

IDIOPATICKÁ ĽAHKÁ KOGNITÍVNA DYSFUNKCIA

doc. MUDr. Egon Kurča, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a MFN, Martin

Autor podáva základné informácie o koncepcii tzv. ľahkej kognitívnej dysfunkcie (mild cognitive impairment). Idiopatická ľahká kognitívna dysfunkcia môže byť klinickým predstupňom demencie najčastejšie podmienenej rozvíjajúcou sa Alzheimerovou chorobou. Z tohto dôvodu je depistáž osôb s ľahkou kognitívnou dysfunkciou a ich klinické sledovanie základným predpokladom pre možnosť včasnej liečby demencie podmienenej hlavne Alzheimerovou chorobou. Prehľadný článok osobitne pojednáva o etiológii, klinickom obraze, epidemiológii, diagnostike, prognostike a liečbe idiopatickej ľahkej kognitívnej dysfunkcie. **Kľúčové slová:** ľahká kognitívna dysfunkcia, pamäť, demencia, Alzheimerova choroba.

Kľúčové slová MeSH: poruchy kognitívne – etiológia, diagnostika, terapia; pamäť; demencia; Alzheimerova choroba.

Úvod

Demencia je charakterizovaná ťažkou poruchou dvoch a viacerých zložiek kognitívnych funkcií, poruchami správania a výrazným obmedzením denných životných aktivít pacienta. Medzi duševným zdravím a demenčným syndrómom existuje plynulý prechod – kontinuum – stavov, ktoré nespĺňajú diagnostické kritéria demencie, ale neuropsychologickými testami sa pravidelne zisťuje porucha kognitívnych funkcií. V súčasnosti sa v klinickej neurológii a psychiatrii uplatňuje **koncepcia tzv. ľahkej kognitívnej dysfunkcie (mild cognitive impairment)**, pri ktorej majú pacienti poruchu jednej zložky kognitívnych funkcií (najčastejšie je to pamäť), nemajú poruchy správania a ich denné životné aktivity nie sú výraznejšie obmedzené (7).

Etiológia

Etiologicky môže byť **ľahká kognitívna dysfunkcia (LKD)** podmienená sociálnou izoláciou a chýbaním dostatočného množstva podnetov z vonkajšieho prostredia a/alebo inaktivitou ťažšieho stupňa (napr. pri depresii). V týchto prípadoch je LKD reverzibilná odstránením vyvolávajúcej príčiny. Inými príkladmi **reverzibilnej LKD** môžu byť úzkostná porucha alebo niektoré delirantné stavy. Veľkú skupinu tvoria **symptomatické LKD** (vaskulárne encefalopatie a stavy po cievnych mozgových príhodách, nádory mozgu a extracerebrálne systémové malignity, toxické a karenčne-nutričné encefalopatie – napr. alkoholizmus, mentálne retardácie, metabolické encefalopatie – napr. chronická urémia a dialyzačná encefalopatia, stavy po kraniocerebrálnej traume a niektoré zriedkavejšie príčiny – napr. hypotyreóza, hypovitaminóza B₁₂, chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba). Samozrejme, spektrum príčin, ktoré môžu spôsobiť vznik syndrómu LKD, je podstatne širšie. Symptomatická LKD však nie je predmetom záujmu tohto odborného zdelenia. Predmetom záujmu

je **idiopatická LKD** bez zistenej príčiny. Je známe, že idiopatickú LKD môžeme rozdeliť do dvoch skupín:

1. Prognosticky dobrá LKD súvisiaca s vekom, ktorá neprogreduje až do obrazu demencie. Tento typ je v anglofónnej odbornej literatúre označovaný celým radom synonym (aging associated cognitive decline, age associated memory impairment, age consistent memory impairment, late life forgetfulness). Menej adresné sú pomenovania, ktoré nedefinujú súvislosť kognitívneho deficitu s vekom (mild cognitive impairment, cognitively impaired non demented).

2. Prognosticky zlá LKD, ktorá progreduje a v rôznom časovom horizonte vyústi až do klinického obrazu demencie.

Základným problémom je nemožnosť v súčasnosti od seba odlíšiť prognosticky dobrú a prognosticky zlú LKD. Súbor osôb s idiopatickou LKD teda zahŕňa aj prognosticky zlých pacientov s budúcim vývojom demencie, z ktorých veľká časť bude mať stanovenú diagnózu Alzheimerovej choroby. Práve včasné rozpoznanie tejto skupiny osôb by umožnilo začať čo najskôr liečbu s overenou účinnosťou (napr. donepezil, rivastigmin, galantamin, memantin) s cieľom v maximálnej možnej miere spomaliť vývoj ochorenia a čo najdlhšie zachovať pacientom prijateľnú kvalitu života (7, 16).

Klinický obraz

LKD (najčastejšie pod obrazom poruchy pamäte, zníženej všítipivosti a vybaviteľnosti) subjektívne udáva až 30% populácie a jej výskyt narastá so stúpajúcim vekom. Častejšie sú to osoby s vysokoškolským vzdelaním a intelektuál i, prípadne ľudia s obavami a strachom z Alzheimerovej choroby. Všeobecne platí, že čím je nižšia úroveň vzdelania, tým dlhšie zostáva porucha skrytá a nerozpoznaná. Pri LKD sú kognitívne schopnosti postihnutej osoby vo všeobecnosti zachované. Zachované sú aj denné aktivity

pacienta. LKD je nevyhnutné objektívne potvrdiť batériou vybraných neuropsychologických testov. Medzi najpoužívanéjšie radíme nasledovné testy: Global deterioration scale, Clinical dementia rating, Mini mental state examination, Clock test a Memory actual state questionnaire. V klinickej praxi sa stále používa aj tzv. Hatchinského skóre, ktoré môže napomôcť pri odlíšení vaskulárnej etiológie alebo degeneratívnej etiológie kognitívnej poruchy. Výsledky získané vyšetrením pacienta je potrebné porovnať s výsledkami získanými testovaním dostatočne veľkého súboru zdravých osôb. Pre zamedzenie vzniku falošne pozitívnych a falošne negatívnych výsledkov musí byť kontrolný súbor adjustovaný nielen podľa veku a pohlavia, ale musia byť zohľadnené aj otázky vzdelania a rôzne sociálne a jazykovo-kultúrne aspekty. Artero a spol. regresným modelom spracovali výsledky dvoch prospektívnych štúdií a na ich základe zostavili vlastný model troch neuropsychologických testov (Delayed auditory verbal recall test, Construction test, Category fluency test) s vypočítanou 99% špecifitou a 73% senzitivitou v detekcii tzv. LKD so zlou prognózou (4). Rovnako môžu nedostatočná pozornosť a tenacita negatívne ovplyvniť výsledky testovania. Idiopatická LKD nespĺňa diagnostické kritéria demencie a v čase stanovenia diagnózy pre ňu neexistuje žiadne medicínske (neurologické, psychiatrické ani iné) vysvetlenie. Vo vybraných prípadoch môže byť problémom rozlíšenie LKD a ľahkej demencie.

Epidemiológia

Podľa kanadskej štúdie CSHA je prevencia vzniku demencie v populácii staršej ako 65 rokov 8 % (6). Celoživotné riziko vzniku Alzheimerovej choroby uvádza Drachman medzi 14,5–26,2 % (10). Ebly a spol. udávajú prevalenciu idiopatickej LKD vo vyššej vekovej skupine 16,8 % (11). Grundman a spol. zistili, že až 44 % pacientov s idiopatickou

L'KD konvertovalo v priebehu obdobia troch rokov na Alzheimerovu chorobu s dementným syndrómom (12). Busse a spol. zistili v štúdií LEILA75+ prevalenciu idiopatickej L'KD v rozpätí 3–36 % podľa použitých diagnostických kritérií. Percento konverzie kognitívnej dysfunkcie do demencie v priebehu sledovaného obdobia 2,6 roka bolo v intervale 23–47 % (5). Wahlund a spol. sledovali 3 roky súbor osôb s idiopatickou L'KD. Na konci obdobia sledovania vykázalo 5 pacientov (11 %) zlepšenie kognitívnych funkcií, stav 23 pacientov (53 %) sa nezmenil a 15 pacientom (35 %) bola diagnostikovaná demencia (27). Morris a spol. predkladajú dokonca výsledky, podľa ktorých v určitom časovom horizonte progredujú do obrazu demencie takmer všetci pacienti s idiopatickou L'KD (20). V prípade progresie sa tzv. amnestické L'KD bez postihnutia iných kognitívnych funkcií s veľkou pravdepodobnosťou vyvinú do Alzheimerovej choroby, kým naopak L'KD s neporušenou pamäťou majú pri progresii skôr tendenciu transformovať sa na iné neuropsychiatrické ochorenie. Je známy profil príznakov charakteristický pre vaskulárnu L'KD (zachovaná pamäť, porucha pozornosti a exekutívnych funkcií), pre L'KD predchádzajúcu demencii s Lewyho telieskami (kolísanie úrovne kognitívnej poruchy, extrapyramídové príznaky, prechodné stavy poruchy vedomia) a pre L'KD predchádzajúcu vzniku fronto-temporálnej demencie (typická kognitívne-behaviorálna porucha) (18).

Diagnostika

Osobitnou otázkou zostáva, kde by sa mala diagnóza L'KD stanovovať? V ambulanciách všeobecných praktických lekárov? V špeciálnych ambulanciách neurológov, psychiatrov a psychologov? Výhodou všeobecných lekárov je niekedy bližší kontakt s rodinou pacienta alebo skutočnosť, že sám lekár pacienta osobne pozná. Rovnako dostupnosť vyšetrenia praktickým lekárom je podstatne vyššia ako dostupnosť vyšetrenia lekárom-špecialistom. Na druhej strane je správnosť stanovenia diagnózy L'KD špecialistom vyššia v porovnaní s praktickým lekárom. Taktiež potreba vylúčiť symptomatické formy L'KD vyžaduje prácu neurológa a využitie ďalších pomocných klinických, zobrazovacích a laboratórnych vyšetrení.

Zásadný význam pri stanovení diagnózy idiopatickej L'KD má **klinické neurologické vyšetrenie** a súbor vybraných **neuropsychologických testov**. Význam ďalších pomocných zobrazovacích a laboratórnych vyšetrení je v tomto kontexte diskutabilný. Ich cieľom je okrem vylúčenia symptomatických L'KD aj snaha detegovať prognostické zlé formy L'KD (najčastejšie sú to predklinické resp. minimálne klinické štádiá Alzheimerovej choroby).

EEG vyšetrením zisťujeme v porovnaní s kontrolnými osobami najčastejšie difúzne ľahko až stredne ťažko abnormálne záznamy bez špecifických grafoelementov. Rovnako spektrálne analýzy a tzv. brain mapping ukazujú difúzne neložiskové zníženie výkonu EEG signálu s občasným maximom v temporoparietálnych oblastiach. Niektorí autori uvádzajú aj hraničný pokles synchronizácie EEG signálu v pásme frekvencie beta v skupine pacientov s L'KD v porovnaní s kontrolným súborom osôb (24). Praktický prínos EEG vyšetrenia v diagnostike L'KD je však problematický a EEG vyšetrenie ani nie je súčasťou viacerých diagnostických algoritmov.

Vyšetrením cerebrospinálneho likvoru je možné v časti prípadov potvrdiť zvýšenú hodnotu enzýmu cholinacetyltransferázy. Vysvetľuje sa to nadmernou aktiváciou syntézy acetylcholínu pri rozvíjajúcom sa deficite cholinergnej transmisie v rámci systému vychádzajúceho z nucleus basalis Meynerti. Tri novšie ukazovatele zisťované v cerebrospinálnom likvore sú považované za hodnotný biologický marker L'KD so zlou prognózou, pretože sú patologické už pred vznikom dementného syndrómu v skupine osôb s Alzheimerovou chorobou. Jedná sa o hodnotu celkového tau proteínu (total-tau, t-tau) – biochemický korelát neuronálnej degenerácie, fosforylovaného tau proteínu (phospho-tau, p-tau) – biochemický korelát hyperfosforylácie tau proteínov a pravdepodobne tvorby neurofibrilárnych kľbiek a proteínu A beta 42 – biochemický korelát metabolizmu proteínu A beta a pravdepodobne formácie senilných amyloidových plakov (2). Úloha hodnôt glykozylovanej acetylcholinesterázy a glykozylovanej butyrylcholinesterázy v likvore ako včasných biologických markerov budúcej transformácie L'KD na Alzheimerovu chorobu nebola potvrdená, aj keď môžu predstavovať určitý ukazovateľ progresie ochorenia pri longitudinálnom sledovaní (22). Han a spol. udávajú signifikantný pokles sulfatidu a pomeru sulfatid/fosfatidylinozitol v likvore osôb s idiopatickou L'KD v porovnaní s hodnotami zistenými v kontrolnom súbore zdravých osôb (14). Tarkowski a spol. zistili v likvore osôb s prognosticky zlou L'KD zvýšenú produkciu prozápalových cytokínov (tumor necrosis factor alpha, TNF α) a zníženú produkciu protizápalových cytokínov (transforming growth factor beta, TGF β), čo potvrdzuje, že prítomnosť zápalových pochodov v CNS je jedným zo včasných komponentov patogenézy Alzheimerovej choroby (25). Zaujímavé výsledky prezentovali Hampel a spol.: hodnota likvorového p-tau proteínu s fosforylovaným treonínom v polohe 231 je efektívnejšia ako hodnota t-tau proteínu v skorej detekcii Alzheimerovej choroby v skupine osôb s L'KD

(p-tau 231 zvýšil aj efektívnosť diferenciálnej diagnózy medzi Alzheimerovou chorobou, fronto-temporálnou demenciou a tzv. veľkou depresiou v starobe); hodnota likvorového proteínu p-tau s fosforylovaným treonínom v polohe 181 zvýšila efektívnosť diferenciálnej diagnózy medzi Alzheimerovou chorobou a demenciou s Lewyho telieskami; hodnota likvorového proteínu p-tau s fosforylovaným serínom v polohe 199 zvýšila efektívnosť diferenciálnej diagnózy medzi Alzheimerovou chorobou a skupinou tzv. non-Alzheimerových demencií; hodnota likvorového proteínu p-tau s fosforylovaným serínom v polohách 306/404 zvýšila efektívnosť diferenciálnej diagnózy medzi Alzheimerovou chorobou a vaskulárnou demenciou (13). Práve vyšetrenie t-tau, p-tau proteínu a bielkoviny A beta 42 v likvore dnes pravdepodobne predstavuje laboratórnu biochemickú metodiku in vivo s najvyššou senzitivitou a špecifitou v diagnostike L'KD.

Náhodné úmrtia osôb s diagnostikovanou idiopatickou L'KD z iných príčin (napr. autonehody) umožnili hľadanie histopatologických korelátov stavu nekropsiou mozgového tkaniva. V časti prípadov potvrdili prítomnosť neurofibrilárnych kľbiek v oblasti hipokampu a entorinálnej mozgovej kôry. Pri progresii stavu dochádza k šíreniu neurofibrilárnych kľbiek do laterálnej temporálnej kôry. Amyloidové plaky neboli zistené v skupine pacientov s idiopatickou L'KD (7).

MR vyšetrením mozgu boli dokázané atrofické zmeny a hypoaktivita vybraných štruktúr limbického systému (hipokampus, mediálny talamus, corpora mamillaria a dorzálna cingulum) pri L'KD s izolovanou poruchou pamäte. V skupine osôb s Alzheimerovou chorobou boli zistené patologické zmeny v totožných častiach CNS, ale atrofia a hypoaktivita bola detegovaná aj v amygdale, temporo-parietálnej kôre a vo frontálnom asociačnom kortexe (21). Anstey a Maller potvrdili, že dlhotrvajúce sledovanie objemu hipokampu technikou tzv. MR volumetrie má vysokú prediktívnu hodnotu v otázke konverzie L'KD na Alzheimerovu chorobu. K zavedeniu metodiky do klinickej praxe je však potrebná jej štandardizácia a vytvorenie databázy referenčných hodnôt vyšetrením mozgu zdravých osôb vo vybraných vekových skupinách (3). Z ďalších zmien v MR obraze boli v časti prípadov zistené viacpočetné nešpecifické hyperintenzívne ložiská v T2 vážení v bielej hmote mozgu.

Kombináciou **SPECT vyšetrenia** a neuropsychologického vyšetrenia zistili Huang a spol. pokles rCBF v parietálnych lalokoch, relatívny nárast rCBF v prefrontálnej kôre a ťažšiu poruchu v oblasti epizodickej pamäte, zrakovopriestorovej a celkovej kognície v skupine osôb s progresívnou L'KD v porovnaní so

stacionárnou LKD s dobrou prognózou. Diagnostická efektivita kombinácie obidvoch metód dosahuje pri použití ROC krivky 82–84 % (15). Je opísaná aj asymetrická hypoperfúzia v parieto-temporálnej oblasti zistená SPECT vyšetrením v skupine osôb s idiopatickou LKD v porovnaní s kontrolným súborom zdravých osôb. Almkvist a spol. vyšetrili jedincov zo 4 rodín s mutáciami spojenými s výskytom Alzheimerovej choroby (2 rodiny s mutáciami APP génu – KN670/671ML, E693G; 2 rodiny s mutáciami PS1 génu – M146V, H163Y), ktorí nemali klinické príznaky demencie ani výraznejšej kognitívnej dysfunkcie. SPECT vyšetrením zistili redukciu perfúzie v temporálnej oblasti autori v 5 prípadoch z celkovo 13 vyšetrených osôb. Dve osoby mali v MR obraze nešpecifické hyperintenzívne ložiská v bielej hmote v T2 vážení. Hladina proteínu A beta 42/43 v likvore nebola v štúdií hodnotená pre široké rozpätie intervalu fyziologických hodnôt v kontrolnej skupine. Nosiči mutácií mali v likvore nesignifikantné zvýšenie hladiny celkového tau proteínu. Autori konštatovali, že vykonanými vyšetreniami nezistili presvedčivé abnormality v skupine nosičov mutácií spojených s výskytom Alzheimerovej choroby (1). V literatúre sú aj opakované informácie o využití pozitronovej emisnej tomografie (PET) v diagnostike LKD (7).

Prognostika

Osobitne dôležité miesto má v problematike idiopatickej LKD otázka stanovenia prognózy stavu. Selekcija tzv. LKD so zlou prognózou umožní vybrať súbor pacientov, ktorí môžu mať profit z včasného začatia liečby farmakami zo skupiny tzv. kognitív. Zobrazovacie metódy v čele s MR vyšetrením ukazujú patologický nález v priemere už dva roky pred manifestáciou demencie a stanovením diagnózy Alzheimerovej choroby. V časti prípadov sú potrebné opakované MR vyšetrenia so sledovaním dynamiky patologických zmien v čase. Rozporné výsledky boli zatiaľ získané s použitím novších zobrazovacích techník (MR spektroskopie, funkčná MR pri zadávaní napr. pamäťových úloh, PET s použitím rôznych rádiofarmák). Význam detekcie alely $\epsilon 4$ apolipoproteínu E v stanovení prognózy LKD je diskutabilný. Časť autorov neprikladá tomuto laboratornému ukazovateľu štatisticky signifikantný význam. Ojedinelé práce testovali a údajne preukázali význam ďalších markerov v stanovení prognózy LKD (hladina homocysteínu, hladina LDL, index LDL/HDL, sérové zápalové parametre – napr. interleukín-6) (7). V skúšaní je paleta ďalších pomocných a laboratorných vyšetrení (napr. vyšetrenie čuchu – tzv. pocket smell test, krvná hemoxigenáza-1, prítomnosť tau proteínov v likvore, prítomnosť

proteínu A beta 42 v likvore). Zásadný význam v stanovení prognózy vývoja idiopatickej LKD majú stále opakované neuropsychologické testy v pravidelných časových intervaloch. Napr. zhoršený výsledok Clinical dementia rating testu je zlý prognostický faktor. Zlý prognózu predstavuje aj prehĺbenie amnézie (napr. Delayed verbal recall tests), prítomnosť globálneho kognitívneho poškodenia, časová dezorientácia (napr. problém odčítania času) a poruchy exekutívnych funkcií (7).

Terapia

Terapia idiopatickej LKD pozostáva z **nefarmakologických postupov** a z **farmakologickej liečby**. Nefarmakologické postupy zahŕňajú komplexné informovanie pacienta o jeho stave, primerané zvýšenie psychickej a fyzickej aktivity pacienta s dostatkom odpočinku (spánok). Samozrejmosťou je neužívanie sedatívnych a hypnoticky pôsobiacich liekov a vylúčenie všetkých ovplyvňujúcich príčin rozvoja poruchy kognície (pokiaľ sú prítomné). Motivácie na informovaného pacienta spravidla pôsobí aj pravidelné psychologické testovanie. Zatiaľ nie sú k dispozícii výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií, ktoré by umožnili tzv. evidence-based liečbu idiopatickej LKD v stupni A. V súčasnosti sa používajú v liečbe lieky zo skupiny tzv. kognitív (inhibítory acetylcholinesterázy – donepezil, rivastigmin, galantamin; NMDA antagonisti – memantin) (16). Sú informácie aj o účinnosti podávania prekursorov acetylcholínu ako je napr. cholin alfoscerát (9). Montgomery a spol. potvrdzujú v svojej práci účinnosť podávania acetyl-L-karnitínu v porovnaní s placebom (19). Podľa výsledkov posledných štúdií nemá doteraz kontroverzná hormonálna substitučná liečba žien v menopauze význam pri ľahkej kognitívnej dysfunkcii. Naopak napr. podávanie estrogénu s progestinom je spojené s výraznejším rizikom vzniku komplikácií (tromboembolická choroba, karcinóm endometria atď.) v porovnaní s dokumentovaným liečebným účinkom (23). Diskutovaná je aj otázka vzťahu andropauzy a LKD a prípadného podávania androgénov či modulátorov androgénových receptorov (26). Pomerne nové sú poznatky o vzájomných vzťahoch apolipoproteínu E, cholesterolu a proteínu A beta. Cholesterol moduluje tvorbu

proteínu A beta a na druhej strane proteín A beta ovplyvňuje dynamiku intracelulárneho cholesterolu s možnosťou vzniku tauopatie. Z uvedeného vyplývajú úvahy o liečebnom využití hypolipidemík a najmä statínov v liečbe kognitívnej poruchy (7). V liečbe LKD sa používajú aj antioxidantné látky (tokoferol, ginkgo biloba), nootropiká (piracetam), nesteroidné antireumatiká, blokátory glutamatergických receptorov a prípravky obsahujúce magnézium (17). Clarke potvrdzuje účinnosť podávania kyseliny acetylsalicylovej, folátu a vitamínov skupiny B (thiamin, pyridoxin, kyanokobalamin) v potlačaní rizikových faktorov vzniku kognitívnej poruchy a demencie – aktivácie trombocytov, generácie reaktívnych kyslíkových radikálov a hladiny homocysteínu (8). V rovine terapie budúcnosti sú zatiaľ liečebné postupy zamerané priamo proti neuropatologickému substrátu ochorenia: inhibítory beta a gamasekretáz, glykozaminyglykanové mimetiká, amyloidová imunoterapia – vakcinácia, blokátory fosforylácie tau proteínov a formácie neurofibrilárnych kliek, antiapoptotiká (17).

Záver

Na záver je potrebné povedať, že napriek nejednoznačnému definovaniu chorobnej jednotky (symptomatické LKD ale aj tzv. idiopatické LKD predstavujú určitý syndróm), chýbaniu spoľahlivých prognostických faktorov ochorenia a chýbaniu overených liečebných postupov existuje v súčasnosti už všeobecný konsenzus o nevyhnutnosti včasnej diagnostiky LKD a dôsledného monitorovania jej vývoja. Rovnako pokračuje výskum v oblasti etiopatogenézy a terapie LKD.

Zoznam skratiek

EEG – elektroencefalogram
MR – magnetická rezonancia
CNS – centrálny nervový systém
SPECT – single photon emission computerized tomography
rCBF – regional cerebral blood flow
ROC – receptor operator curve
APP – amyloid precursor protein
PS1 – presenilin 1
LDL – low density lipoprotein
HDL – high density lipoprotein
NMDA – N-methyl D-aspartát.

Literatúra

1. Almkvist O, Axelman K, Basun H, Jensen M, Viitanen M, Wahlund LO, Lannfelt L. Clinical findings in nondemented mutation carriers predisposed to Alzheimer's disease: a model of mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003; 179: 77–82.
2. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Blennow K. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003; 179: 47–51.
3. Anstey KJ, Maller JJ. The role of volumetric MRI in understanding mild cognitive impairment and similar classifications. *Aging Ment Health.* 2003; 7 (4): 238–250.
4. Artero S, Ritchie K. The detection of mild cognitive impairment in the general practice setting. *Aging Ment Health.* 2003; 7 (4): 251–258.

5. Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC; Leipzig Longitudinal Study of the Aged LEILA75+. Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurol Scand.* 2003; 108 (2): 71–81.
6. Canadian Study of Health and Aging Working Group: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J.* 1994; 150: 899–913.
7. Chertkow H. Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol.* 2002; 4: 401–407.
8. Clarke R, Harrison G, Richards S. Vital Trial Collaborative Group. Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia. *J Intern Med.* 2003; 254 (1): 67–75.
9. De Jesus Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003; 25 (1): 178–193.
10. Drachman D. If we live long enough, will we all be demented? *Neurology.* 1994; 44: 1563–1565.
11. Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol.* 1995; 52:612–619.
12. Grundman M, Petersen RC, Morris JC, et al. ADSC Cooperative Study. Rate of dementia of the Alzheimer type (DAT) in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology.* 1996; 46: A403.
13. Hampel H, Goernitz A, Buerger K. Advances in the development of biomarkers for Alzheimer's disease: from CSF total tau and Abeta(1-42) proteins to phosphorylated tau protein. *Brain Res Bull.* 2003; 61 (3): 243–253.
14. Han X, Fagan AM, Cheng H, Morris JC, Xiong C, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid sulfatide is decreased in subjects with incipient dementia. *Ann Neurol.* 2003; 54 (1): 115–119.
15. Huang C, Wahlund LO, Almkvist O, Elehu D, Svensson L, Jonsson T, Winblad B, Julin P. Voxel – and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *Neuroimage.* 2003; 19 (3): 1137–1144.
16. Ihl R. The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment. *Pharmacopsychiatry.* 2003; 36 (Suppl 1): S38–43.
17. Jelic V, Winblad B. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003; 179: 83–93.
18. Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78 (10): 1290–1308.
19. Montgomery SA, Thal LJ, Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003; 18 (2): 61–71.
20. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early stage Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001; 58: 397–405.
21. Nestor PJ, Fryer TD, Smielewski P, Hodges JR. Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2003; 54(3):343–51.
22. Saez-Valero J, Fodero LR, Sjogren M, Andreassen N, Amici S, Gallai V, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Parretti L, Blennow K, Small DH. Glycosylation of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase changes as a function of the duration of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2003; 72(4):520–6.
23. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289(20):2651–62.
24. Stam CJ, van der Made Y, Pijnenburg YA, Scheltens P. EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2003; 108(2):90–6.
25. Tan RS, Pu SJ, Culbertson JW. Role of androgens in mild cognitive impairment and possible interventions during andropause. *Med Hypotheses.* 2003; 60(3):448–52.
26. Tarkowski E, Andreassen N, Tarkowski A, Blennow K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74(9):1200–5.
27. Wahlund LO, Pihlstrand E, Jonhagen ME. Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003; 179:21–4.