

ČASNÁ STADIA DEMENCE – MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY A LÉČBY

as. MUDr. Jakub Hort, Ph.D., MUDr. Martin Vyhnálek, doc. MUDr. Martin Bojar, CSc.

Neurologická klinika UK, 2. LF a FN Motol, Praha

Většina pacientů s demencí není diagnostikována včas a řada z nich není zachycena vůbec. Rozvoj demence předchází mírná kognitivní porucha. V počátečních stádiích onemocnění se mohou velmi dobře uplatnit specializovaná vyšetření biomarkerů Alzheimerovy choroby a ostatních demencí a podrobné neuropsychologické vyšetření. Léčbou založenou na důkazech časných stádií demence jsou inhibitory acetylcholinesterázy, které se testovaly i u MCI. Čím dříve s léčbou začneme, tím se nám lépe daří oddálit nejzávažnější stadia onemocnění. Účinnost tradičně užívaných nootropik a vazoaktivních substancí není v případě Alzheimerovy choroby prokázána. Nezbytnou součástí péče je podpora duševní aktivity a sociálních vazeb pacientů. Klíčová slova: Alzheimerova choroba, mírná kognitivní porucha, časná diagnostika, biomarkery, léčba počátečních stádií demence.

Úvod a definice

Definice DSM IV uvádí, že nezbytným příznakem syndromu demence je porucha paměti. Současně musí být přítomna porucha alespoň jedné z dalších kognitivních funkcí: afázie, apraxie, agnózie nebo porucha exekutivních funkcí a deficit by se měl projevovat v pacientově denním životě. Vlastní rozvinutý syndrom demence je předcházen ve většině případů stavem nazývaným mírná kognitivní porucha – MCI (z anglického Mild Cognitive Impairment). Pacienti s mírnou kognitivní poruchou mají objektivizovatelný kognitivní deficit, avšak nesplňují kritéria demence.

Definice MCI není zcela jednotná, avšak většina autorů požaduje objektivně zjištěné izolované poruchy paměti překračující 1,5 směrodatné odchylky od věkové normy, intaktní ostatní kognitivní funkce a úplnou soběstačnost pacienta. Podle aktuálního konceptu MCI (14) se preferuje pohled na MCI jako na prodromální stadium demence a nikoliv jako na selektivní postižení paměti bez současného postižení dalších kognitivních funkcí. MCI se proto dělí na amnestické a neamnestické (afatická MCI, dys-exekutivní MCI atd.) a dále podle počtu postižených kognitivních modalit. Průměrně u 15% pacientů s MCI (zejména s amnestickým MCI) se každý rok rozvine Alzheimerova choroba (ACH) (9). Neamnestické MCI častěji konvertuje ve vaskulární demenci (VAD), demenci s Lewyho tělisky (LBD) nebo frontotemporální demenci (FTD). Rizikovým faktorem pro MCI jako takové jsou změny na MRI – multiinfarktové změny, atrofie, dále přítomnost ApoE4, deprese, dále je uváděn i afroamerický původ (20).

Epidemiologie

V České republice je celkový počet pacientů s demencí odhadován na sto tisíc osob, prevalence činí tedy přibližně 1% populace. V populaci nad 65 let se objevuje 10 nových případů demence na 1 000 lidí za rok a posti-

huje tak v této věkové skupině 5% všech jedinců. V populaci nad 85 let je demence ještě častější, vyskytne se 90 nových případů na 1 000 lidí za rok, a tak v této věkové skupině trpí demencí 30–50% osob. Výskyt demence se bude zvyšovat se stárnutím populace v ČR. Ve státech Evropské unie tvoří demence již dnes jedno z nejčastějších onemocnění. Každý rok se vyskytne přibližně 600 tisíc nových případů, což převyšuje nové případy cévních mozkových příhod, cukrovky nebo rakoviny prsu.

Většina pacientů s demencí projde stadiem MCI. Na základě Petersenových kritérií se prevalence pacientů s amnestickým MCI odhaduje průměrně na 1–5% celkové populace a ve věkové skupině nad 90 let až na 11%. Údaje o incidenci jsou méně známe a pohybují se v rozmezí 8–25 nových případů na 1 000 obyvatel za rok (3).

Amnestické MCI tvoří většinu (uvádí se až 90%) všech jedinců s MCI. Přesná epidemiologická data však nejsou k dispozici (3).

Diagnostika

Neuropsychologická diagnostika MCI a demence: v praxi se pro orientační diagnostiku syndromu demence nejvíce používá Mini-Mental State Examination test (MMSE), který spolehlivě odliší středně těžkou demenci od normální populace. Selhává však v diagnostice časných stádií demence a MCI. Důvodem je velká závislost skóre na věku a vzdělání, dále pak malá senzitivita testu. Navíc je zcela nedostatečný pro záchyt frontotemporální demence (FTD), neboť vůbec nevyšetřuje exekutivní funkce (např. verbální fluenci) vázané na frontální lalok (12). Právě u FTD však bývají tyto postiženy jako první. Je tedy vhodný spíše pro monitoraci průběhu onemocnění demencí a přeceňována je jeho role pro diagnostiku. Jako diagnostický nástroj by měl být chápán pouze jako jednoduchý a orientační bed-side test. Za hranici pro demenci se považují hod-

noty pod 24 bodů a rozdělení tíže postižení v závislosti na škále MMSE je následující:

- 30–27 bodů – normální kognitivní funkce, může se jednat o MCI
- 26–25 bodů – hraniční nález, může jít o lehkou poruchu poznávacích funkcí nebo počínající demenci, je doporučeno sledování testované osoby
- 24–18 bodů – lehká demence
- 17–6 bodů – středně těžká demence
- < 6 bodů – těžká demence.

Souvislost poklesu skóre v MMSE a přechodu MCI v demenci je však problematická. Nelze ji proto přijímat bez výhrad. Vzhledem k tomu, že je příliš jednoduchý pro testování paměti, nemůže odlišit pacienty s MCI od zdravých kontrol, ani pacienty s MCI od pacientů s demencí. Pacienti s MCI mohou dokonce dosahovat v MMSE plný počet bodů. K naplnění kritérií MCI je tedy třeba objektivizovat kognitivní postižení a zejména poruchy paměti senzitivnějšími testy. Z bed-side testů je senzitivnější Adenbroek Cognitive Examination (ACE) test. K otestování verbální paměti je výhodné použít například do češtiny přeložený Paměťový test učení (AVLT – Auditory verbal learning test) pracující se sadou 15 slov, vizuální paměť může být prověřena Bentonovým retenčním testem. Komplexní prověření všech druhů paměti umožňuje Wechslerova paměťová škála, jež je však časově náročná. Mezi komplexní testy použitelné k diagnostice časných stádií demence patří vedle Wechslerova testu například test CAMCOG (Cambridge Cognitive Examination) či Mattisův Dementia Rating Scale. Vyšetření dalších kognitivních funkcí přesahuje rozsah tohoto článku. Hlavním rozdílem MCI a demence je však skutečnost, že pacienti s MCI by neměli mít narušeny aktivity denního života. Důležitým doplňkem vyšetření neuropsychologického je proto posouzení dopadů deficitu na aktivity denního života pacienta. Z tohoto důvodu je nutné

vyšetření v doprovodu rodinného příslušníka nebo pečovatele. K objektivizaci se používají standardizované škály, například ADL (Activity of Daily Living) (obrázek 1).

Diagnostika počátečních stadií demence

Z hlediska včasnosti diagnostiky je důležitá role rodiny, jež souvisí s informovaností veřejnosti, a zejména role praktických lékařů. Nedávno provedený výzkum, který však nezahnoval ČR, ukázal, že doba která uplyne od objevení se prvních příznaků onemocnění až ke stanovení diagnózy je stále neúměrně dlouhá (obrázek 2)

I přes postupný vznik specializovaných pracovišť (klinik, center pro poruchy paměti), představujících nový fenomén v poslední době se nadále jeví role praktického lékaře v péči o pacienty s demencí jako velmi důležitá. Ke specialistům a tedy k účinné medikaci však dospěje pouze menší část pacientů. Důvodů je celá řada. Jedním z nich může být i skutečnost, že praktičtí lékaři pacienty s kognitivní poruchou nediodagnostikují, a proto je neodešlou ke specialistovi. Průměrný obvod praktického lékaře čítá asi 1500–1800 pojištěnců. Na základě epidemiologických údajů se dá snadno odhadnout, že každý praktický lékař má v průměru 15–20 pacientů s demencí, která bývá patrně zaměňována s projevy „mozkové aterosklerózy“ nebo dokonce „stáří“. V naší Poradně pro poruchy paměti tvoří pacienti s kognitivním deficitem odeslaní na neurologické vyšetření právě praktickými lékaři asi třetinu všech jedinců s kognitivním deficitem.

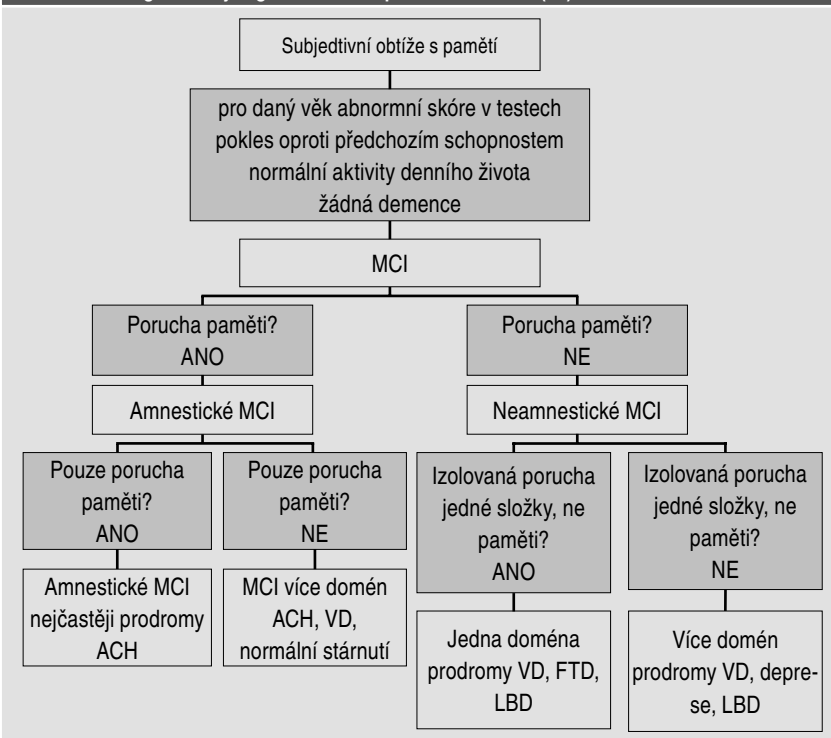
Biomarkery užívané v diagnostice kognitivního deficitu

Včasnější diagnostice v rukách specialistů napomáhají tzv. biomarkery (obrázek 3). Jejich objev je výsledkem snahy prokázat první objektivní projevy demence včas. Ideální biomarker, tak jak byl definován konsenzem několika Memory klinik v USA již v roce 1998 (13), by měl mít tyto vlastnosti: měl by detekovat hlavní neuropatologické změny demence, diagnostickou senzitivitu >80% pro detekování ACH a specifitu >80% pro odlišení jiných druhů demence, což by mělo být ověřeno pitevními nálezy. Měl by být spolehlivý, opakovatelný, neinvazivní, jednoduchý a levný. Doporučené kroky k stanovení takového biomarkeru zahrnují potvrzení alespoň dvěma nezávislými studiemi publikovanými v impaktovaných časopisech.

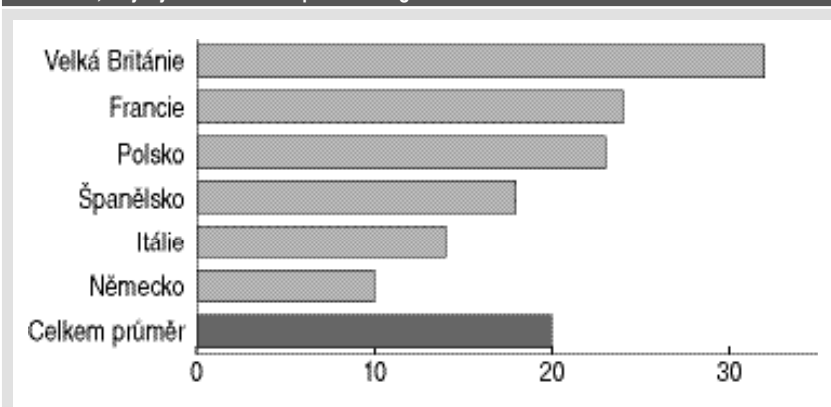
V praxi se mohou biomarkery podle svého využití dělit na 3 možné skupiny:

1. biologické koreláty: statisticky mají vztah k ACH, ale nelze je zavést do klinické praxe pro nízkou senzitivitu a specifitu
2. diagnostické koreláty ACH: větší než 80% senzitivita a specifita – většina biomarke-

Obrázek 1. Diagnostický algoritmus MCI podle Petersena (14)



Obrázek 2. výsledky evropského průzkumu Facing Dementia Survey (2004) – graf zobrazuje, kolik měsíců uplynulo od chvíle, kdy pečovatel zaznamenal první příznaky nemoci do okamžiku, kdy byla stanovena správná diagnóza



rů; pomohou stanovit diagnózu, ale samostatně pro přesnou diagnostiku ACH nepostačují; je nutné je interpretovat v kontextu klasické diagnostické rozvahy; příkladem je vyšetření likvoru (Aβ a tau protein), MRI volumetrie, zobrazovací metody na hypometabolismus nebo ApoE4 (tabulka 1)

3. biomarkery jako pomocná měření: nejnápadnější využití; v této indikaci přesně mapují průběh onemocnění, odrážejí efekt léčby a ověřují mechanismus působení léků ovlivňujících amyloidogenezu (MRI volumetrie – atrofie v čase, změna hladiny Aβ-v likvoru během léčby)

Významná je úloha biomarkerů zejména v počátku onemocnění, při predikci rozvoje ACH u pacientů s MCI. Změna biomarkerů v mozkomíšním moku (snížená hladina β-amyloidu, zvýšená hladina celkového tau proteinu a fosforylovaného tau proteinu) může předcházet klinickou

manifestaci onemocnění o 1–2 roky (1). Jako slibná metoda se jeví MRI volumetrie, která průkazem poklesu volumu hipokampu a amygdaly u pacientů s MCI dovoluje rovněž předpovědět zvýšené riziko konverze v ACH (10).

Léčba MCI a počátečních stadií Alzheimerovy choroby

Situace v léčbě MCI je odlišná od léčby počátečních stadií ACH. U rozvinuté ACH bylo prováděno velké množství klinických studií, naproti tomu možnostem léčby MCI se věnuje zvýšená pozornost až v poslední době. Nejnovější tříletá studie provedená skupinou Alzheimer's Disease Cooperative Trial (ADCS) byla provedena na souboru 769 pacientů s amnestickým MCI. Pacienti byli randomizováni do 3 skupin: donepezil 10 mg, vitamin E 2000 IU a placebo. Pacienti byli sledováni 3 roky a hodnocena byla primárně progresse z MCI do pravděpodobné ACH a sekundárně

i kognitivní funkce. Tato studie prokázala, že donepezil po dobu 18 měsíců léčby brání u pacientů s MCI konverzi do ACH v porovnání s placebem a vitamínem E. Tento účinek však nepřetržoval déle než 18 měsíců po celou dobu 3letého trvání studie. Pokud se však hodnotila zvlášť skupina pouze pacientů s ApoE4 pozitivitou (zjednodušeně by se dalo interpretovat, že se jedná o pacienty se zvýšeným rizikem ACH, neboť ApoE 4 pozitivita byla v této studii vyhodnocena jako hlavní prediktivní faktor pro konverzi MCI do ACH), pak ochranný vliv donepezilu na konverzi přetrvával i po 3 letech (15).

Dvě studie s galantaminem u MCI musely být prodlouženy pro nedostatečné množství pacientů, kteří se zhoršili z MCI do ACH, a podle předběžných výsledků neprokázaly efekt na snížení progresu do ACH. Očekává se publikování dalších výsledků, včetně analýzy možných vedlejších nežádoucích účinků galantaminu. Dále se očekávají výsledky rozsáhlé (přes 1 000 pacientů) dokončené studie s rivastigminem, která byla rovněž prodloužena z původních 2 let na 3–4 roky pro nižší progresi MCI do ACH. V jiné studii inhibitor COX2, rofecoxib (cca 1 200 pacientů) neprokázal u MCI efekt. Navíc byl v důsledku údajů o cerebrovaskulárním riziku stažen z trhu (11).

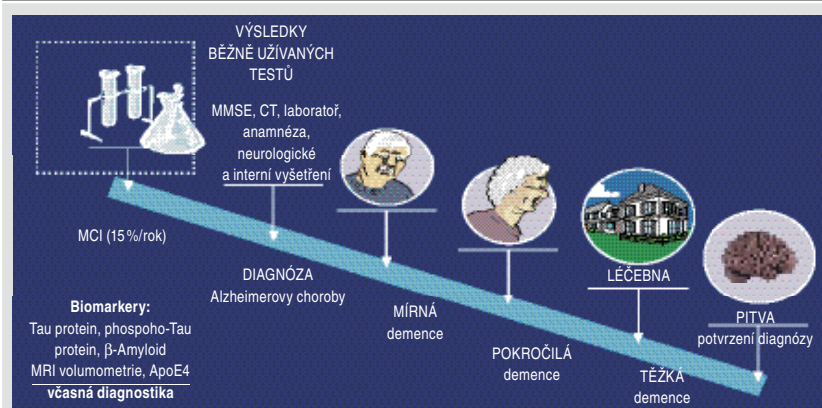
Pacienti s MCI představují, i přes všechny pokroky v této oblasti a snahu MCI přesněji definovat, stále velmi nesourodou skupinu zahrnující jak jedince s normálními projevy stárnutí, tak i jedince se zvýšeným rizikem ACH (například ApoE4 pozitivní, změnou biomarkerů v likvoru nebo poklesem volumu hipokampu). Tyto odlišnosti stále nejsou při výběru osob pro klinické studie s farmaky beze zbytku zohledněny. V důsledku odlišností při náboru pacientů se tak i jednotlivé skupiny mírou heterogenity pacientů mohou lišit. Například v ADCS studii byli jedinci s ApoE4 zastoupeni nejvíce – 55%. Ve studii s rivastigminem, která není dosud publikována, byli zastoupeni asi 40% a ve studii s galantaminem a rofecoxibem ještě méně. Je možné, že tento rizikový faktor mohl ovlivnit pravděpodobnost konverze MCI v ACH (9).

Evidence based léčbou rozvinuté ACH jsou jednoznačně inhibitory acetylcholinesterázy (7). Studie donepezilem (ARICEPT), rivastigminem (EXELON) a galantaminem (REMINYL) byly prováděny rovněž u pacientů v počátečních stádiích ACH (16). Všechny tři látky vykazují zlepšení kognitivních funkcí v porovnání s placebem. Retrospektivní metaanalýza porovnávala údaje získané z 10 studií s donepezilem, 6 s galantaminem a 5 s rivastigminem (4). Podle této metaanalýzy je účinnost všech tří preparátů na kognitivní funkce srovnatelná, u donepezilu a rivastigminu závislá na dávce. Galantamin a rivastigmin však vykazovaly větší riziko předčasného ukončení studie pro závažné nežá-

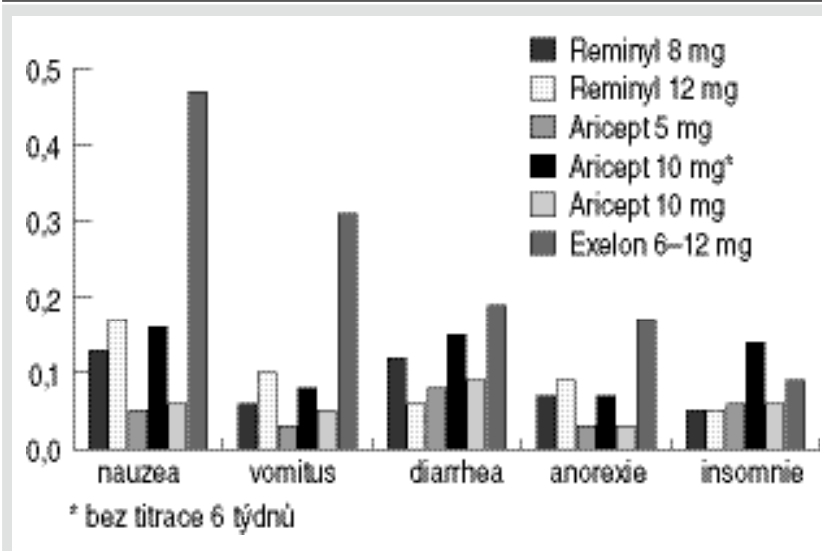
Tabulka 1. Biomarkery jako diagnostické koreláty Alzheimerovy choroby

abnormalita genetiky	způsob detekce
ACH s časným počátkem	mutace APP, PS1, & PS2
senilní ACH	ApoE4; jiné geny
biochemie a metabolismus mozku	
depozita amyloidu a tangles	Aβ-fragменты, celkový tau protein, phospho-tau protein v plazmě a likvoru
porucha mediátorů/lipidů	metabolity v likvoru
snížený průtok a metabolismus glukózy	PET/SPECT/fMRI
morfolgie mozku	
úbytek synapsí a neuronů	PET; protonová MR spektroskopie
atrofie mozku	MRI volumetrie

Obrázek 3. Stadia onemocnění a jejich diagnostika



Obrázek 4. srovnání vedlejších účinků. Údaje v grafu vycházejí z analýzy údajů o výskytu nežádoucích účinků přípravků Aricept, Exelon a Reminyl (11) poskytnuté jejich výrobci v SPC (souhrn údajů o přípravku), které jsou sestaveny na základě výsledků klinických studií (17). Z tabulky vyplývá, že nejlépe snášen je donepezil a nejhůře rivastigmin



doucí účinky, zvláště při vyšších dávkách. Obdobný efekt inhibitorů acetylcholinesterázy na kognitivní funkce vyplývá i z nezávislé analýzy skupiny Cochrane (2). Významněji se jednotlivé inhibitory acetylcholinesterázy liší v množství vedlejších nežádoucích účinků, které jsou však závislé na dávce a dají se zmírnit (nikoliv vyloučit) správnou titrací (obrázek 4).

Při volbě léku, jeho titraci a očekávání efektu léčby, je nutné si uvědomit, že příslušné klinické

studie prokázaly účinek na symptomy onemocnění až v určitých dávkách (2×8 mg a 2×12 mg pro galantamin, 2×3, 2×4,5 a 2×6 mg pro rivastigmin a 5–10 mg pro donepezil). Pokud tedy užívá pacient z důvodu nežádoucích vedlejších účinků a nemožnosti titrace pouze dávku 2×4 mg galantaminu, 2×1,5 mg rivastigminu nebo dávku menší než 5 mg donepezilu, pak není podle dostupných poznatků léčen vůbec a toto dávkovací schéma nemá žádný smysl.

V České republice bylo v loňském roce z celkového počtu odhadovaných 50–70 000 pacientů s demencí léčeno evidence-based léčbou demence (inhibitory acetylcholinesterázy a memantin) odhadem pouze 4 760 pacientů (6,8 %). Tím výrazně zaostáváme za zeměmi Evropské unie, kde ve Francii je léčeno přibližně 21 % pacientů a v USA dokonce 27,5 % pacientů. Významnou měrou se na tomto stavu podílí i fakt, že v ČR jsou nevhodně nastavena kritéria pro zahájení léčby inhibitory acetylcholinesterázy. Zcela v rozporu se současnými odbornými poznatky je nastavena horní hranice MMSE testu pro iniciaci léčby na příliš nízkých 20 bodů. V zahraničí se přitom umožňuje léčit již od 24 bodů, případně i výše. To diskriminuje všechny pacienty s počátečními stadii onemocnění a částečně například i osoby s vyšším vzděláním, kteří by ve stejné fázi onemocnění měli hypoteticky skórovat na škále MMSE výše. Přitom většina pacientů, kteří by se dali nově zachytit, připadá právě na počáteční stadia. Rozmezí pro léčbu inhibitory acetylcholinesterázy je stanoveno na 20 až 13 bodů na škále MMSE. Preparát memantin (EBIXA), který působí jiným mechanismem přes glutamatergní systém, má rozmezí stanoveno na 6–17 bodů na škále MMSE. Klinické studie provedené s memantinem prokázaly účinnost u pokročilých stadií a středně těžké demence a rovněž efekt v kombinaci terapii s inhibitory (18). Nejnovější výsledky však naznačují rovněž možnost rozšíření indikace do méně pokročilých stadií demence (19).

Inhibitory AChE jsou dnes doporučovaným standardem v léčbě mírné až středně těžké formy ACH pro svou účinnost ve zlepšení kognice, funkčních schopností i chování pacientů s ACH, což bylo prokázáno v krátkodobých i dlouhodobých studiích (19). Léčba těmito přípravky je relativně nákladná, je však účinná a má celospolečenský význam. Tyto léky dokáží oddálit nástup nejzávažnějších stadií onemocnění, zlepšit kvalitu života a významně prodloužit období, kdy je pacient soběstačný (18). Tím, že oddalují období plné závislosti na náročném ošetrovatelské péči a mírní poruchy chování, nastává eventuální nutnost umístění do zdravotnického nebo sociálního zařízení později. Léčba snižuje tedy zátěž pečovateli v rodině i za hospitalizace. Neléčením pacientů se proto pouze přenášejí náklady z oblasti zdravotní do sféry sociální. Léčba se může projevit snížením nákladů na nemocniční a ústavní péči a na zvýšení kvality života pacientů pouze za předpokladu, že je ACH včas diagnostikována a léčena již od počátečního stadia (6). Bylo totiž zjištěno, že pacienti, kteří zahájili léčbu v pozdějším stadiu demence se nevyrovnali svým výkonem pacientům s terapií zahájenou od samého počátku (5, 8).

Kognitiva jsou dosud schválena v ČR pouze pro léčbu ACH. Výsledky klinických studií však prokazují i efekt u LBD, VD a smíšené demence.

Kontrolovanými klinickými studiemi neověřená, avšak donedávna v praxi velmi rozšířená léčba nootropiky, je v poslední době na ústupu. Tento racionální trend souvisí s preskripčním omezením pro praktické lékaře a zohledňováním poznatků medicíny založené na důkazech v preskripčních zvyklostech specialistů. Naproti tomu spotřeba preparátů s výtažky z ginkgo biloba v posledních letech stoupá. Jejich efekt na ACH rovněž není přesvědčivě prokázán. Nárůst spotřeby je tedy pravděpodobně způsoben užitím v jiných než neurologických indikacích a rovněž skutečností, že část přípravků s obsahem ginkgo biloba je volně prodejná. Efekt vitamínu E, který je v dávkách 1 000–2 000 IU denně doporučován některými autory pro možný preventivní efekt, byl nejnovějšími výsledky ADCS studie u MCI částečně zpochybněn. Původní práce z roku 1996 a 1997 však hodnotily jeho přínos pro léčbu odlišné skupiny pacientů s již rozvinutou ACH. Někteří autoři poukazují na možný kladný přínos kombinované léčby vitamínu E se selegilinem. Efekt selegilinu samotného spolehlivě prokázán nebyl.

Do léčebných opatření jednoznačně patří i dostatečná duševní aktivita, kognitivní trénink. Nezbytnou součástí je i podpora sociálních vazeb pacientů. Důležitá je podpora místních a komunitních institucí ve vytváření klubů aktivního stáří, klubů seniorů a univerzit 3. věku. Prospěšná je i muzikoterapie, léčba tancem a aktivní činnost ve formě koníček nebo četby. Jak se s nadsázkou říká: s pamětí je to jako se svaly, pokud je nepoužíváme, tak se zmenšují a atrofují.

Závěr

Demence se stále diagnostikují málo a pozdě. Rozvoj demence předchází mírná kognitivní porucha. V počátečních stadiích onemocnění se mohou velmi dobře uplatnit specializovaná vyšetření biomarkerů Alzheimerovy choroby a ostatních demencí a podrobné neuropsychologické vyšetření. Léčbou založenou na důkazech časných stadií demence jsou inhibitory acetylcholinesterázy, které se testovaly i u MCI. Čím dříve s léčbou začneme, tím se nám lépe daří oddálit nejzávažnější stadia onemocnění. Účinnost tradičně užívaných nootropik a vazoaktivních substancí není v případě Alzheimerovy choroby prokázána. Nezbytnou součástí péče je podpora duševní aktivity a sociálních vazeb pacientů.

Podpořeno grantem GAČR 309/05/0693.

Literatura

- Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Blennow K. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and Aβ42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (Suppl 179): 47–51.
- Birks J, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Olin J, et al: Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review), The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Birks JS et al: Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review).
- Busse, et al. Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychol Med* 2003; 33: 1029–1038.
- Craig W, Rittchie MB, Ch.B., MRCPSych, M.Sc. David Ames, B.A., M.D., FRCPsych, FRANZCP Tim Clayton, M.Sc., Rosalind Lai, M.Lib.; Metaanalysis of Randomized Trials of the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine and Rivastigmine for the treatment of Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 12: 4, July August 2004.
- Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 31–145.
- Doody RS. Current treatments for Alzheimer's disease: cholinesterase inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 Suppl 9: 11–17.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8; 56(9): 1154–1166.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Emir B, Mastey V, Subbiah P. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden (Eng). *J Am Geriatr Soc* 51(6): 737–44, Jun 2003.
- Grundman M, Petersen RC, et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer Disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol*. 2004; 61: 59–66.
- Jack CR, Petersen RC, Xu Y, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000; 55: 484–489.
- Knopman DS, Petersen R: Clinical trials in dementia 1KP.003 – Educational Program Syllabus AAN 4/2005.
- Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. *Neurology* 2000; 55: 1613–1620.
- NIA Consensus Report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease" *Neurobiol Aging* 1998; 19: 109–116.
- Petersen, Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183–194.
- R.C. Petersen, R.G. Thomas et al for the ADCS Group: Vitamin E and Donepezil and for the Treatment of Mild Cognitive Impairment. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352.
- Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease. A randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1852–1856.
- Summary of Product Characteristic: SPC Reminyl USA: www.fda.gov, SPC Aricept USA: www.fda.gov, SPC Exelon USA: www.fda.gov.
- P.N. Tariot, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *JAMA* 2004; 291: 317–324.
- Tariot PN, Doody RS, Peskind ER, Winblad B, Reisberg B, Stöffle RA, Graham SM, Jonas JM, McDonald S. Memantine treatment for mild to severe Alzheimer's disease: Clinical trials summary. Poster kongres CINP, Paříž, 2004.
- Tervo, et al. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 196–203.