

Yahya KARAMAN



DERLEME

HAFİF KOGNİTİF ETKİLENME ERKEN DÖNEM ALZHEİMER HASTALIĞI MIDIR?

Öz

Hafif kognitif etkilenme (HKE) normal yaşlanma ve erken demans özellikle Alzheimer hastalığı (AH) için hafızada azalma veya diğer kognitif defisitlerle karakterize, ancak günlük yaşam aktivitesinin korunduğu sınırdaki veya geçiş dönemi olan bir durum olarak belirtilmiştir. Demansın prodromal bir dönemi gibidir. Demansa dönüş faktörleri konusunda çok az şey bilinir. Bu yaşlılarda kognitif olarak normal olmayan ve açık bir şekilde demansın olmadığı AH veya diğer demans klinik kriterlerini tam doldurmayan klinik durumdur.

Klinik tanısı tam olarak oturmamakla birlikte, zamanla değişen farklı kriterler ve kognitif azalmanın bazı formları tanımlanmıştır.

Bu yazıda HKE'nin klinik, nöro görüntüleme, biyolojik belirleyiciler, nöropatolojik özellikleri ve tedavisi bu konudaki son literatür gözden geçirilerek incelenmiştir.

Anahtar sözcükler: Hafif kognitif bozukluk (hafif kognitif etkilenme), Yaşlılık, Değerlendirme.



REVIEW ARTICLE

IS MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AN EARLY ALZHEIMER'S DISEASE?

ABSTRACT

Mild cognitive impairment (MCI) is a boundary or transitional state between normal aging and early dementia particularly Alzheimer's disease (AD) characterised by memory impairment or other cognitive deficits have been reported but preserved activities of daily living. MCI as a possible prodromal stage of dementia. Little is known about factors that predict transition from MCI to dementia. This clinical state construct was developed to characterize older adults who were neither cognitively normal nor overtly demented. It is a term generally referring to persons who do not fulfil criteria for AD or dementia.

It is not an established clinical diagnosis but a concept for which different criteria have been proposed and also modified over time. But who exhibit some form of cognitive impairment.

We discussed in this paper clinical, neuroimaging, biomarkers, neuropathological property and therapy of the MCI in the current literature are consistent with this position.

Key words: Mild cognitive impairment, Elderly, Evaluation.

İletişim (Correspondance)

Yahya KARAMAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı ANKARA
Tlf: 0312 202 52 08
e-mail: ykaraman@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi: 27/04/2006
(Received)

Kabul Tarihi: 07/12/2006
(Accepted)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı ANKARA



GİRİŞ

Yaşlı nüfus arttıkça demans prevalansı da artmaktadır. Tedavi girişimlerinin artması demansların özellikle de dejeneratif demanslarda erken dönemlerde daha etkili olma girişimleri, tanının belirlenmesi ve bazı tedbirlerin alınması da da önem kazanmaktadır.

2000'li yıllarda 6 milyarı aşan dünya nüfusunun 2050'li yıllarda 9-10 milyarı bulması beklenmektedir. Ortalama yaşam süresindeki uzama da hesaba katılacak olursa yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte demans sıklığının da artması beklenmektedir. Bu durum da önemli bir sosyal sorunu beraberinde getirmektedir. Demanslarda özellikle de demansların %60-70'ini oluşturan Alzheimer hastalığı (AH)'nda en önemli risk faktörlerinden biri yaşlılıktır. Sistemik ve nörolojik bir hastalık olmadan normal yaşlanma kognitif fonksiyonlarda daha önceki yaşam dönemlerine göre azalma gösterir (1).

Normal yaşlılar ile demans arasında en önemli problem hastalık ve normallik sınırlarının iyi ayırt edilmesidir. Demansa geçiş dönemi olarak tanımlanan hafif kognitif etkilenme (HKE) tablosunun iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu kişilerin tanınması, izlenmesi ve tedavisi büyük önem taşır. HKE tanısının konulmasındaki en önemli amaç demans riski taşıyanların belirlenebilmesi ve daha fazla yıkımın engellenebilmesi için tedavi imkanlarının araştırılmasıdır. Son yıllarda değişik klinik antitelerin tartışıldığı senilite ile demans arasında kalan bu tablo ve bu konudaki son literatür gözden geçirildiğinde tanımı, kliniği belirleyici sınırlar, epidemiyolojik özellikler, etyolojik faktörler, tanı kriterleri, prognoz ve tedavisi konusunda tam bir fikir birliğinin olmadığı görülmektedir.

HKE heterojenöz klinik bir sendrom olup internasyonal tanı kriterleri henüz tam olarak oturmamıştır. Pek çok longitudinal incelemeler temelde HKE'nin Alzheimer tipi demansa dönüştüğünü göstermiştir (2-6). Klinik, nöropsikolojik, beyin görüntüleme, biokimyasal göstergeleri incelenmiş ve sonuçta genel olarak primer dejeneratif büyük bir çoğunlukla da Alzheimer öncesi bir klinik tablo olduğu konusu yaygınlık kazanmıştır (1,7-13).

TANIMLAR

“Normal yaşlanma” kavramı kognitif fonksiyonlarda kayıp olmamakla birlikte nöropsikolojik testlerin normal olduğu bir tablodur. Görüntüleme incelemelerinde kortikal sulcuslar ve ventrikül sisteminde genişleme başlamıştır. Histolojik incelemeler limbik sistemde nadiren nörofibriler yumakların olabileceğini gösterir.

“Yaşla İlişkili Bellek Bozukluğu (Age Associate Memory Impairment-AAMI)” kavramı anormal olmayan unutkanlık durumunu belirtir. Bu tabloya “Selim Yaşlılık Unutkanlığı” da

denir. Bu grubun nöropsikolojik muayenesinde özellikle yakın bellek testlerinde yaşa göre normal sınırlarda, fakat genç erişkinlere göre ortalama değerlerin 1 standart sapma (SS) altında yer alır. Nörohistolojik incelemede limbik sisteminde az sayıda nörofibriler yumak ve neokorteksinde amiloid plaklar bulunabilir. Normal bir yaşının beyin histolojisinden ayrılmaz (14-17).

“Hafif Kognitif Bozukluk-Hafif Kognitif Etkilenme (Mild Cognitive Impairment-MCI)”. Aynı yaş grubundaki normal kişilere göre daha fazla kognitif fonksiyonların birinde veya birkaçında bozukluk vardır ancak demanslar için tanı kriterlerini karşılamaz. HKE olan kişilerin yüksek ölçüde AH'na yakalanma riski taşıdıkları belirtilmektedir (1,3,6,8,18). HKE hafıza başta olmak üzere bir veya birden fazla kognitif alandaki bozukluğu gösterir ama kişinin yaşına veya eğitimine göre beklenenden daha fazla kognitif yıkım olmakla birlikte günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek ölçüde değildir. Dolayısıyla demans tanısını koyduracak kadar kognitif bozukluklar yoktur ve mevcut bozukluklar günlük yaşam aktivitelerini demansda olduğu gibi etkilemez (4,5,19,20). Görüntüleme çalışmalarında meziyal temporal patoloji vardır ve normal yaşlılarınkinden farklıdır. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG)-volümetrik inceleme hipokampus, entorhinal korteks atrofi normal kontrollere göre farklıdır (10,12,21). Pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan çalışmalarda ise mesial temporal hipometabolizma normallere göre anlamlı, otoposilerinde normalden hafif AH patolojilerine kadar değişebilen görüntüler vardır (1,22,23). Nörofibriler yumak (NFY) limbik-paralimbik alanlara sınırlı, ancak sayısal olarak normallere göre artmıştır. Nöritik plaklar henüz limbik sistemde görülmez (4,24-26). Apolipoprotein E (APOE)-e4 alel sıklığı ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tau (t) proteini miktarında artış ile BOS b-amiloid protein miktarları azalması demansa dönüşüm için önemli görülmektedir (1,19,27,28). Ancak demans tablosu yerleşmiş olanlarda NFY'ler neokortekse yayılmış, nöritik özellikte ve limbik sistemde yaygın olarak vardır.

Normal yaşlılık ile demans arasındaki ara klinik tabloların belirlenebilmesi için mevcut tanı kriterleri halen tartışılmaktadır. Hiçbir şikayeti ve problemi olmayan normal yaşlı bireyler ile, aynı yaşta olup çok hafif kognitif azalması olan ve mevcut durumu bulunduğu yaşa bağlanan kişilerin, günlük yaşamını devam ettiremeyecek kadar kognitif hasarı olan ve demans tablosuna uyan hastalar arasındaki klinik tablolar uzun yıllardan beri hem klinik bir tasnife sokulamamış hemde bu klinik antitelerin tanımları birbirine çok yakın olmaları nedeniyle tartışılmıştır. İşte Normal-Demans arasında tanımlanan ve bir çeşit demans öncüsü olarak nitelenen HKE tablosu son yıllarda gerek klinik, gerek epidemiyolojik incelemelerde artık bir çeşit demans gibi kabul edilmektedir. Bütün vakaların demansa dö-



nüşmediği de dikkate alınır en önemli konu bu klinik tablonun çok iyi tanımlanması ve bilinmesi, böyle bir klinik antite-nin tedavi edilememesine karar verilmesidir.

Tanımlarla ilgili tartışmalar 1960'lı yıllara kadar dayanmaktadır. 1962'de Kral "Bening Yaşlılık Unutkanlığı" olarak belirttiği tabloda hafızada azalmanın önemli bir klinik bulgu olduğunu, ancak yaşa bağlı hafıza azalmasının zamanla patolojik ölçülerde olabileceğini belirtmiş, bu konuda belirli bir sınırlama getirmemiştir (29).

Levy; "Yaşla İlgili Kognitif Bozukluk" olarak tanımladığı tabloda hafızada azalma ve aynı yaştaki bireylere göre diğer kognitif fonksiyonlarda patolojik ölçülere varmayan (dikkat, konsantrasyon ,soyut düşünme, lisan) bir tablo tanımlamıştır (14). Bu klinik sınırlar yaşlanmanın bir doğal sonucu gibi değerlendirilirken normal yaşlı kişiler ile demans arasında bir klinik antite gibi durmaktadır.

Ritchie "Yaşla Bağlı Kognitif Bozulma (age associated cognitive decline)" olarak tanımlanan tabloda yaşa bağlı karşılaştırmada kognitif fonksiyonlardan herhangi birinde bozukluk olması ve 1 standart sapma (SS) düşüklük (hafıza, dikkat veya vizüospasyal ihmal-VSI gibi) olması gerektiğini vurgulamıştır (20).

Palmer ve Lyketsos Demans Olmadan Kognitif Azalma (Cognitive Impairment no Dementia) olarak belirttikleri bir tabloda Mini Mental Durumu Değerlendirme Testi-MMSE normlarında yaş ve eğitim seviyesine göre 1 SS düşüklük olan vakaları tanımlamıştır (30-32).

"Sorgulanabilir Demans" tanımı da kognitif fonksiyonların bir veya birkaçında aynı yaştaki normal kişilere göre azalma olduğu ancak günlük yaşam aktivitelerinin bozulmadığı şeklinde bir tablodur. Bu demansa büyük oranda geçişle ilgili görülmektedir. (3,18).

Crook; "Yaşla Bağlı Hafıza Azalması" kötü bellek skoru ve belirgin hafıza kaybı şeklinde bir tablo tanımlamıştır (buradaki değerlendirme aynı yaş grubu değil de daha genç 35-40 yaş grubuna göre değerlendirilmektedir). Bunun da yaşlanmanın fizyolojik bir sonucu gibi klinik antite olduğu anlaşılmaktadır (38).

Aynı isimle bu tabloyu bir başka şekilde bazı araştırmacılar "Yaşla Bağlı Hafıza Azalması-Age Associated Memory Impairment" genç adult yaşa göre hafıza testleri skorları 1 SS aşısında ölçülerde hafızaya ilişkin önemli yıkımlar var şeklinde tanımlamışlardır (16,34).

Graham; "Hafif Kognitif Bozukluk" tanımını MMSE skorlarındaki düşük değerler ile beraber belirgin hafıza kusurunun olduğu tablo olarak değerlendirmiştir (35).

Petersen ve Ritchie "Hafif Kognitif Azalma-Mild Cognitive ve impairment" (MCI) olarak belirtilen tabloda subjektif hafıza şikayetleri, hafıza defisiti ile birlikte normal genel fonksiyonlar olduğunu belirtmiştir (19,36).

Petersen daha sonra HKE için tanı kriteri getirmiştir. "Hafif Kognitif Azalma, Hafif Kognitif Bozukluk, HKE olarak tanımlanan tablonun tanı için önemli kriterlerini belirlemiştir. Ayrıca bellek bozukluğunun nöropsikolojik testlerle gösterildiğini, diğer kognitif fonksiyonlar ve günlük yaşam aktivitesinin normal sınırlarda olduğunu belirtmiştir (1).

"Subklinik Kognitif Azalma"; kognitif gözlemlerde belirgin düşük skorların olduğu bir tablo değişik isimle tanımlanmıştır. Spesifik skordan daha da düşük değerler demans sınırlarında olmakla birlikte bu ara tablo tam olarak HKE ile uyumlu görülmemektedir (20).

"Hafif Kognitif Azalma-Mild Cognitive Impairment" olarak belirtilen tabloyu Flicker; Global Bozulma Skalası ile klinik identifikasyonda başka kişilerin bilgisinin dışında medikal bir hikayenin varlığı şeklinde farklı bir biçimde yorumlamaktadır (8,37).

"Hafif Kognitif Fonksiyon Bozukluğu-Mild Cognitive Dysfunction" durumunu Johansson beş tane kognitif teste azalmanın ancak hafif azalmanın olmasıyla karakterize etmiştir ve bu klinik tablonun demans sınırları içine girmemesi şeklinde bir hafif günlük yaşam aktivitesi kaybı şeklinde yorumlamıştır (5).

Son yıllarda serebrovasküler hastalık sonucu kognitif azalmayı belirten bir tablo tanımlanmıştır. "Vasküler Kognitif Azalma-VKA (Vascular Cognitive Impairment)" adı verilen klinik tanıma strok öncesi duruma göre gerileyen kognitif hasarın vasküler demansa geçiş için bir ara tablo olabileceği belirtilmiştir (38). Hafıza, dikkat, vizüospasyal, yürütücü fonksiyon kayıpları ile günlük yaşam aktivitesindeki kısıtlamalar bu tanımın içine dahil edilirken, spesifik bazı fonksiyonların (afazi, apraksi, agnozi gibi) dışlanıp dışlanmayacağı konusunda tam bir sınır tesbit edilememiştir. VKA, "Vasküler Kognitif Bozukluk" adı verilen genel başlık altındaki klinik durumlardan biridir ve vasküler kognitif bozukluk; Vasküler kognitif azalma (hafif vasküler kognitif etkilenme ve demansa gitmeyen kognitif azalma), vasküler demans, miksdemans (AH ile birlikte vasküler demans) tanımlarını da içine almaktadır (38,39). Yani bütün bu vasküler kognitif etkilenmelerde ana başlık vasküler kognitif bozukluktur.

Şüpheli demans olarak belirtilen tabloların bir kısmı da HKE şeklinde belirtilerek bu gruba dahil edilmek istenmiştir. Bunlarda Klinik Demans Derecelendirme -Clinical Dementia Rating Scale (CDR) ile 0.5 kategorisinde tanımlanmıştır (3,40).

İzole Hafıza Kaybı: Ciddi anlamda sadece hafıza kusuru bulunan tablolar, medikal muayenede hafızaya ilişkin şikayetler ve bozuklukların olduğu başka karmaşık ve tam olarak hiçbir yere oturtulamayan tablolar, düşük MMSE skorları (24-25 puan) ama görünümde bir bozukluğun tespit edilemediği tab-



olar ile subjektif hafıza yakınması ve objektif kognitif defisitlerin olduğu başka tablolar bu tanımların dışında tutulmaya çalışılmıştır (28).

DSM IV'e göre "Hafif Nörokognitif Bozukluk" adıyla belirtilen tabloda hafıza, öğrenme, konsantrasyon, algılama, lisan bozukluklarının da bulunduğu belirtilmektedir (41). Serebral yürütücü fonksiyonlar da azalmıştır. Burada hafıza dışındaki fonksiyonlar predemans sınırları içinde değildir.

Uluslararası Yaşlılık Psikiyatri Birliği ve Dünyü Sağlık Örgütü "Yaşlılıkla İlgili Kognitif Bozukluk" tanımında; hafıza, dikkat, vizüospasial, öğrenme, lisan, konsantrasyon testlerinde bozukluk şeklinde olduğu bir tabloyu HKE için uygun görmektedir (14).

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Hastalık Sınıflaması'na göre (ICD-10) hafıza, konsantrasyon, öğrenme bozuklukları esas alınarak tanımlanan HKE'de tablonun sistemik veya serebral herhangi bir hastalığa bağlı olabileceği belirtilmiştir (39).

HKE tablosunu Wolf ICD-10 skorlarında ve DSM IV-R'de kantitatif kesme skorlarına göre düşüklük şeklinde belirtmiştir (13).

Tanı, Ayırıcı Tanı ve Esas Özellikleri

Braak Alzheimer hastalığını nöropatolojik olarak 0-6 dönemde kategorize etmiştir (24). Stage 0: Kortikal nörofibriller değişikliğin görülmediği dönem olup, stage 1 ve 2 transtentorial bölgelede (entorhinal ve tentorial kortekste) nörofibriller patoloji, hipokampusta hafif tutulum vardır. Limbik dönem (stage 3 ve 4) entorhinal bölgeler ciddi etkilenmiş olup hipokampus, amygdale, talamus, hipotalamus bazal ön beyinde yumaklar vardır. Neokortikal dönem (5 ve 6) bol miktarda neokortekste de nörofibriller yumaklar görülmektedir. Patolojik değişikliklerin olmadığı stage 0 ilerlemiş yaşın özelliğidir ve bir anlam ifade etmez. Aynı yaş gruplarındaki histolojik örnek olarak değerlendirilir. Birinci dönem yaşla ilişkili yaşa uygun olarak adlandırılan zihinsel değişikliklerle ilişkili olabilir. Hafif kognitif etkilenme sınırlarına pek girmez. Genç erişkinler için normal sınırların elbette ki belirgin derecede altındadır. Birinci ve ikinci dönemler klinik olarak sessiz ve kognitif azalmanın görülmeye başladığı dönemdir ve bu dönemler histopatolojik olarak HKE ile uyumlu olduğu AH öncü dönemi olarak nitelendirilmektedir. Bu histopatolojik özelliklerin %15'i 40-50 yaş arasında %40'ı 70 yaş öncesi görülür. HKE demans gelişmesinin öncü dönemi olarak kabul görmektedir.

Klinik Demans Değerlendirme (Clinical Dementia Rating-CDR)' a göre demans tablosunun skorlanması: 0 normal, 0.5 şüpheli demans, 1 hafif, 2 orta, 3 ağır demansa işaret eder. HKE çoğu 0.5 ile sınıflandırılır (40). Fakat 0.5 skoru çok hafif AH klinik tanısına da uyabilir.

Global Bozulma Ölçeği (Global Deterioration Scale-GDS) klinik demans ağırlığının değerlendirilmesine ilişkin bir skala-

dır. Bunda 1 ve 2 normal, 3'ten sonrası klinik olarak demansa gidış ağırlığına göre değışen bir şekilde 7 ileri derecede kognitif fonksiyon bozukluğunun dolayısıyla ileri derecede demans tablosunun olduğu delalet eder (37). GDS 3 skoru HKE tablosuna denktir. Ancak bu skor aynı zamanda çok hafif AH' da gösterebilir.

Aynı şekilde MMSE testlerine göre demans sınırları değışmekle birlikte 30 puanlık testin 20-24 puanları hafif kognitif etkilenmeyi göstermektedir. MMSE için 23/24 puanlar demans için sınır puanlardır, skor 20-24 hafif demans, 15-19 orta, 10-14 ciddi, skor < 10 olanlar ağır demans olarak değerlendirilmektedir. Kesin belirtilen sınırlar için 28 normal, 20 puan anormal değerlerin bazıdır (32).

MMSE skorları yaş ve öğrenim durumlarıyla ilişkili bulunmuştur. MMSE skorları ile yaş arasında ters ilişki vardır (ortalama değerler: 18-24 yaş için 29, 25-80 yaşlar için 25 test puanları normal sınırları göstermektedir). Öğrenim durumuna göre de ilişkiler mevcut olup en az 9 yıllık eğitim görenlerde 29, 5-8 yıl eğitim görenlerde 26, 0-4 yıl eğitim görenlerde 23, 24 puan ve üzeri normal değeri değerlendirilmiştir (32).

Kognitif zorlukları MMSE ile tanımlamak mümkün fakat açık ve kesin tanı yapmak mümkün değildir. MMSE kognitif mental durumları ölçmede sınırlı ve kısa standardize bir testtir. Fazla popülasyonda tarama yapmak için tavsiye edilmektedir.

Bütün bunlar demans tanısını koyduran test veya skalalar değildir. Dolayısıyla HKB için de belirli ve kesin sınırlar yoktur.

Braak'ın Stage 1,2,3 şeklinde histopatolojik olarak tasnife koyduğu HKE tablosunu klinik olarak Reisberg Global Deterioration Scale (GDS=3), Hughes Clinical Dementia Rating Scale (CDR=0.5), Amerikan Nöroloji Akademisi minimal demans, Morris mümkün demans başlangıcı (Possible dementia prodrome) şeklinde tanımlamışlardır (1,10,24,37,40).

Kognitif fonksiyonların daha anlamlı değerlendirilmesi için Wechsler Adult Intelligence Scale ve Modified Blessed Test kullanılması gerekli olduğu tavsiye edilmektedir (1,5,30). Nöropsikolojik testlerin skorları bazı ölçümlerle karşılaştırılmalı ve doğruluğu teyid edilmelidir (BBT, MRG, serebral ventriküler ölçümler, PET, SPECT gibi). MMSE'da kesme skorları demans için 23 olduğunda sensitivite ve spesifitesi tayin edilerek %87-82 arasında olduğu görülmüştür. Spesifik bir hastalık tanısı için başka testler uygulanmalıdır. Kognitif durumun değerlendirilmesi ve demans araştırmaları için yeni formların veya mevcut formların kültür, sosyoekonomik durumlara göre adapte etmekte yarar vardır.



Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Kriterleri

HKE için tanı kriterleri aşağıda özetlenmiştir (1,42),

- Kişinin kendinden veya bilgi veren yakınından elde edilen şikayetlerde kognitif problemlerinin olduğunun belirtilmesi
- Günlük yaşam aktivitesinde karmaşık faaliyetlerde etkilenme (basit faaliyetlerde etkilenmemesi)
- Yaş ve öğrenim durumu aynı olan kontrollere göre global skorların demans tanısını koyduracak kadar bozulmamış olması (nöropsikolojik testler bozuk olabilir, hafıza ve diğer kognitif fonksiyonlar yaş ve eğitim düzeyi eşleştirilmiş kontrollerin ortalamasından 1.5 SS daha düşüktür).
- Günlük yaşamın kognitif fonksiyonu ve faaliyetleri demans tanısını koyduracak kadar etkilenmemiş olması

Hafif kognitif etkilenme klinik olarak aşağıdaki alt gruplara ayrılmaktadır

- Amnestik HKE:** Belirgin hafıza kusurunun olduğu ve diğer kognitif fonksiyonlarda normal bulgularla seyreden tip
- Birden çok kognitif fonksiyonun etkilendiği HKE:** Bellek ile beraber lisan, eksekütif, dikkat, konstrüksiyon, praksi gibi diğer kognitif fonksiyonlar da etkilenmiştir. Demans tanısı koyduracak kadar etkilenmiş değildir.
- Tek bir alanda (bellekten başka-bellek dışı):** Lisan, praksi, yürütücü fonksiyonlardan birinde belirgin azalma vardır. Bu gruptakilerin büyük bir kısmı frontotemporal demans için öncü olabilirler (primer progressif afazi, primer progressif apraksi) veya aynı şekilde kalabilirler (42,43).

AmnestikHKE tanı kriterleri kapsamında; hastanın bir yakınına da doğrulanmış bellek bozukluğunun varlığı, yaş ve öğrenim durumuna göre bellek bozukluğunun etkilenmiş olduğunun gösterilmesi, genel kognitif fonksiyonların korunmuş olması, normal günlük yaşam aktivitesi, demansın olmaması, yer almaktadır (44).

Normal yaşlanma ve demans arasında kognitif bozukluk olan kişiler temelde iki gruba ayrılabilir: Yaşla ilişkili kognitif azalma olan grup ve demans olmaksızın kognitif azalma olan grup. Birinci grupta yaşa bağlı hafızada azalma, ya da diğer kognitif fonksiyonlarda genç yaşta kişilerde göre azalma olan kişiler yer alır. Yaşla ilişkili kognitif düşüş olan performansın alt sınırında yer alanlarda bu gruba girer.

İkinci grupta ise kognitif fonksiyonlarda aynı yaşlardaki hiçbir şikayeti olmayan normal kişilere göre belirgin azalma

olan kişiler yer alır. Kesin kognitif düşüş gösteren fakat demans olmayan kişiler (günlük yaşamın basit faaliyetlerinden çok karmaşık faaliyetlerini etkileyen kognitif azalma var). HKE bu gruba girmektedir. Bu grup muhtemelen erken patolojik süreçlerle ilişkili olan bireylerden oluşmaktadır. Bu gruptakilerin %50-70 inde demans geliştiği gösterilmiştir (daha uzun bir takip 5-7 yıl %70-80'lere varan sıklıkta demans görülmüştür) (19,27,44,45)

Seviri, Prognoz

HKE olanların takipleri, vakaların 2/3'ünde demansa gidiş tesbit edilmiştir. Olguların hemen hemen yarısında tanıdan yaklaşık 4-5 yıl sonra AH gelişmektedir. HKE'de en az bir yıl ve genellikle 2-3 yıl, bazen de 4, hatta 7 yıl izlemi sonucu %5-70 demansa dönüştüğü belirtilmektedir. Bir yıllık izlemler %5-10, 5 yıllık izlemler %30-50, 7 yıllık takiplerde de %70-80'lere varan oranlardadır (2,3,8,10,18,35,43,47,48). 9-10 yıl sonra vakaların %100'ünde demans geliştiği belirtilmektedir (5).

Petersen bir yıl içinde HKE olan hastaların %12'sinin, 6 yıllık izlem ile %80'inin demansa dönüştüğünü belirtmiştir (44). Morris CDR skoruna göre 0 olanların %60'ında 15 yıl sonra 0.5 skoru olanların 5 yıl içinde özellikle MMSE 24 olanlarda %60 demans geliştiğini görmüştür (5). MMSE ile 29 puan alanlarda bile 5 yılda %20 demans gelişmektedir, Ritchie ve Tierney bir yıllık izleme HKE olanlarda %12 ve %13 demans geliştiğini belirtmişlerdir (28,49). Bu yüzde Petersen bir yıllık izlem ile %8.3 bulmuştur (42). Wahlung LO 3 yıllık izlem ile %35 demans geliştiğini, %53 ünün stabil kaldığını, %11'inin kognitif düzelme gösterdiğini bulmuştur (50). Geslani ve ark. 2 yıl boyunca izledikleri HKE tablosundaki hastaların AH'a dönüş sıklığı 1 yıl sonunda %41, 2 yıl sonunda ise %64 gibi yüksek bulmuşlardır.

İki yıl içinde HKE'den demansa progresyon hızı kontrollerine göre 11 kat, dört yılda ve üzerinde 7 kat fazladır (8,9). Devamında şüpheli demans olan olguların iki yıllık izlemi sonucu %41 inde demans görülmüştür. İki yıl inceleme ile HKE'den demansa geçiş yılda %10-15 kadardır (4), Small (45) bu yüzdeyi 38 bulmuştur (45). Dört yılda %48 inde ciddi bellek kaybı görülmüştür. İki yıldan daha fazla izlem sonuçları MMSE skorları 24-25 olanlar üç yıl izlenmiş, yaşayanların %40'ında demans görülmüştür. Üç yıldan daha fazla izlemlerde demans görülme oranları %18 ile 70 değişmektedir. Bozoki izole hafıza kusuru olarak belirtilen tablodaki ve ayrıca buna ilaveten kognitif bozukluğu olan (dikkat, lisan vizüospasyal ihmal gibi) vakaları karşılaştırarak incelemiştir (15). İzole hafıza bozuklu-



ğu olanlarda iki yılda %6, üç yılda %15, beş yılda %44 demans bulurken buna ek kognitif fonksiyon bozukluğu olanlarda (yani hafızayla birlikte diğer kognitif bozukluklar) iki yılda %24, üç yılda %69, beş yılda %91 demans geliştiğini bulmuştur. Özellikle sözel bellek bozukluğu olan HKE'nin AH için bir risk faktörü veya çok kuvvetli aday olduğu belirtilmiştir. Beş yıl izlem sonucu HKE'den demansa geçiş %42 bulunmuştur (51,52).

Kognitif fonksiyonlarda azalma ile birlikte ince ve kompleks motor fonksiyonlarda HKE olanların aynı yaşlardaki normal kişilere göre daha kötü performans gösterdikleri, kaba motor hareketlerde ve testlerde farklı olmadıkları gözlenmiştir (53). Motor ve psikomotor değerlendirmeler (praksi) çok erken dönemlerde AH bulunanların tespit edilmesinde veya HKE olan vakaların prognozunun anlaşılmasında yararlı olabilir.

HKE'den demansa dönüş yüzdeleri yapılan araştırmalarda gerçekten birbirlerine uymayacak kadar değişik sonuçlar göstermiştir. Bunun nedenlerinden en önemlisi bir kavram birliğinin bu konuda henüz oturmamış olmasıyla birlikte uygulanan prosedür ve nöropsikolojik testlerin farklılığı olabilir.

Kungsholmen çalışmasında demansı göstermeyen kognitif azalma olan vakaların üç yıl izlenmesiyle %35 AH'a gidiş görülürken, bu sürede %25 iyileşme olduğu ancak iyileşme görülen vakaların üç yıl daha izlenmesi sonucu bunların da %15'inde yine demansa geçiş olduğu gözlenmiştir (30). Wolf üç yıllık bir gözlemede bütün kognitif fonksiyonlarda normal seviyede olacak kadar %20 iyileşme tesbit etmiştir (13). Ritchie iyileşme bir yılda %7, Daly üç yılda %15, Helkala yine 1.5 yılda %12 iyileşme gözlemişlerdir. Anlaşıldığı gibi ortalama 2-3 yıllık bir gözlem sonucu demansa dönüşen vakaların oranı kadar herhangi bir tedavi görmeden iyiye giden ve stabil kalan vakalar vardır (3,16,36). Klinik tablonun seyrini vakaların yaş, nöropsikolojik özellikleri, günlük yaşam aktivitesi özellikle komplike aktiviteler, diğer sistemik ve serebral hastalıkların varlığı, görüntüleme metodlarındaki değişiklikler, bazı biyolojik işaretleyicilerin varlığına göre belirlemekte yarar vardır. Bu durum HKE'de prognozunu tam olarak belirlenemeyeceğini ve halen tedavisi konusunda bazı tartışmaların olduğunu göstermektedir.

HKE'de ölüm yüzdeleri aynı yaştaki normal popülasyona göre iki yılda iki kat, üç yıl içinde 2.5 kat, beş yıl içinde de üç kat daha fazladır. Bu vakalar demansa dönüşmeyen klinik tablolar için geçerlidir ve ölüm nedenleri konusunda normal popülasyona göre farklılıklar bulunamamış, ancak vasküler risk faktörü bulunanlar ile ApoE genotipi olan vakalarda daha erken mortalite gözlenmiştir (30).

Laboratuvar Tam Özellikleri

Görüntüleme yöntemleriyle vakaların prospektif izlenmesi demans gelişebilecek durumların anlaşılmasını sağlamıştır.

Görüntüleme çalışmaları ile global kortikal atrofi, medial temporal lob ve hipokampal atrofi, entorhinal korteks ve hipokampusu ilave olarak singuler girusta da atrofi olduğu durumların AH için önceden belirlenebilen faktörler olduğu belirtilmiştir (13,15). MRG'de volumetrik hipokampal ve entorhinal korteks ölçümleri erken kognitif bozukluğun ve dolayısıyla erken AH tanınmasında önemli olabileceği belirtilmektedir. Görüntüleme incelemeleri %30 vakada temporal atrofi, %7 vakada yaygın atrofi, %10 lökoarozis, %2-3 vakada frontotemporal atrofi olduğunu göstermektedir (7,10).

PET,SPECT incelemeleri AH'na spesifik bölgelerde (parietotemporal) hipometabolizm %20, posterior cingulate bölgelerde %15 oranlarında hipometabolizm gösterirken, %30-35 vakada metabolizmde veya perfüzyonda bir anormallik olmadığını göstermiştir. SPECT ile posterior cingulate bölgelerde en geç 2 yıl içinde serebral kan akımında azalma görülmektedir (21).

BOS incelemeleri %50 vakada Apo E4 allelini, %60 tauda artış, %50 vakada da Abeta proteininde artış göstermektedir (11,25). BOS biomarkerlerinden BOS p-tau seviyeleri HKE'de klinikle birlikte korele artış göstermiştir, HKE'den AH'na geçişte ApoE4 genotype prognostik bir indikatördür (28). Ama en önemli kognitif bozukluktaki değişikliklerdir ki çoğu kez biyokimyasal veya görüntülemeyle ilişki gösteremeyebilir.

Bir başka grup araştırmada Vit B12 ve Vit E seviyelerinde yaklaşık %30 azalmalar olduğunu göstermiştir (54).

Nöropsikolojik Özellikler

HKE tablosunda hafıza veya başka kognitif fonksiyonlarda azalmalar olmaktadır ve bu bozukluklara göre HKE tablosunun sınıflamaları yapılmıştır. HKE için en önemli klinik değerlendirmelerin başında normal yaşlanmalardan ve yaşlılığa ilişkin kognitif azalmalardan daha kötü, demans tablosuna konulamıyacak kadar bozuk olmayan klinik bir antitenin anlaşılmasıdır. Diğer önemli bir durum da HKE olan tablonun klinik değerlendirmesi demanslara dönüşüm için özellikle AH öncü bir klinik gösterebilmesi açısından kognitif fonksiyonlardaki bozukluğun ne açıdan bir demans öncü bulgusu ve göstergesi olabileceği konusundadır. Yani hangi kognitif fonksiyon bozukluğu özellikle AH için öncü bulgu olabilir veya risk teşkil edebilir?

Hafıza fonksiyonunda azalma HKE'nin amnestik tipi için spesifik olmakla birlikte diğer formlarında da en sık rastlanan ve en erken belirtilerdendir. Bunun yanında verbal akıcılıkta



azalma, anlama, dikkat ve eksekütif fonksiyonlar ilk etkilenen kognitif yeteneklerdir (43).

HKE'de kognitif semptomların incelenmesi sonucu en belirgin olarak kelime hatırlamada gecikme (%90), hemen hatırlama (tekrar)da azalma %70, verbal tanımda azalma (%50), nonverbal tanımda azalma-resim, şekil (%25), akıcılıkta azalma (%25), obje isimlendirmede azalma (%25), saat çizimi bozukluğu (%20), konstrüksiyonel apraksi (%8) oranlarında aynı yaşta normal kişilere göre azalma veya bozulmalar olduğunu göstermiştir (10,19-22,34,43).

Hafızaya ilişkin testlerde özellikle epizodik hafızada azalmaların daha çok AH için öncü bir nöropsikolojik değerlendirme olduğu konusundadır (dikkat, eksekütif fonksiyonlar, semantik hafıza, vizüospasyal fonksiyonlardaki azalmalardan daha önemli bulunmuştur) (27,55).

Çok hafif derecede AH ile HKE'nin ayırt edilmesinde anosognozinin önemli bir gösterge olduğu ve anosognozi olan HKE'li hastalarda AH'na geçişin önemli bir bulgu olabileceği belirtilmektedir (56).

Lam LCW ve ark. eksekütif fonksiyonlardaki azalmanın hafıza kusurlarıyla aynı zamanlarda başladığını, hatırlamada gecikme, verbal akıcılıkta azalma, kompleks motor testlerde azalma şüpheli demanslar için HKE'den ayırımında kullanılabilir gösterge şeklinde yorumlanmıştır (57). HKE'de hafıza ile birlikte kognitif fonksiyonlardan eksekütif fonksiyonların azalması AH için önemli bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (43,58).

Verbal akıcılıkta azalma HKE için AH'a geçişte önemli bir öncü bulgu olduğu ve bir risk faktörü olabileceği başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (44). Özellikle fiillerin akıcılığında ve yerinde kullanımındaki azalmanın isimlerin akıcılığında azalmadan daha önemli bir risk faktörü göstergesi olduğu belirtilmektedir (59).

Genelde hafıza ile ilgili araştırmalar her zaman için HKE olanlarda AH veya başka tür bir demans tablosu gelişenlere göre daha iyi durumdadır. Hafızanın değişik modaliteleri incelendiğinde epizodik hafıza testlerinde erken dönemlerde izole bozukluklar HKE için demanslara gidişte önemli bulunmuştur. Kazui H ve ark. HKE olan hastalarda günlük hafıza fonksiyonlarında azalmanın (Rivermead Behavioral Memory Test ile değerlendirmede) AH'ndan önemli farklılıklar göstermediğini, normal yaşlıktan önemli derecede azalmaların olduğunu göstermişler, AH'na gidiş için öncü bulgu veya gösterge olamayacağı şeklinde yorumlanmıştır (60).

Demansın prelinik döneminde günlük yaşam aktivitesinde basit aktiviteye ilişkin fonksiyonlar normal, kombine aktivitelerle ilgili aktivitelerde (evin bütçesini ayarlama, hesap işleri gibi) azalma olması HKE ile demansların ayırımında basit bir gösterge olabilir, ancak hafif derecede demanslarda basit aktivitelerle ilgili fazla bozukluklar pek görülmez.

Psikiyatrik semptomlar; duygudurum bozuklukları, psikoz ve apati başlıkları altında incelenmiştir. HKE'nin en belirgin nöropsikiyatrik semptomları duygudurum bozukluklarıdır. Depresyonun varlığı AH'nın öncü bir belirtisi şeklinde bile yorumlanmıştır. Depresyonun yanı sıra anksiyete ve iritabilitenin AH'nın erken evresinde sık görüldüğü belirtilmiştir (17). Duygudurum bozuklukları gösterenlerin nöropatolojik ve görüntüleme incelemeleri limbik sistemle ilgili yapısal veya fonksiyonel anormalliklerle ilgili olabileceği belirtilmektedir. Apati bulunan vakaların çoğunda da singulat girus ile ilgili patolojik bulgular görülmüştür (61). HKE'de psikotik semptomlar daha az görülmektedir. Hezeyanlar ve hallusasyonlar olabilir. Bu tür vakalarda frontal ve temporal loblarda nörofizyolojik ve nörokimyasal değişikliklerin olduğu şeklinde görüş ağırlık kazanmıştır.

HKE'de psikiyatrik semptomları inceleyen Forsel; depresyonu %25, anksiyeteyi %25, uyku bozukluklarını da %39 olarak bulmuş, aynı yaşta normal kişilerle karşılaştırıldığında uyku bozukluklarının buna yakın oranlarda olduğu dikkati çekmiştir (62). Lyketsos depresyonu %20, anksiyeteyi %10 bulmuş, %4.6 oranında da psikotik semptomlar olduğu görülmüştür (17).

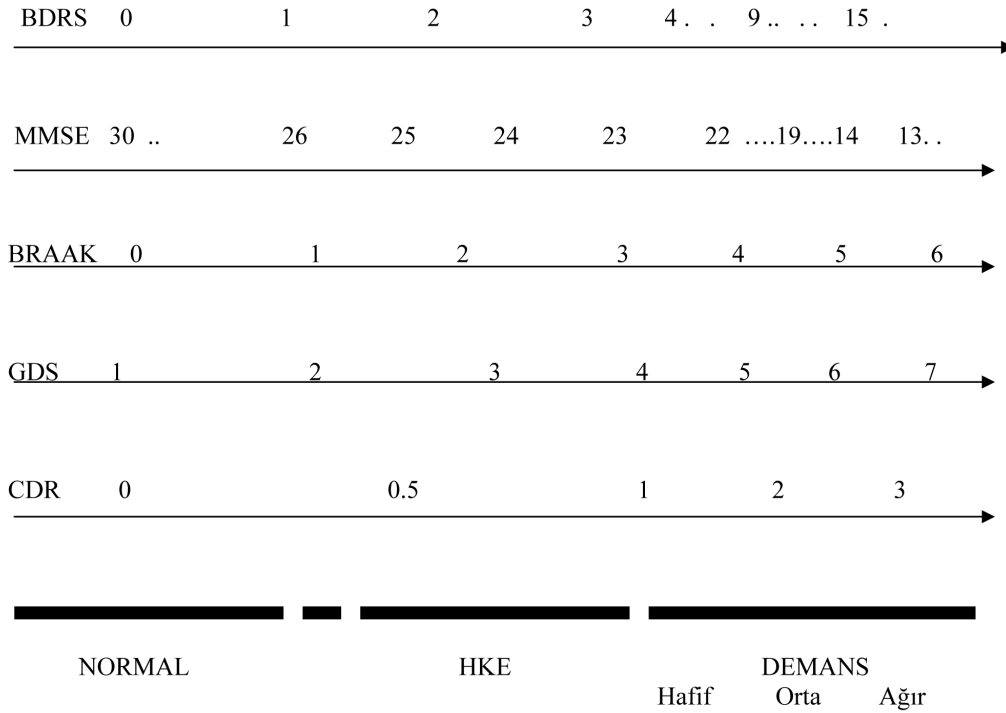
HKE Tanı Kriterleri Olarak (Klinik-Laboratuvar) Daha Etkin Özelliklerinin Vurgulanması ve Güçlü Tanı Kriterleri.

Bir Görüş ve Sonuç Olarak Değerlendirme

- Hastadan ve yakınından elde edilen bilgilerde kognitif fonksiyonlara ilişkin problemler
- Günlük yaşam aktivitesinde sadece komplike aktivite bozukluklarının olması
- Değerlendirilen kognitif fonksiyonlarda global skorların aynı yaş ve eğitim durumundaki normal ve uyumlu gruplarla karşılaştırıldığında demans tanısı olmayacak düzeyde (GDS stage:3, CDR de 0.5) olması
- Görüntüleme (MRG) hipokampal atrofi görülme olasılığının kognitif bozukluk olmayan yaşlı kişilerden daha fazla olması
- PET ile medial temporal ve posterior singulate girusda metabolik değişikliklerin varlığı
- Otopsi ve biopsi AH patolojisi gibi nöropatolojik değişikliklerin olması
- BOS'da tau ve beta amyloid konsantrasyonlarının normal yaşlılardan fazla olması Abeta1-Abeta40/Abeta41-42 oranının aynı yaşta olgulara göre artmış olması

Tedavi

HKE kliniğinin demansın öncü tablosu olduğu günümüzde kabul görmektedir. AH tedavisinde yeri olan ilaçların HKE'de



Şekil 1— HKE’de nöropatolojik ve klinik evrelerin AH ile örtüşmesi

HKE ve AH sınırında MMSE, Blessed ADL, Braak, CDR,GDS skorlarının kesişmesi

BDRS (Blessed Dementia Rating Scale): 2.5-3 puanları HKE ile denk düşmektedir,3.5 ≥ puanlar demans ile uyumludur (25).

MMSE (Mini Mental State Examination): 60-80 yaşlar için 27 puan ve yukarısı normal sınır,23-27 puanlar HKE ile denk düşmektedir, 23-24 ≤ demans ile uyumludur (32).

Braak (24)’in histopatolojik sınıflamasında Stage 2 HKE ile denk düşmektedir. Stag 3 ≥ AH ile uyumludur.

GDS (Global Deterioration Scale): 1-2 Normal, 3 HKE’ye denk düşmektedir. 3 puan ve sonrası demans sınırlarındadır (37).

CDR (Clinical Dementia Rating): 0.5 şüpheli demans yani HKE ile denk düşmektedir. 1 ≥ demans ile uyumludur (40).

de kullanılabileceği özellikle de asetilkolinesteraz enzim inhibitörlerinin kullanımının uygun olacağı belirtilmektedir. Daha çok amnestik HKE olanlarda etkilidir. Bu grubun dışında non steroid antienflamatuvar ilaçlar (Cox 1 ve Cox 2 inhibitörleri-rofekoksib), östrojen replasman tedavisi, antioksidanlar (Ginkgo biloba ekstreleri, E vitamini), anti glutaminerjik ilaçlar NMDA reseptör antagonistleri (memantin), nootropik ajanlar (pirasetam), statinler ve vitamin kombineleri (B12,B6) kullanılabilir (5,63).

Beta amiloid birikiminin engellenmesi için; A Beta aşılama (nontoksik/nonfibrillar amyloid-Beta), gama sekretaz inhibitörleri, beta sekretaz inhibitörleri, alfa sekretaz aktivitesinin artırılması, tau hiperfosforilasyonunu ve birikimini önleyecek glikojen sentaz kinaz 3 beta inhibitörleri gibi ilaçlar AH’nda olduğu gibi HKE görülen durumlarda tedavi aşaması olarak değerlendirilebilir ve gelecekteki tedavinin temellerini oluşturabilir .

KAYNAKLAR

1. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, Dekosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence- based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133–1142.
2. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, Dekosky ST, Ganguli M. Patterns of decline in pre-symptomatic Alzheimer’s Disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:853–858.
3. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000; 57:675–680.
4. Petersen RC. Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer’s disease. *Neurologist* 1995;1:326–344.
5. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al: Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:397–405.



6. Geslani DM, Tierney MC, Herrmann N. Mild cognitive impairment: an operation rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19:383-389.
7. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of Alzheimer's disease: a 22-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 2000; 57:808-813.
8. Flicker C, Ferris S, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-1009.
9. Johansson B, Zarit SH. Early cognitive markers of the incidence of dementia and mortality: a longitudinal study of the oldest old. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:53-59.
10. Morris JC, Cummings J. Mild cognitive impairment (MCI) represents early-stage Alzheimer's disease. *J Alz Dis* 2005;7:235-239.
11. Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzegza A, Kurz A. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2002;59:1729-1734.
12. Smith CD, Snowdon DA, Wang H, Markesbery WR. White matter volumes and periventricular white matter hyperintensities in aging and dementia. *Neurology* 2000; 54:838-842.
13. Wolf H, Jelic V, Gertz H-J, Nordberg A, Julin P, Wahlund L-O. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* 2003; 107:52-76.
14. Levy R. Ageing-Associated Cognitive Decline Working Party of the International Psychogeriatric Association in Collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatric* 1994;6:63-68.
15. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001; 58:411-416.
16. Helkala EL, Koivisto K, Hanninen T. Stability of age-associated memory impairment during a longitudinal population-based study. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:120-122.
17. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *JAMA* 2002;288:1475-83.
18. Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y, Eby EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly: results from the Canadian study on health and aging. *Arch Neurol* 1995;52:612-619.
19. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
20. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* 2001;56:37-42.
21. Dannhauser TM, Walker Z, Stevens T, Lee L, Seal M, Shirgill S. The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 2005;128:1418-1427.
22. Shah Y, Tangalos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment: when is it a precursor to Alzheimer's Disease? *Geriatrics* 2000;55:62-68.
23. Palmer K, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population-based cohort study. *Brit Med J* 2003; 326:245.
24. Braak H, Braak E 1991. Neuropathological staging of Alzheimer's disease related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82:239-259.
25. Morris JC, Storandt M, McKeel DW. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in normal aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:707-719.
26. Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR. Preclinical AD revisited.. Neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000;55:370-376.
27. Small BJ, Herlitz A, Fratiglioni L, Almkvist O, Backman L. Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology* 1997;11:413-420.
28. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46:661-665.
29. Kral VA. Senescent forgetfulness. Benign and malignant. *Canad Med Assoc J* 1962; 86:257-260.
30. Palmer K, Wang H-X, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution in non demented older persons: Results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry* 2002;159:436-442.
31. Lyketsos CG, Toone L, Tschanz J, Rabins PV. Cache County Study Group: Population-based study of medical comorbidity in early dementia and "cognitive impairment, no dementia (CIND)": association with functional and cognitive impairment: the Cache County study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13:656-664.
32. Folstein M, Folstein S, McHugh P. 'Mini-mental state.' A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:189-198.
33. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age Associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 1986;2:261-276.
34. Hanninen T, Hallikainen M, Koivisto K. A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1007-1015.
35. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349:1793-1796.
36. Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000;355:225-8.
37. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ. Global deterioration scale (GDS). *Psychopharmacol Bull* 1998;24:661-663.



38. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004;226:81-87.
39. World Health Organization (WHO). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Diagnostic Criteria for Research. Geneva. WHO. 1992.
40. Hughes RA, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychol* 1982;140:556-572.
41. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Washington (DC), APA, 1994.
42. Petersen RC, Bennett D. Mild cognitive impairment : Is it Alzheimer disease or not? *J Alz Dis* 2005;7:241-245.
43. Lopez OL, Becker JT, Jagouist WJ. Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:159-165.
44. Petersen RC, Doody R, Kurz A et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
45. Small BJ, Fratiglioni L, Viitanen M, Winblad B, Backman L. The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: 3- and 6-year follow-up of a population based sample. *Arch Neurol* 2000;57:839-844.
46. Smith GE, Petersen R, Parisi J. Definition, course, and outcome of mild cognitive impairment. *Aging Neuropsychol Cogn* 1996; 3:141-147.
47. Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A. Cognitive processes in preclinical phase of dementia. *Brain* 1998;121:135-141.
48. Jacobs DM, Sano M, Dooneif G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45:317-324.
49. Ritchie K, Ledesert B, Touchon J. Subclinical cognitive impairment: epidemiology and clinical characteristics. *Compr Psychiatr* 2000;41:61-65.
50. Wahlund L-O, Pihlstrand E, Eriksson M, Jonhagen M. Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (Suppl. 179): 21-24.
51. Luis CA, Barker WW, Loewenstein DA. Conversion to dementia among two groups with cognitive impairment . A Preliminary report . *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18:307-313.
52. Maruf P, Collie A, Darby D. Subtle memory decline over 12 months in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:342-348.
53. Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittleman MS, Reisberg B. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12: 168-179.
54. Annerbo S, Wahlund LO, Lökk J. The relation between homocysteine levels and development of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19:209-214.
55. Dudas RB, Clague F, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR. Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychol* 2005;43:1266-1276.
56. Kalbe E, Salmon E, Perani D et al. Anosognosia in very mild Alzheimer's disease but not mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:349-356.
57. Lam LCW, Lui VWC, Chan SSM, Tam CWC. Executive function impairment in community elderly subjects with questionable dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:86-90.
58. Isella V, Villa L, Regazzani R, Ferrarese C, Apollonia IM. Discriminative predictive power of an informant report in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:166-171.
59. Palmer K, Fratiglioni L, Winblad B. What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (Suppl. 179): 14-20.
60. Kazui H, Matsuda A, Hirano N et al. Everyday memory impairment of patient mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:331-337.
61. Feldman H, Scheltens P, Scarpini E. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 13;62:1199-1201.
62. Forsell Y, Palmer K, Fratiglioni L. Psychiatric symptoms . syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment. Data from a cross-sectional study. *Acta Neurol Scand* 2003; 107 (Suppl. 179): 25-28.
63. Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:429-438.