

Lichte Cognitieve Stoornissen (MCI): Prodromen van dementie?

C. Jonker · H.C. Comijs

Abstract Mild cognitive impairment: a prodromal phase of dementia? Cognitive decline without dementia is common among older persons. A variety of clinical concepts have been introduced in the past 30 years, in order to describe these cognitive deficits arising in older persons. The most frequently used concept is Mild Cognitive Impairment (MCI). MCI is generally seen as a prodromal phase of Alzheimer disease (AD). Several concepts are described, with the neuropsychiatric features and predictors of conversion to dementia c.q. AD. Finally, consequences of preclinically diagnoses for health care are clarified.

Tijdschr Gerontol Geriatr 2007; 38:115-121

Samenvatting Cognitieve beperkingen zónder dat er sprake is van dementie komen bij ouderen frequent voor. Er zijn om deze cognitieve beperkingen te kunnen definiëren, de afgelopen 30 jaar meerdere klinische concepten in het leven geroepen. Het meest gebruikte en onderzochte concept is MCI (mild cognitive impairment). MCI wordt in het algemeen als het voorstadium van de ziekte van Alzheimer gezien. De verschillende concepten worden besproken, waarbij tevens aandacht besteed zal worden aan begeleidende neuropsychiatrische verschijnselen en predictoren die de kans op conversie naar dementie i.c. de ziekte van Alzheimer verhogen. Tot slot worden de beleidsconsequenties van preklinische diagnostiek van dementie besproken.

Keywords Mild Cognitive Impairment · MCI · predictoren · neuropsychiatrische verschijnselen

Inleiding

Volgens de gangbare standaard mag de diagnose dementie pas gesteld worden als er sprake is van waarneembaar verlies van autonomie en hulpbehoefendheid. Dat houdt in dat de cognitieve stoornissen zo ernstig moeten zijn, dat het alledaags functioneren wordt beïnvloed. Vrijwel altijd is er dan al enkele jaren sprake van cognitieve achteruitgang. Het is dan ook niet verrassend dat er een groeiende belangstelling is voor de preklinische diagnostiek dementie, anders gezegd, voor het stadium waarin het dagelijks functioneren nog niet wordt beïnvloed. Het voorschrijven van medicamenten met het oogmerk het ziekteproces te vertragen – zoals beschikbaar voor de ziekte van Alzheimer (AD) – is zinvol als dit in een zo vroeg mogelijk stadium van de ziekte gebeurt.

De belangstelling voor de preklinische diagnostiek van dementie is niet van recente datum. In de afgelopen decennia zijn verschillende concepten geïntroduceerd in een poging om normale cognitieve veroudering te onderscheiden van het beginstadium van dementie. De introductie van ‘mild cognitive impairment’ (MCI) als klinische entiteit en voorstadium van de ziekte van Alzheimer heeft geleid tot een hernieuwde belangstelling voor de zeer vroege diagnostiek van dementie en pogingen om de voorspellende waarde van MCI voor de ziekte van Alzheimer in kaart te brengen.¹ In het navolgende zullen verschillende concepten voor cognitieve veroudering de revue passeren. Vervolgens worden cognitieve concepten besproken die ziektegerelateerd zijn (MCI, CIND), waarbij tevens aandacht besteed zal worden aan begeleidende neuropsychiatrische verschijnselen en predictoren die de kans op conversie naar dementie i.c. de ziekte van Alzheimer verhogen. Tenslotte zullen enkele opmerkingen gemaakt worden

C. Jonker (✉)
gedragsneuroloog, VU medisch centrum, EMGO Instituut,
Amsterdam

over de beleidsconsequenties van preklinische diagnostiek van dementie.

Prevalentie

Cognitieve stoornissen zónder dat sprake is van dementie - ook wel aangeduid als lichte cognitieve stoornissen of cognitieve beperkingen - komen frequent bij ouderen voor. In grootschalig epidemiologisch onderzoek varieert de prevalentie bij ouderen van 16.8% tot 26.6%, en stijgt boven de 65 jaar elke 10 jaar met 10%.^{2,3} Lichte cognitieve stoornissen komen voor bij 22% van de 75+ ouderen, boven de 85 jaar stijgt dit percentage tot 29%, als tenminste de psychometrische grensscore, waarboven van lichte cognitieve stoornissen kan worden gesproken, met het ouder worden niet wordt aangepast. Lichte cognitieve stoornissen in verschillende (cognitieve) domeinen worden frequenter gezien dan geïsoleerde geheugendefecten. Hoge leeftijd, genetische predispositie (APOE4), micro-infarcten in de hersenen en risicofactoren voor hart- en vaatlijden (hypertensie, diabetes mellitus, etc) bevorderen het ontstaan van cognitieve beperkingen bij ouderen.^{4,5}

Concepten voor normale cognitieve veroudering

In 1962 introduceerde Kral 'goedaardige ouderdomsvergeetachtigheid' (benign senescent forgetfulness (BSF): het zich incidenteel niet kunnen herinneren van onbelangrijke feiten en gebeurtenissen uit het recente verleden.⁶ Midden jaren 80 werden formele diagnostische criteria voor BSF opgesteld onder de noemer 'leeftijdgeassocieerde geheugenstoornissen' (age-associated memory impairment, AAMI).⁷ Voorwaarde was het bestaan van subjectieve geheugenklachten, en een afname op een geheugentest van tenminste 1 standaard deviatie (SD) vergeleken met jongeren. AAMI werd beschouwd als een niet progressief syndroom. Tot op heden wordt het concept nauwelijks gebruikt.

Omdat geleidelijk aan duidelijk werd dat cognitieve achteruitgang bij ouderen zich niet beperkt tot de geheugenfunctie alleen, maar zich ook uitstrekt tot andere cognitieve domeinen, zoals concentratie, probleemoplossend vermogen, taal en visueel-ruimtelijke functies, werd midden jaren 90 het begrip 'leeftijdgeassocieerde cognitieve achteruitgang' (ageing-associated cognitive decline, AACD) geïntroduceerd.⁸ De belangrijkste criteria waren klachten over en problemen met het cognitief functioneren, gesignaleerd door het individu zelf of door een betrouwbare informant. Een groot verschil met AAMI

is dat het referentiekader voor het cognitief functioneren de ouderen zelf zijn. Prestaties op cognitieve testen dienen tenminste 1 SD beneden het gemiddelde van een populatie ouderen te liggen. De klachten moeten tenminste 6 maanden bestaan en er moet sprake zijn van een sluipend begin en geleidelijke progressie, waardoor oorzaken als CVA, depressie en delirium zijn uitgesloten. Als de concepten AAMI en AACD toegepast worden in een oudere populatie, blijkt er sprake van 2 verschillende klinische entiteiten, waarbij met AACD een cognitief zwaarder gestoorde groep wordt geselecteerd dan met AAMI.⁹

Een vergelijkbaar concept, maar dan vertaald in klinische criteria, is 'leeftijdgerelateerde cognitieve achteruitgang' (age-related cognitive decline, ARCD). De operationalisatie hiervan beperkt zich tot klinische verschijnselen als het vergeten van namen en afspraken, en problemen met het probleemoplossend vermogen, die niet kunnen worden toegeschreven aan specifieke mentale stoornissen of neurologische aandoeningen. Strikte criteria voor ARCD ontbreken echter, waardoor het concept klinisch nooit ingang heeft gevonden.

Cognitieve achteruitgang als prodromen van dementie

CIND

In de diagnostische classificatiesystemen voor psychiatrische ziekten - DSM-IV en ICD-10 - zijn verschillende diagnoses voor cognitieve stoornissen opgenomen die het gevolg zijn van een somatische aandoening. De concepten 'amnestische stoornis' en 'cognitieve stoornis NAO' duiden op cognitieve problemen die niet het gevolg zijn van dementie, maar vermoedelijk van de directe fysiologische consequenties van een somatische aandoening, zoals endocriene stoornissen, intoxicaties, enzovoort. Psychiatrische ziekten als oorzaak zijn hierbij uitgesloten. Vanuit de Canadian Health and Aging Study werd het concept 'cognitieve stoornis, geen dementie' (cognitive impairment, no dementia, CIND) geïntroduceerd. In deze studie werd de diagnose CIND gesteld als geen sprake was van dementie volgens de DSM-criteria, maar uitsluitend cognitieve stoornissen bestonden, vastgesteld door verschillende neuropsychologische tests.¹⁰ In tegenstelling tot vergelijkbare concepten uit DSM-IV en ICD-10 worden niet alleen lichamelijke en neurologische ziekten, maar ook psychiatrische stoornissen gerekend tot de mogelijke oorzaken van CIND. Uit het onderzoek bleek dat bij ouderen met CIND in 8,2% van de gevallen depressie de oorzaak was van de cognitieve problemen, in 6,9% alcohol en 'drugs' problemen, en in 15,4% cerebrovasculair lijden.¹⁰ De onderzoekers

vonden ook dat een aanzienlijk percentage (17,6%) van de mensen met CIND één of meer beperkingen had bij activiteiten in het dagelijks leven. Dit zou kunnen betekenen dat bij sommige mensen met CIND al sprake was van een beginnende dementie.

MCI

MCI is een ziekteconcept voor ouderen met cognitieve stoornissen, die (nog) niet voldoen aan de criteria van dementie, omdat functionele beperkingen ontbreken. Het concept Mild Cognitive Impairment (MCI) werd voor het eerst gebruikt door Rubin¹¹, en is vervolgens in 1991 gherdefinieerd door medewerkers van het Max Planck Instituut in Duitsland.¹² Nadat Petersen (1,13) criteria voor MCI had vastgesteld, werd het concept gelanceerd als voorstadium van dementie i.c. de ziekte van Alzheimer. Er worden inmiddels drie vormen van MCI onderscheiden¹³: 1) amnestische MCI (aMCI), 2) multipale domein MCI (mdMCI) en 3) enkelvoudige, geen amnestische MCI (single, non-memory MCI; snMCI). Recent splitste Petersen¹⁴ categorie 2 (mdMCI) nog op in het wel of niet aanwezig zijn van mnestische functiestoornissen. Multipel domein MCI (mdMCI) + amnestische functiestoornissen vergroot de kans op een ontwikkeling richting de ziekte van Alzheimer, terwijl verondersteld mag worden dat het *ontbreken* van mnestische functiestoornissen bij mdMCI een grotere kans geeft dat zich een dementie van het Lewy body type ontwikkelt. De subtypes zijn ingevoerd om de voorstadia van de verschillende vormen van dementie te kunnen onderkennen, het ontbreekt echter nog aan diagnostische criteria van de laatste twee subtypes (mdMCI en snMCI). Het meest gebruikte en onderzochte MCI concept is aMCI en wordt als het voorstadium van de ziekte van Alzheimer gezien, waarbij in het algemeen de geheugenproblemen op de voorgrond staan. Het concept aMCI komt overeen met het oorspronkelijk door Petersen gedefinieerde MCI concept en is als volgt gedefinieerd:

1. geheugenklachten, bij voorkeur bevestigd door een informant
2. episodische geheugenstoornissen
3. intacte intelligentie c.q. intact algeheel cognitief functioneren
4. intact dagelijks functioneren, dus geen functionele beperkingen
5. exclusie van psychiatrische en somatische oorzaken van de geheugenproblemen
6. geen aanwijzingen voor dementie volgens de standaardcriteria.

De criteria zijn weliswaar helder gedefinieerd, maar door het ontbreken van een eenduidige operationalisatie worden veel patiënten in onderzoek geïncludeerd die geen voorstadium van de ziekte van Alzheimer hebben.¹⁵

Het concept aMCI verwijst primair naar een pathologische oorzaak van cognitieve achteruitgang, waarbij de stoornissen in het kortetermijngeheugen centraal staan. Vanuit de kliniek was al veel langer bekend dat geïsoleerde geheugenstoornissen, beter bekend als amnestisch syndroom, in veel gevallen voorstadium zijn van de ziekte van Alzheimer.^{16,17,18} De prevalentie van geïsoleerde geheugenstoornissen is echter laag en varieert van 5-7%. De helft van deze patiënten ontwikkelt na 4 jaar de ziekte van Alzheimer.

Onderzoek naar de validiteit van aMCI als preklinisch stadium van dementie c.q. de ziekte van Alzheimer heeft aangetoond dat sprake is van een heterogeen concept. Achtergrond hiervan is de slechte operationalisatie van criterium 3 en 4 van het aMCI concept: de intacte intelligentie en het ontbreken van functionele beperkingen.¹⁹ Van aMCI patiënten met een cognitieve score in de normaalrange op de MMSE (score ≥ 24) of CAMCOG (score ≥ 80) werd zondermeer aangenomen dat het algeheel cognitief functioneren i.c. de intelligentie, intact is. Uit zorgvuldig neuropsychologisch onderzoek blijkt echter dat aMCI patiënten met ogenschijnlijk geïsoleerde geheugenstoornissen, naast slechte prestaties op testen die het episodisch geheugen beoordelen, in veel gevallen ook slechter presteren op testen voor executieve functies^{20,21} en op testen die een beroep doen op taal en op handelingsvaardigheid.²² Het onderscheid tussen aMCI en mdMCI hangt derhalve sterk af van de gebruikte tests. Het zijn juist de mdMCI patiënten met mnestische functiestoornissen die een verhoogd risico hebben om de ziekte van Alzheimer te ontwikkelen. De bevinding dat bij onverklaarbare geheugendefecten op latere leeftijd vaak verschillende cognitieve functies zijn aangedaan, blijkt ook uit het gebruik van klinische schalen, met name de Clinical Dementia Rating (CDR).²³ Met behulp van de CDR kan het functioneren van patiënten met cognitieve functiestoornissen op zes domeinen in kaart worden gebracht. Op basis van een uitvoerig semi-gestructureerd interview dat deels bij de patiënt, deels bij de partner wordt afgenomen, worden achtereenvolgens recent geheugen, oriëntatie, oordeelsvermogen, vrijetijdsactiviteiten, sociaal functioneren en zelfverzorging beoordeeld. De score op de CDR varieert van 0.5 – 3. Mensen met een CDR score 1-3 voldoen aan de DSM-IV criteria voor dementie. Mensen met een CDR score 0.5 hebben óf geïsoleerde geheugenstoornissen, óf naast geheugendefecten lichte problemen in de andere cognitieve domeinen,

maar nog zo gering dat het alledaagse functioneren niet of nauwelijks hinder ondervindt.

Conversie naar dementie

De conversie naar dementie toont een grote spreiding, variërend tussen 10-15% na 1 jaar tot 29-53% na 3 jaar.^{1,24,25} Deze variatie is in sterke mate afhankelijk van a) de gebruikte steekproef waarin de studie is uitgevoerd (oudere bevolking of klinische steekproeven), b) het gehanteerde concept voor cognitieve achteruitgang, en c) andere factoren die de conversie naar dementie beïnvloeden. Zo blijkt uit de studie van Bennett e.a. dat patiënten met MCI, vergeleken met personen zonder MCI, een bijna 2x hogere kans hebben binnen 4,5 jaar te overlijden, en een 3x hogere kans om de ziekte van Alzheimer te ontwikkelen.²⁶ Morris en medewerkers deden longitudinaal onderzoek met de CDR; mensen met MCI (CDR = 0.5) werden 9,5 jaar vervolgd.²⁷ Conversie naar de ziekte van Alzheimer trad op als ook op het domein ‘oordeelsvermogen’ en ‘sociaal functioneren’ meer afwijkingen bestonden dan bij de controlegroep, ook al waren er geen cognitieve functiestoornissen volgens de Mini-Mental State Examination (MMSE). Gebrek aan ziekte-inzicht bij mensen met MCI, dat wil zeggen de discrepantie tussen het eigen oordeel over het alledaags functioneren en het oordeel van de partner, blijkt eveneens een goede voorspeller van conversie naar de ziekte van Alzheimer.²⁸

Uit verschillende studies blijkt dat ruim 1/3 van de ouderen met cognitieve achteruitgang of MCI na 5 jaar geen cognitieve problemen meer heeft en dat 15-20% stabiel blijft.^{29,30,31,32} Bij de herstelde c.q. gestabiliseerde groep bleken angst voor dementie, slechte lichamelijke toestand en persoonlijkheidsfactoren (o.a. neuroticisme) een belangrijke rol te spelen in de etiologie van de lichte cognitieve stoornissen. Dit betekent dat de validiteit van het MCI concept voor dementie matig is. Wordt uitsluitend het klinisch concept als criterium voor MCI gebruikt, dan dienen patiënten lange tijd te worden vervolgd om zekerheid te krijgen of zich al dan niet dementie ontwikkelt.

Predictoren voor achteruitgang

Zijn er dan andere criteria op basis waarvan mensen met cognitieve stoornissen die converteren naar dementie onderscheiden kunnen worden van de stabiele c.q. herstelde groep?

Gedragsveranderingen

Uit een retrospectieve analyse, waarbij partners van demente patiënten met behulp van een gestructureerd interview naar de eerste verschijnselen werd gevraagd, kwam naar voren dat verhoogde prikkelbaarheid, angstgevoelens, depressieve stemming, het afhouden van sociale contacten en het zich terugtrekken en ‘tot niets komen’ in 30% van de gevallen de eerste verschijnselen zijn van dementie.³³ Daarnaast blijken de gedragsveranderingen in het preklinisch stadium van dementie niet primair een verscherping van premorbide trekken, maar bestaan ook uit nieuw gedrag, waarbij apathie, gebrek aan interesse en prikkelbaarheid op de voorgrond staan.³⁴⁻³⁷ Naast stemmingsveranderingen (dysforie, matte stemming, verhoogde prikkelbaarheid en angstgevoelens) wordt apathie in ongeveer 40% van de patiënten met cognitieve achteruitgang c.q. MCI waargenomen. De waarde van dergelijke cross-sectionele, deels retrospectieve, studies is echter beperkt. Uit longitudinaal bevolkingsonderzoek onder cognitief intacte ouderen blijkt dat met name traagheid in denken, apathie en initiatiefverlies risicofactoren zijn voor dementie.³⁸ Cognitieve stoornissen in combinatie met apathie (zonder stemmingsstoornissen) geeft ook een verhoogde kans op conversie naar dementie, vermoedelijk omdat apathie verwijst naar executieve functiestoornissen.³⁹ Depressieve verschijnselen op oudere leeftijd zijn in 30% van de gevallen de eerste verschijnselen van cognitieve achteruitgang. Uit het spaarzaam longitudinaal onderzoek onder poliklinische populaties blijkt dat de kans op conversie naar de ziekte van Alzheimer toeneemt wanneer lichte cognitieve stoornissen gepaard gaan met een depressie.⁴⁰ Dit geldt overigens niet, wanneer uitsluitend depressieve verschijnselen met de Geriatric Depression Scale (GDS) worden gedetecteerd.⁴¹

Mediale temporale atrofie

Een biomarker die in belangrijke mate voorspellend is voor conversie van MCI naar de ziekte van Alzheimer is atrofie van (para)hippocampus en entorhinale cortex, beiden betrokken bij de opslag van nieuwe informatie in het geheugen.⁴² Bij het ontbreken van hippocampale atrofie converteert 9% van de MCI patiënten in 3 jaar naar de ziekte van Alzheimer. Bij matige hippocampale atrofie is dat 3x zoveel (26%), bij ernstige atrofie converteert de helft van alle MCI patiënten naar Alzheimer in een tijdsverloop van 3 jaar.

Biomarkers

Andere biomarkers zijn de concentratie van het $A\beta_{1-42}$ en tau-eiwit in de liquor. Seniele plaques bestaan voornamelijk uit β -amyloid ($A\beta_{1-42}$). Het tau-eiwit is een maat voor degeneratie van neuronen. Een verhoogd concentratie aan tau-eiwit in de liquor, in combinatie met een verlaagd gehalte aan $A\beta_{1-42}$ heeft een sensitiviteit van 80%-90% voor conversie naar AD. Lage concentraties van $A\beta_{1-42}$ worden ook gevonden bij andere vormen van dementie, met name bij Lewy Body dementie (LBD), terwijl hoge concentraties van het tau-eiwit regelmatig gezien worden bij fronto-temporale dementie (FTD). Uit diverse studies blijkt dat de specificiteit van hoge concentraties tau-eiwit in combinatie met een verlaagd $A\beta_{1-42}$ t.o.v. een normaal groep, hoger is dan 80%.⁴³ Normaal concentraties in de liquor van tau-eiwit en $A\beta_{1-42}$ sluit echter een ontwikkeling naar Alzheimer niet uit.⁴⁴ Het drager zijn van tenminste één ApoE4 allele geeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van aMCI. De predictieve waarde van ApoE4 voor de conversie van MCI naar AD staat echter ter discussie.⁴⁵⁻⁴⁷

De ontwikkeling van biomarkers voor de vroege diagnostiek van dementie is hoopvol. Hoewel dit nog met onderzoek onderbouwd moet worden, lijkt het zeer aannemelijk dat, als mensen met cognitieve problemen (1) gedragsveranderingen vertonen in de zin van depressie c. q. apathie, (2) op de CDR 0,5 scoren, (3) op de MRI atrofie vertonen van de (para)hippocampus of enthorinale cortex, en (4) de liquor cerebrospinalis gekenmerkt wordt door een verlaagde concentratie $A\beta_{1-42}$ en een verhoogde concentratie van het tau-eiwit, de kans op de ziekte van Alzheimer zo groot is dat al gesproken mag worden van een zeer vroeg stadium van de aandoening. Onlangs is al een eerste multivariabele benadering voor de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer in het pre-dementie stadium gepubliceerd.⁴⁸

Beleidsconsequenties

In toenemende mate bezoeken mensen met geheugenklachten hun huisarts of de geheugenpolikliniek uit angst dement te worden en in het verpleeghuis terecht te komen. Dergelijke mensen willen gerustgesteld worden of in elk geval weten of ze een verhoogde kans hebben dement te worden. Dat roept de vraag op of vroege detectie wel zo nuttig is, omdat de diagnostiek van het preklinisch stadium van dementie complex is en niet leidt tot volledige zekerheid over een zich ontwikkelende dementie en omdat het effect van Alzheimer medicatie i.c. de cholinesteraseremmers zeer beperkt is en voor het preklinisch stadium van de ziekte van Alzheimer zelfs

niet is aangetoond.⁴⁹ Zodra mensen met geheugenklachten zich in het medisch circuit melden zal echter uitgebreid onderzoek moeten plaatsvinden. Uitvoerig onderzoek is bedoeld om een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer op te sporen, maar ook om andere (behandelbare) oorzaken van cognitieve achteruitgang vast te stellen.

Depressie, angst en chronische lichamelijke ziekten kunnen oorzaken zijn van klachten over het geheugen.⁵⁰ Als screeningsinstrument is de CDR²³ te prefereren boven de MMSE, alhoewel ook bij de CDR de scoring tussen klinici uiteen blijkt te lopen. De MMSE is erg gevoelig voor leeftijd en opleiding, en bij MCI bevinden de MMSE scores zich doorgaans in het normaalbereik: MMSE 24-30. Bovendien bevat de MMSE geen subtests voor executieve functies, die met name gevoelig zijn voor achteruitgang. Vroege detectie van geheugenstoornissen betekent voor de patient erkenning dat er wel degelijk iets aan de hand is. Door dergelijke patiënten nauwlettend te volgen kan - zodra conversie naar dementie i.c. de ziekte van Alzheimer heeft plaats gevonden - gestart worden met begeleiding van patiënt en systeem, en kunnen zonnodig cholinesteraseremmers worden voorgeschreven. Pas als de vroege diagnostiek van dementie met biomarkers algemeen ingang heeft gevonden, lijkt het verantwoord om Alzheimerpatiënten in het prodromale stadium te gaan behandelen, als tenminste effectieve (genees)middelen voor dit stadium van de ziekte beschikbaar zijn.

Omdat op korte termijn geen effectieve therapie is te verwachten, lijkt het vooralsnog zinvol om de aandacht te richten op preventie van cognitieve achteruitgang. Recent beschreven Fratiglioni e.a.⁵¹ op basis van observationeel onderzoek drie etiologische hypothesen voor cognitieve achteruitgang (de cognitieve reserve hypothese, de vasculaire hypothese en de stresshypothesen), die een aanzet vormen om via een actieve en sociaal geïntegreerde levenswijze cognitieve achteruitgang te voorkomen. Hierbij zijn van belang: actieve maatschappelijke participatie op oudere leeftijd ('use it, or lose it'), vroegtijdige en adequate behandeling van risicofactoren voor hart- en vaatlijden en adequate stresshantering. Dergelijke adviezen zijn zeker niet afdoende, maar passen in de huidige trend om met een aangepaste levenswijze te trachten cognitieve achteruitgang te voorkomen.

Literatuur

- Petersen RC, Smith GE, Warung SC e.a. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56:303-308.

- Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O e.a. Prevalence of cognitive impairment. Data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology* 2001; 57: 1655-1662
- Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST e.a. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study (CHS): Cognition Study. *Arch Neurol* 2003a; 60:1385-1389
- Dik MG. Cognitive decline in older persons. Contribution of genetics, health and lifestyle. Thesis, VU Medisch Centrum 2002, Amsterdam
- Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C e.a. Riskfactors for mild cognitive impairment in the cardiovascular Health Study (CHS): Cognition Study. *Arch Neurol* 2003b; 60:1394-1399
- Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *J Can Med Assoc* 1962; 86:257-260
- Crook T, Bartus RT, Ferris SH e.a. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology* 1986; 2:261-276
- Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatrics* 1994; 6:63-68
- Richards M, Touchon J, Ledéser B e.a. Cognitive decline in ageing: are AAMI and AACD distinct entities? *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:534-540
- Graham JE, Rockwood K, B Lynn Beattie e.a. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349:1793-1796
- Rubin EH, Kinscherf D. Psychopathology of very mild dementia of the Alzheimer type. *Am J Psychiatry* 1989; 146:1017-1021
- Zaudig M A. new systematic method of measurement and diagnosis of "mild cognitive impairment" and dementia according to ICD-10 and DSM-III-R criteria. *Int Psychogeriatr* 1992; suppl 2:203-219.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A e.a. Current concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2001; 58:1985-1992.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256:183-194
- Visser PJ, Scheltens P, Verhey FRJ. Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1348-1354
- Schmand B, Jonker C, Hooijer C e.a. Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology* 1996; 46:121-125.
- Bowen J, Teri L, Kukull W e.a. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997; 349:763-765
- Hodges J. The amnesic prodrome of Alzheimer's disease. *Brain* 1998; 121:1601-1602
- Ritchie K & Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000; 355:225-228
- Daly E, Zaitchik D, Copeland M e.a. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000; 57:675-680
- Chen P, Ratcliff D, Belle SH e.a. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000; 55:1847-1853
- Wang QS & Zhou JN. Retrieval and encoding of episodic memory in normal aging and patients with mild cognitive impairment. *Brain Research* 2002; 924:113-115
- Berg L, Hughes CP, Danziger WL e.a. Mild senile dementia of Alzheimer type (SDAT): research diagnostic criteria, recruitment, and description of a study population. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1982; 45:962-968
- Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* 2001; 56:37-42
- McKelvey R, Bergman H, Stern J. Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in elderly subjects with a mild memory loss. *Can J Neurol* 1999; 16:23-28
- Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA. e.a. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002; 59:198-205
- Morris JC, Storandt M, Miller JP e.a. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58:397-405
- Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L e.a. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2002; 58:758-764
- Larrieu S, Letteneur L, Orgogozo JM. e.a. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59:1594-1599
- Fisk JD, Merry HR, Rockwood K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology* 2003; 61:1179-1184
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C e.a. Mild cognitive impairment, amnesic type. An epidemiologic study. *Neurology* 2004; 63:115-121
- Comijs HC, Dik MG, Deeg DJH, e.a. The course of cognitive decline in older persons: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17:136-142
- Petry S, Cummings JL, Hill MA e.a. Personality alterations in dementia of the Alzheimer type. A three-year follow-up study. *J Geriatr Psychiatry Neurology* 1989; 2:203-207
- Cummings JL, Mega M, Gray K e.a. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314
- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B e.a. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *JAMA* 2002; 288:1475-1483.
- Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F e.a. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alz Dis Assoc Disord* 2004; 18 :17-21
- Feldman H, Scheltens P, Scarpini E e.a. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 62:1199-1201
- Geerlings MI, Schoevers RA, Beekman ATF e.a. Depression and the risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatr* 2000; 176, 568-575.
- Ready RE, Ott BR, Grace J. Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11:222-228
- Modrego PJ, Ferrandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type. A prospective cohort study. *Arch Neurol* 2004; 61:1290-1293
- Tierney MC, Boyle E, Lam E. e.a. Do depressive symptoms in memory-impaired elders predict probable Alzheimer's disease? *Aging & Mental Health* 1999; 3:88-93
- Jack CR, Petersen RC, Xu YC e.a. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52:1397-1403
- Blennow K & Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2:605-613
- Arai H, Nakagawa T, Kosaka T e.a. Elevated cerebrospinal fluid tau protein level as a predictor of dementia in memory-impaired individuals. *Alzheimer's Res* 1997; 3:211-213.
- Amieva H, Letteneur L, Dartiques JF e.a. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting with mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18:87-93
- Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL e.a. The apolipoprotein E epsilon4 allele and incident Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment. *Neurocase* 2005; 11:3-7

- Kryscio RJ, Schmitt FA, Salazar JC e.a. Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology* 2006; 66:828-832
- Visser PJ, Verhey FRJ, Scheltens P e.a. Diagnostic accuracy of the Preclinical AD Scale (PAS) in cognitively mildly impaired subjects. *J Neurol* 2002; 249:312-319.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M e.a. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine* 2005; 352:2379-2388
- Comijs HC, Deeg DJH, Dik MG e.a. Memory complaints; the association with psycho-affective and health problems and the role of personality characteristics. A 6-year follow-up study. *J Affective Disord* 2002; 72:157-165
- Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004; 3:343-353