Theory of mind)
- တဖက်သား၏ မျက်နှာ၊ ကိုယ်လက်အမူအရာနှင့် ဆိုလိုသည့်အဓိပ္ပါယ် ခန့်မှန်းနိုင်ခြင်း၊ လုပ်ချင်သည်ကို နားလည်မှု နည်းပါးလာခြင်း။ (Recognize intention of others)
- လူမှုရေးအရ မလုပ်သင့်သည်များကို မသိတော့ဘဲ လုပ်ခြင်း။ (Inappropriate behavior in social situation)
- ကိုယ်ရည်ကိုယ်သွေး (Personality) ပြောင်းလဲလာခြင်း

7. Behavioral & Psychologic Symptoms

- Common particularly in the middle and late course of disease
- Apathy, social disengagement and irritability

- စိတ်အတက်အကျမြန်ခြင်း။
- ဒေါသထွက်လွယ်ခြင်း၊ အငြိမ်လွန်ခြင်း။
- စိုးရိမ်ခြင်း၊ ကြောက်ခြင်း၊ သံသယများခြင်း။
- ထိန်းချုပ်သင့်သည်များကို မထိန်းချုပ်နိုင်ခြင်း။ (ဥပမာ - Sex ၊ ငွေအသုံးအစွဲ)
- အိမ်ထောင်ဖက်ကို ဖောက်ပြန်သည်ဟုထင်ခြင်း။
- သူများမကြား၊ အမြင်သည်ကို မြင်ခြင်း၊ ကြားခြင်း။ (Auditory and Visual Hallucination)
- အမြင်အာရုံမှားခြင်း။
- အိမ်မှထွက်သွားခြင်း၊ မငြိမ်မသက်ဖြစ်ခြင်း။
- ကိုယ်လက်အမူအရာ၊ အနေအထားများပြောင်းခြင်း၊ တောင့်ထားခြင်း၊ ကွေးထားခြင်း။

Physical Examination

Motor Signs

- Early stages – normal neurological examination
- Late stage – pyramidal and extrapyramidal signs
- Myoclonus in patients with more rapid decline
- Primitive reflex (grasp, snout reflexes, paratonia), incontinence

Neurocognitive Tests

Domains measured by cognitive screening tools

Test	Personal Information	Orientation	Short-Term Memory	Remote Memory	Attention	Naming	Visuospatial Visuo-construction	Other
MMSE		*	*		*	*	*	*
3MS	*	*	*		*	*	*	*
AMTS	*	*	*	*	*	*		
SPMSQ	*	*		*	*			
GPCOG		*	*				*	
RUDAS			*				*	*
MOCA		*	*	*	*	*	*	
NUCOG		*	*	*	*	*	*	*

MMSE = Mini Mental State Examination; 3MS = Modified MMSE; AMTS = Abbreviated Mental Test Score; SPMSQ = Short Portable Mental Status Questionnaire; GPCOG = General Practitioner Assessment of Cognition; RUDAS = Rowland Universal Dementia Assessment Scale; MOCA = Montreal Cognitive Assessment; NUCOG = Neuropsychiatry Unit Cognitive Assessment Tool.

Laboratory Evaluation

Laboratory Evaluation

1. Routine Blood Tests

- Complete blood cell count
- Glucose
- Serum electrolytes
- Serum B₁₂
- BUN / Creatinine
- Thyroid function tests
- Liver function tests
- Screening for syphilis (if high risk, living in a high-incidence region)

Neuroimaging

MRI

- AAN recommends either a non-contrast head CT or MRI in the routine initial evaluation
- To exclude CVD, structural disease (SDH, neoplasm, normal pressure hydrocephalus, FTD) or other types of neurodegenerative disease
- Using an age-related medial-temporal atrophy score, medial temporal atrophy had a sensitivity and specificity were 90.4 % and 85.2 % in distinguishing AD from healthy aging.

ATN classification

The clinical measures of AD pathological change are collated into a system termed the ATN classification, where each of the three markers is either positive or negative.

AT(N) Biomarker Grouping

A: Aggregated A β or associated pathologic state

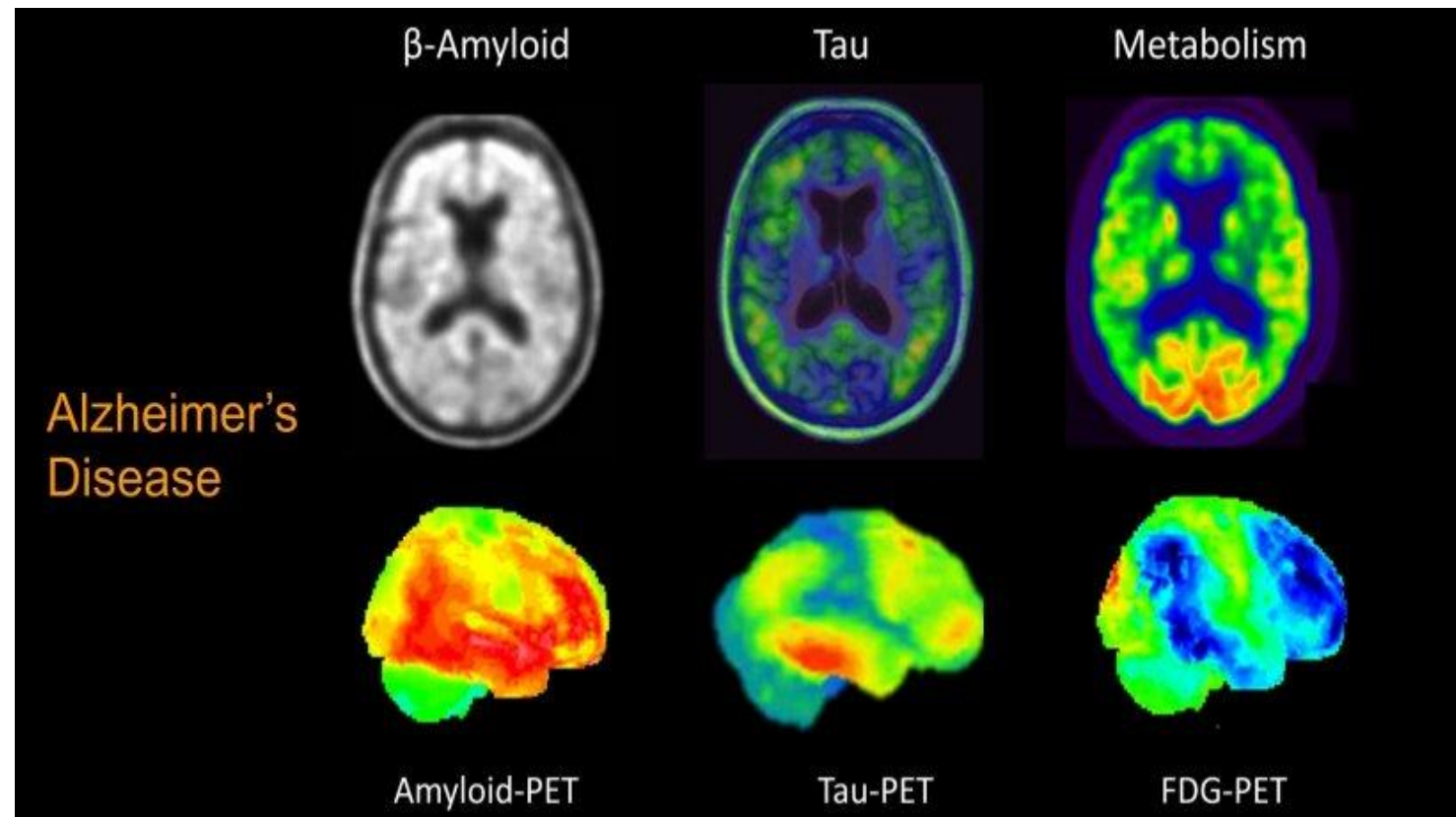
- CSF A β 42, or A β 42/A β 40 ratio
- Amyloid PET

T: Aggregated tau (neurofibrillary tangles) or associated pathologic state

- CSF phosphorylated tau
- Tau PET

(N): Neurodegeneration or neuronal injury

- Anatomic MRI
- FDG PET
- CSF total tau



Diagnosis of Dementia

27

ATN classification

ATN-profiles	Biomarker category	
A-T-N-	Normal AD biomarkers	
A+T-N-	AD pathophysiology	AD pathophysiological continuum
A+T-N+	AD pathophysiology	
A+T+N-	AD	
A+T+N+	AD	
A-T+N-	Non-AD pathophysiology	
A-T-N+	Non-AD pathophysiology	
A-T+N+	Non-AD pathophysiology	

Cognitive impairment

History Taking and clinical examination

Neuro-cognitive tests and
Neuro-psychiatric tests

Lab and Neuroimaging

**Fulfill the criteria
for Dementia**

No

Normal ageing and MCI

Delirium

Depression/Psychiatric disorders

Yes

Irreversible causes

Reversible causes

Others

AD

VaD

DLB

FTD

1. Major Neurocognitive Disorder

Diagnostic Criteria

- A. Evidence of significant cognitive decline from a previous level of performance in one or more cognitive domains (complex attention, executive function, learning and memory, language, perceptual-motor, or social cognition)
- B. The cognitive deficits interfere with independence in everyday activities
- C. The cognitive deficits do not occur exclusively in the context of a delirium
- D. The cognitive deficits are not better explained by another mental disorder (e.g., major depressive disorder, schizophrenia)

2. Mild Neurocognitive Disorder

Diagnostic Criteria

- A. Evidence of modest cognitive decline from a previous level of performance in one or more cognitive domains (complex attention, executive function, learning and memory, language, perceptual-motor, or social cognition) based on:
- B. The cognitive deficits do not interfere with capacity for independence in everyday activities
- C. The cognitive deficits do not occur exclusively in the context of a delirium
- D. The cognitive deficits are not better explained by another mental disorder (e.g., major depressive disorder, schizophrenia)

Diagnostic Criteria for Major or Mild Neurocognitive Disorder due to Alzheimer's Disease (DSM 5)

Insidious onset with gradual decline in one or more cognitive abilities
(for major neurocognitive disorder, at least two domains must be impaired)

For major neurocognitive disorder:

- Probable Alzheimer's disease is diagnosed if either of the following is present;
- Otherwise, possible Alzheimer's disease should be diagnosed.
- Evidence of a causative Alzheimer's disease genetic mutation from family history or genetic testing

All three of the following are present:

- ✓ Clear evidence of decline in memory and learning and at least one other cognitive domain (based on detailed history or serial neuropsychological testing)
- ✓ Steadily progressive, gradual decline in cognition, without extended plateaus
- ✓ No evidence of mixed etiology (i.e., absence of other neurodegenerative or cerebrovascular disease, or another neurological, mental, or systemic disease or condition likely contributing to cognitive decline)

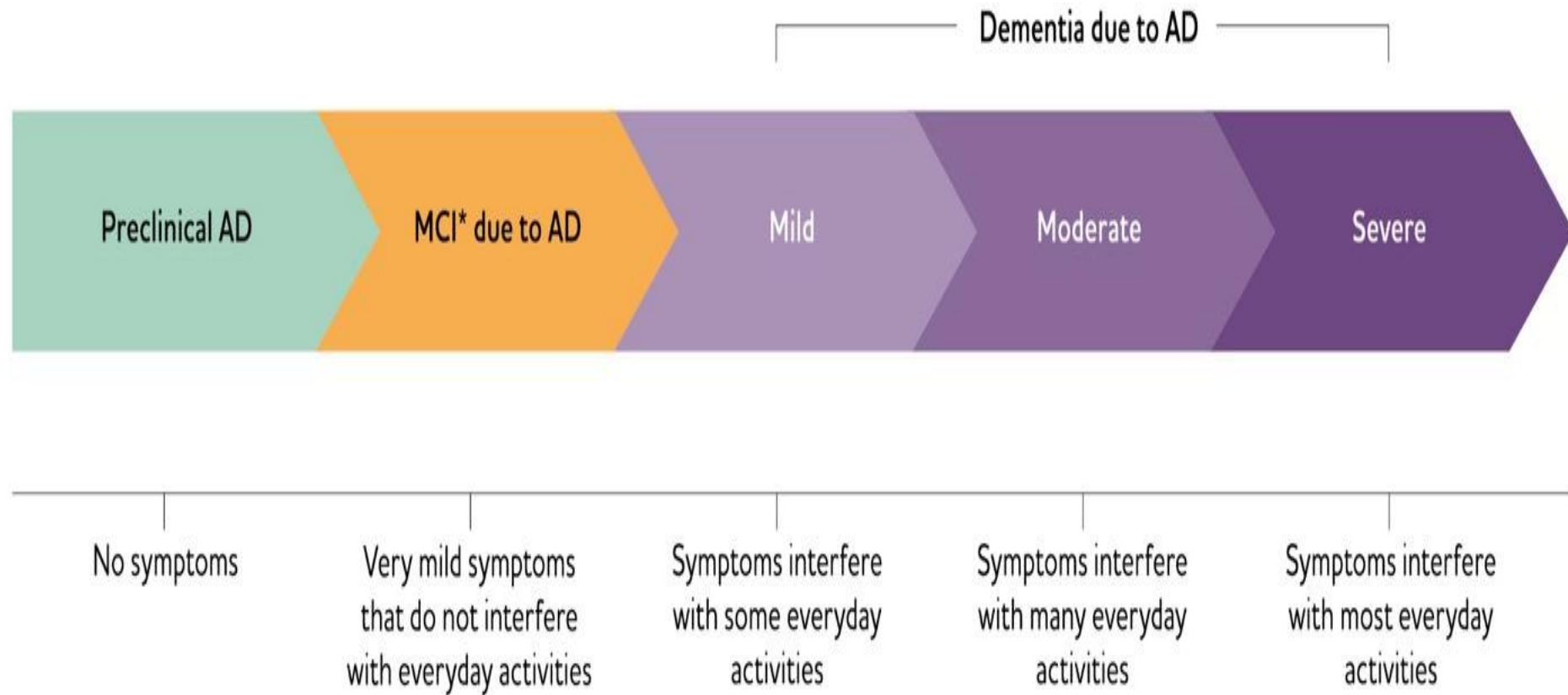
For mild neurocognitive disorder:

- Probable Alzheimer's disease is diagnosed if there is evidence of a causative Alzheimer's disease genetic mutation from either genetic testing or family history
- Possible Alzheimer's disease is diagnosed if there is no evidence of a causative Alzheimer's disease genetic mutation from either genetic testing or family history, and all three of the following are present:

- ✓ Clear evidence of decline in memory and learning
- ✓ Steadily progressive, gradual decline in cognition, without extended plateaus
- ✓ No evidence of mixed etiology (i.e., absence of other neurodegenerative or cerebrovascular diseases, or another neurological or systemic disease or condition likely contributing to cognitive decline)

Severity of AD

31



Take Home Messages

- Alzheimer's disease is most common cause of dementia
- Early diagnosis is important to slow down further decline.
- Biomarkers have emerging role in early diagnosis.
- Appropriate use of neurocognitive tests, choice of imaging and diagnostic criteria adapted to the local settings depending on the available resources are important for early diagnosis and management.



Thank You!