



DETERIORO COGNITIVO LEVE

Evaluación clínica y herramientas diagnósticas

Pedro Gil Gregorio

Servicio Geriatria, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Valoración neuropsicológica
Biomarcadores dinámicos
Fragilidad cognitiva

La presencia de deterioro cognitivo genera cambios importantes tanto para el paciente como para su familia y para el personal sanitario que debe prestar cuidados adecuados. Un reconocimiento precoz de esta alteración va a permitir un diagnóstico y tratamiento adecuado, un apoyo psicosocial y educativo, así como la posibilidad de establecer unos planes de cuidados, de proyecto vital y económico. La abundancia de criterios y de clasificaciones pone de manifiesto el interés que despierta en la comunidad científica el problema de las alteraciones cognitivas observadas en el envejecimiento. Es obvio que se precisa unificación de criterios y la puesta en marcha de estudios longitudinales para llegar a conclusiones fiables. La valoración clínica de los diferentes dominios cognitivos debe incluir una cuidadosa historia clínica y la utilización de baterías neuropsicológicas diagnósticas. Podemos establecer, en primer lugar, que un instrumento de *screening* ideal debería ser aquel que se pudiese administrar en pocos minutos, además debe tener un punto de corte para identificar aquellos que precisen una valoración más completa para establecer un diagnóstico adecuado. La utilización de biomarcadores dinámicos se basa en la hipótesis de que estos marcadores tienen un modelo específico dependiente del tiempo. En primer lugar destaca la presencia de marcadores de amiloidosis y en un segundo paso los marcadores de neurodegeneración. La fragilidad cognitiva es un término emergente e inspirado en un potencial paralelo con el síndrome de fragilidad física. Se ha establecido que un subgrupo de pacientes con deterioro cognitivo presenta reducción en la capacidad de recuperación y un declinar funcional que interacciona con la fragilidad física. La evidencia sugiere que el estado cognitivo representa una importante dimensión del síndrome de fragilidad.

© 2017 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical assessment and diagnostic tools

ABSTRACT

Keywords:

Neuropsychological assessment
Dynamic biomarkers
Cognitive frailty

The presence of cognitive impairment generates important changes in both affected individuals and their families and the health staff who must provide adequate care. Early identification of this alteration allows appropriate diagnosis and treatment and psychosocial and educational support, as well as the possibility of establishing care, life and financial plans. The interest of the scientific community in age-related cognitive alterations is demonstrated by the abundance of criteria and classifications. Obviously, there is a need to unify these criteria and implement longitudinal studies in order to reach reliable conclusions. Clinical assessment of the distinct cognitive domains should include careful history-taking and the use of diagnostic neuropsychological batteries. First, the ideal screening test would be one that could be administered in a few minutes, with a cut-off point that would identify patients requiring further assessment for correct diagnosis. The use of dynamic biomarkers is based on the hypothesis that they have a specific time-dependent model. These biomarkers include, firstly, markers of amyloidosis and, secondly, markers of neurodegeneration. Cognitive frailty is an emerging term inspired by a potential parallel with physical frailty syndrome. A subgroup of patients with cognitive impairment show a reduced capacity for recovery and functional decline that interact with physical frailty. The evidence suggests that cognitive status represents an important dimension of frailty syndrome.

© 2017 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La presencia de deterioro cognitivo crea cambios importantes para el paciente, su familia y amigos y para el personal sanitario que debe prestar cuidados adecuados. Un reconocimiento precoz de esta alteración va a permitir un diagnóstico y un tratamiento adecuados, un apoyo psicosocial y educativo, así como la posibilidad de establecer un plan de cuidados, de proyecto vital y económico. Pero además, va a permitir la investigación y la puesta en marcha de medidas de prevención de entidades como la demencia y, en su forma más frecuente, la enfermedad de Alzheimer (EA).

Las definiciones conceptuales del deterioro cognitivo leve (DCL) han cambiado a lo largo de los años. A pesar del intenso esfuerzo para clarificar el perfil clínico y neuropsicológico, no existe un consenso sobre el sustrato neuropatológico. Es necesario también armonizar la evaluación clínica y diferentes instrumentos diagnósticos¹.

Criterios diagnósticos

La abundancia de criterios y de clasificaciones pone de manifiesto el interés que despierta en la comunidad científica el problema de las alteraciones cognitivas observadas en el envejecimiento. Es obvio que se precisa unificación de criterios y la puesta en marcha de estudios longitudinales para llegar a conclusiones fiables².

Es muy importante establecer las demarcaciones entre cognición normal para la edad y DCL³. En primer lugar debe existir una clara evidencia de cambios a nivel cognitivo y esta información puede ser obtenida del paciente, de los familiares o de la observación del médico.

Se debe obtener evidencia de un deterioro en uno o más de los dominios cognitivos mayor de la esperable para la edad y nivel educativo del paciente. Entre los dominios cognitivos afectados se encuentran memoria, atención, función ejecutiva, capacidad visoespacial y lenguaje.

La memoria es un conjunto de procesos mentales de orden superior que incluye la recolección, el almacenamiento y la recuperación de la información. La conceptualización de la memoria comprende la memoria declarativa (episódica y semántica) y la no declarativa. El deterioro en la memoria episódica es un buen marcador evolutivo del DCL. Este tipo de memoria se refiere al almacenamiento y recolección de eventos autobiográficos que dependen de un contexto temporal o espacial para su recuperación, por ejemplo, la capacidad para recordar actividades específicas de los días previos, aprender nuevos nombres o recordar una lista de palabras presentadas 10 min antes. Este tipo de memoria está mediado por estructuras temporales mediales como el hipocampo o el córtex entorrinal. La memoria semántica es un tipo de memoria mediada verbalmente y que carece de contexto espacial o temporal; este tipo de memoria se suele mantener preservada en el DCL.

Fue en 1983 cuando la neuropsicóloga Muriel Lezak acuñó por primera vez el término *executive functions* refiriéndose a las capacidades que ponemos en marcha cuando formulamos nuestras metas y objetivos, nos organizamos y planificamos para lograrlos, y cuando llevamos a cabo una serie de comportamientos ajustados y eficaces para conseguirlos. Las funciones ejecutivas incluyen un conjunto amplio de funciones, entre las que se incluyen la flexibilidad cognitiva, la atención selectiva, la atención alternante, el razonamiento inductivo o la capacidad de planificación. Las funciones ejecutivas dependen de múltiples estructuras en el cerebro, aunque siempre se las ha relacionado de forma más intensa con los lóbulos frontales, o más bien su parte más anterior, las áreas prefrontales cerebrales. Otras áreas importantes que participan en las funciones ejecutivas son los ganglios basales, el cerebelo o incluso la amígdala.

Podemos definir la atención como la capacidad de generar, dirigir y mantener un estado de activación adecuado para el procesamiento correcto de la información. Los circuitos de la atención están en la corteza cerebral de la zona frontal, en el área llamada *prefrontal*, y

que controlan la memoria de trabajo, la atención y la inhibición de las respuestas. La atención y la concentración son la base de una amplia base de procesos neuropsicológicos superiores.

Capacidad visual es aquella necesaria para representar, analizar y manipular un objeto mentalmente. El procesamiento visual requiere un funcionamiento adecuado de las cortezas frontal, occipital y sobre todo parietal.

Las capacidades lingüísticas se pueden ver afectadas en diversas enfermedades neurodegenerativas y también en el DCL. Los principales elementos afectados en las fases iniciales son la capacidad de denominación y la fluidez verbal.

Basándonos en las manifestaciones clínicas de los pacientes con DCL se han establecido diferentes subgrupos:

- Tipo amnésico con afectación casi exclusiva de la memoria: es el más conocido, estudiado y mejor definido. Cada vez existe mayor consenso en que es la función de memoria episódica la que ha de ser tenida en consideración para clasificar a estos pacientes. Se establece un punto de corte entre la función normal y patológica de 1,5 desviaciones estándar.
- Amnésico multidominio: cuando, aparte de la memoria, se ven afectados otros dominios. La afectación de la función cognitiva o la del lenguaje son las que con mayor frecuencia se asocian a una alteración mnésica.
- No amnésico: constituye el deterioro cognitivo del lenguaje, ejecutivo, visoperceptivo y práxico.
- No amnésico multidominio: es decir, afectación de más de un dominio diferente a la memoria.

Las personas con DCL tienen mínimos problemas en la realización de actividades complejas que eran realizadas previamente de forma totalmente autónoma. Los pacientes pueden tardar más tiempo en realizarlas, ser menos eficientes y cometer más errores. Sin embargo, mantienen su independencia en las funciones básicas e instrumentales de la vida diaria.

Todos los cambios a nivel cognitivo y funcional requieren una evidencia de cambios de tipo intraindividual y, además, no deben ser de suficiente intensidad como para deteriorar de forma significativa su funcionalidad social u ocupacional.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son otro elemento que se debe considerar, porque la región temporal mesial y sus conexiones con estructuras prefrontales y otras áreas desempeñan un papel crucial, tanto en la función cognitiva como en el comportamiento emocional. Se estima que casi el 60% de los pacientes con DCL presenta trastornos del comportamiento. La depresión es la más prevalente, seguida de la irritabilidad, la ansiedad, la agresión y la apatía. La relación entre depresión y deterioro cognitivo es compleja y existen varias hipótesis (interacción, causalidad inversa, factor de riesgo y vía etiológica) para explicar esa asociación.

Instrumentos de valoración

El instrumento de *screening* ideal debería ser aquel que se pudiese administrar en 5-7 min, además debe tener un punto de corte para identificar a los que precisen una valoración más completa para establecer un diagnóstico adecuado. Con tal fin, se han validado un amplio número de instrumentos (tabla 1). El Ascertain Dementia 8 es una escala aplicada a un informador fiable y que valora memoria, orientación temporal, capacidad de juicio y función, posee una sensibilidad del 85% y una especificidad del 92%, y se ha validado en España⁴. Entre los instrumentos que se aplican al paciente y cuyo tiempo de administración no supera los 7 min se encuentran: Mini Cog, Rapid Cognitive Screen, Kolmen Short Test, Memory Impairment Screen y el SLUMS (Saint Louis University Mental Status). El test de 7 Minute Screen es de 11 ítems y su tiempo de administración se estima en 10 min, tiempo similar se emplea en el IQCODE (Informant Questionnaire On Cogniti-

Tabla 1
Funciones e instrumentos de valoración

• Memoria verbal
– Test de aprendizaje verbal de Rey
– Test de recuerdo selectivo
– Test de aprendizaje verbal California
• Memoria visual
– Figura compleja de Rey
– Test de retención visual de Benton
• Memoria
– Escala de memoria de Wechsler
– Batería de memoria de Rivermead
• Funciones ejecutivas
– Test de Stroop
– Trail Making Test
– Test de cambio de cartas de Wisconsin
• Lenguaje
– Test de denominación de Boston
– Tareas de fluencia verbal semántica
• Capacidad visoespacial
– Test de cubos
– Test del reloj
• Atención
– Test de Stroop
– Lista de dígitos

ve Decline in the Elderly), aunque este test se aplica al cuidador o al informador. El test del recuerdo de una historia “story recall test” ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de deterioro cognitivo y en el grado de progresión hacia demencia⁵.

El estudio y el análisis de las diferentes funciones cognitivas se pueden valorar por test específicos como se expone en la tabla 1⁶.

Toda esta valoración requiere el reconocimiento de la situación basal, pero es extraordinariamente importante obtener una valoración de tipo longitudinal en la medida de lo posible. Se debe tener presente que todos los instrumentos de valoración son sensibles a variaciones en relación con la edad, el nivel cultural y el educativo. Con respecto a la edad, sin embargo, no existe normalización en las puntuaciones para poblaciones muy ancianas, las de edad superior a los 90 años.

Recientemente se han publicado 2 instrumentos que valoran específicamente las actividades de la vida diaria en el paciente con DCL: ADL-MCI (Activities of Dayling Living Mild Cognitive Impairment) y ADL-PI (Activities of Dayling Living Prevention Instrument). Estos instrumentos son de valoración de las actividades avanzadas del tipo manejo de dinero, reparaciones domésticas, discutir noticias, realizar aficiones, viajar, utilizar el teléfono y seleccionar vestidos, entre otras. Los sujetos con alteraciones funcionales iniciales evolucionaron más a demencia y, al revés, los sujetos con alteraciones funcionales regresaron menos a su situación basal. Según esas observaciones, se deben evaluar las actividades avanzadas e instrumentales para aumentar la precisión diagnóstica y mejorar la predicción de demencias⁷.

En la valoración de las manifestaciones neuropsiquiátricas no se han diseñado elementos específicos para el estudio del DCL. Tanto el NPI (Neuropsychiatric Inventory) de Cummings como el BEHAVE-AD (Behavioral Pathology in Alzheimer’s Disease) de Reisberg pueden ser instrumentos de interés. La valoración de la depresión en pacientes con deterioro cognitivo sigue siendo un área de enorme interés; en este sentido, la Cornell Scale for Depression in Dementia puede ser de gran ayuda.

Recientemente se ha descrito una disfunción en la capacidad olfatoria como marcador de deterioro y, sobre todo, de evolución hacia una demencia. Se sugiere que los test olfatorios tienen utilidad potencial en el diagnóstico de deterioro cognitivo⁸.

Biomarcadores

El uso de biomarcadores debe ser limitado para los médicos especialistas y después, siempre después, de una amplia evaluación clíni-

ca. En el momento actual es un área de emergente interés y diversos grupos como el National Institute on Aging/Alzheimer’s Association y el International Working Group están definiendo el papel de estos biomarcadores en la valoración clínica y diagnóstica⁹.

Un biomarcador es un indicador característico de una enfermedad, que es medido y evaluado de modo objetivo como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Las nuevas técnicas proteómicas de alta sensibilidad y las nuevas aplicaciones de la espectrometría de masas están produciendo una auténtica revolución en el descubrimiento de nuevos biomarcadores. Hay suficiente evidencia de que estos biomarcadores pueden ser utilizados para predecir quienes progresan desde DCL a EA y quienes progresan desde normal a DCL o a EA¹⁰.

Se ha propuesto un modelo de biomarcadores dinámicos con la hipótesis de que estos marcadores tienen un modelo específico dependiente del tiempo¹¹. En primer lugar, destaca la presencia de marcadores de amiloidosis y, en un segundo paso, los marcadores de neurodegeneración. La asociación de ambos grupos de biomarcadores es altamente indicativa de que la existencia de deterioro cognitivo es atribuida a la patología de EA¹². Básicamente existen 3 grandes tipos de biomarcadores:

- Aquellos que reflejan de forma directa la patología a través de la evidencia de depósito de proteínas tales como la proteína β -amiloide y la proteína tau. Los marcadores de depósito de β -amiloide incluyen las medidas en líquido cefalorraquídeo (LCR) de A β 42 y la evidencia con diferentes ligandos de depósitos en tomografía por emisión de positrones (PET)¹³. Los marcadores del acúmulo de proteína tau incluyen la determinación en LCR de proteína tau total y tau fosforilada. La determinación conjunta de bajos valores en LCR de A β 42 y elevados de tau confiere una alta posibilidad de progresión desde DCL hacia EA¹⁴.

La determinación de biomarcadores en plasma es complicada por la presencia de la barrera hematoencefálica, la cual limita el transporte de proteínas entre el cerebro y el sistema sanguíneo. En el momento actual, la relación entre los valores cerebrales de A β y las concentraciones plasmáticas de esta no está claramente establecidas.

- Aquellos biomarcadores que reflejan lesión neuronal o proceso neurodegenerativo.

En este apartado se incluye un buen número de medidas funcionales y estructurales que incluye atrofia cerebral e hipometabolismo o hipoperfusión determinado por resonancia magnética (RM), PET o tomografía por emisión de fotón único (SPECT).

La RM permite estudiar distintas áreas en el lóbulo temporal medial como el hipocampo, el giro hipocampal, el subiculum, el córtex entorrinal y la amígdala, y es la prueba de elección para la cuantificación de la atrofia¹⁵.

La RM funcional utiliza el principio de contraste dependiente del nivel de oxígeno de la sangre (*blood oxygen level-dependent*, BOLD) o de la dependencia del nivel de oxigenación de la sangre de las señales de RM, para evaluar el flujo sanguíneo local en respuesta a una tarea o durante el reposo. Se están desarrollando modelos de cuantificación entre normalidad y patología.

Los estudios por la imagen con tensor de difusión aplican procesamiento avanzado a las imágenes de RM ponderadas para difusión, a fin de obtener un parámetro de integridad de la sustancia blanca¹⁶. Este método puede ser de gran utilidad en la valoración y cuantificación de medidas terapéuticas.

La SPECT es una técnica de imagen que utiliza radioligandos para medir el flujo sanguíneo cerebral regional. La perfusión cerebral se correlaciona con el metabolismo y es una medida indirecta de este. Su utilidad en el diagnóstico precoz de demencia es escasa y, por lo tanto, no se encuentra entre las técnicas a utilizar.

La utilización de la PET con fluorodeoxiglucosa da una medida del metabolismo de glucosa cerebral e indirectamente de la actividad sináptica. Varios trazadores para proteína amiloide con propiedades similares que incluyen el compuesto B de Pittsburg, 18F-florbetapir, 18F-florbetaben y 18F-flutemetam que pueden directamente visualizar A β se están incluyendo en estudios observacionales y en ensayos clínicos. Con estos estudios se observan altos niveles de unión al amiloide en los lóbulos frontales y en otras estructuras corticales. El análisis cuantitativo no ha alcanzado un alto grado de estandarización y se precisan más estudios para comprender los cambios longitudinales e interindividuales¹⁷.

Recientemente se han obtenido varios ligandos altamente selectivos para los depósitos de proteína tau. Inicialmente hay pocos datos, aunque parece existir una buena correlación con los estadios de Braak¹⁸.

La PET con 18F-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) se ha utilizado como un marcador de disfunción sináptica. La PET FDG es un buen predictor de progresión en el deterioro cognitivo en los siguientes 2 años¹⁹. No obstante, algún estudio ha observado pacientes con deterioro cognitivo y disminución de metabolismo en PET FDG y con unos depósitos de PET amiloide normales²⁰.

- Podemos determinar un tercer grupo de biomarcadores relacionados con procesos como la muerte neuronal, el daño sináptico, el estrés oxidativo y la inflamación que se pueden considerar como parte de una cascada de eventos o un mecanismo de defensa.

Citocinas como IL-6, TNF α , TGF β e IL1 β se han determinado en el LCR de pacientes con EA; solo los valores en el LCR de TGF β estaban elevados de forma consistente en pacientes con EA en comparación con controles. Otros marcadores de procesos inflamatorios que requieren una futura validación son la osteopontina, que se encuentra en valores elevados en el LCR de pacientes con EA, y la lipocalina 2, que se encuentra con valores reducidos.

Una glucoproteína que tiene gran similitud con la citotriosidasa, pero que ha perdido su actividad enzimática, es el YKL-40; este es un marcador de la actividad de astrocitos y se han encontrado valores elevados en el LCR de pacientes con EA en sus fases iniciales e incluso puede ser un marcador evolutivo en personas controles²¹.

Podemos determinar marcadores de degeneración sináptica a través de los valores de sinaptotagmina, neurogranina²² y marcadores de disfunción homeostasis lisosoma mediante determinación de LAMP-1 y LAMP-2²³. La proteína 25 asociada a sinaptosomas y la proteína 43 asociada a crecimiento también se han identificado en el LCR. En concreto se han observado valores elevados de neurogranina en DCL y en EA.

Los marcadores genéticos son, y van a poder ser, otros marcadores tanto a nivel diagnóstico como pronóstico. Está bien establecida una asociación consistente de isoformas de la apolipoproteína E (ApoE) con la EA de comienzo tardío, aunque en el momento actual no está justificada su utilización diagnóstica por sus bajas sensibilidad y especificidad²⁴. La caracterización de más de 40 locus de susceptibilidad constituye un grupo de biomarcadores que podrían ser de utilidad. El acceso a la información genómica va a jugar un papel básico para conocer la eficacia de inmunoterapias en la EA²⁵.

En un reciente metaanálisis, realizado sobre casi 15.000 participantes de 16 países, establecieron que aquellos con DCL con ApoE ϵ 4, valores anormales de proteína tau en LCR, atrofia hipocámpica, entorrinal y temporal, depresión, diabetes, hipertensión, sexo femenino, puntuaciones bajas en el MMSE y altas en el ADAS-Cog tienen el mayor riesgo de progresión a demencia²⁶.

Fragilidad cognitiva

Este es un término emergente en la literatura geriátrica e inspira en un potencial paralelismo con el síndrome de fragilidad física.

Recientemente se ha establecido que un subgrupo de pacientes con deterioro cognitivo presentan reducción en la capacidad de recuperación y un declinar funcional que interacciona con la fragilidad física. La evidencia sugiere que el estado cognitivo representa una importante dimensión del síndrome de fragilidad. La fragilidad cognitiva se puede definir como una disminución de la función cognitiva (correspondiente a una CDR 0,5) debido a una enfermedad física o cerebral o a un acelerado envejecimiento cerebral en ausencia de enfermedad. La fragilidad física se puede manifestar con disfunción ejecutiva debido a afectación de la corteza frontal y, en menos ocasiones, como un defecto puro mnésico por alteración a nivel de la corteza temporal mesial.

Existe alguna evidencia de que en el envejecimiento normal pueden coexistir fragilidad cognitiva y física²⁷. La fragilidad puede predecir un declinar cognitivo y presencia de demencia y viceversa, el deterioro cognitivo puede predecir fragilidad física²⁸. La pérdida de funciones ejecutivas y una alteración en la atención se asocian a un enlentecimiento de la marcha. Los pacientes con hiperintensidades en la sustancia blanca observadas mediante RM tienen un mayor riesgo de caídas, una velocidad reducida de la marcha y peor balanceo²⁹. En conclusión, se debe indicar que las personas con deterioro cognitivo se deben evaluar para identificar fragilidad física y viceversa.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Apostolo J, Holland C, O'Connell MD, Feeney J, Taberes-Seisdedos R, Tadros G, et al. Mild Cognitive Decline: A position statement of the Cognitive Decline Group of the European Innovation Partnership for Active and Healthy Ageing. *Maturitas*. 2016;83:83-93.
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;3:270-9.
3. Albert MS. Changes in cognition. *Neurobiol Aging*. 2011;32:S58-63.
4. Carnero C, De la Vega R, López Alcalde S. Assessing the diagnostic accuracy (DA) of the Spanish version of the informant based AD8 questionnaire. *Neurologia*. 2013;28:88-94.
5. Park JH, Park H, Sohn SW, Kim S, Won Park K. Memory performance on the story recall test and prediction of cognitive dysfunction progression in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2016. [Epub ahead of print].
6. Yubero R, Salmon D. Valoración cognitiva del anciano. En: Gil P, editor. *Tratado de Neuropsicología*. Madrid: Ergon, SEGG; 2010. p. 59-81.
7. Sikkes SA, Visser PJ, Knol DL. Do instrumental activities of daily living predict dementia at 1 and 2 year follow-up? Findings from the development of screening guidelines and diagnostic criteria for predementia Alzheimer's disease study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;59:2273-81.
8. Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, Mielke M, Machuda MM, Vassilaki M, et al. Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73:93-101.
9. Prestia A, Caroli A, Wade SK, Van der Flier WM, Ossenkopp R, Van Berckd B, et al. Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics. *Alzheimers Dement*. 2015;11:1191-201.
10. Tarawneh R, Holtzman DM. Biomarkers in translational research of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2010;59:310-22.
11. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 207-216
12. Cavado E, Lista S, Khachaturian Z, Aisen P, Amouyel P, Herholz K, et al. The Road Ahead to Cure Alzheimer's Disease: Development of Biological Markers and Neuroimaging Methods for Prevention Trials Across all Stages and Target Populations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2014;3:181-202.
13. Lehallier B, Essioux L, Gayan J, Alexandridis R, Nikolcheva T, Wyss-Coray T, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Combined Plasma and Cerebrospinal Fluid Signature for the Prediction of Midterm Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2015;14:1-10.
14. Moghekar A, Li S, Lu Y, Li M, Wang MC, Albert M, et al; BIOCARD Research Team. CSF biomarker changes precede symptom onset of mild cognitive impairment. *Neurology*. 2013;81:1753-8.
15. Desikan RS, Cabral HJ, Settecase F, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Automated MRI measures predict progression to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2010;31:1364-74.
16. Kitamura S, Kiuchi K, Taoka T, Hashimoto K, Ueda S, Yasuno F, et al. Longitudinal white matter changes in Alzheimer's disease: a tractography-based analysis study. *Brain Res*. 2013;1515:12-8.

17. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al; Skovronsky DM; AV-45-A16 Study Group. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11:669-78.
18. Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, Walsh JC, Mu F, Xia C, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. *J Alzheimers Dis*. 2014;38:171-84.
19. Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Chondhury KR, Colhoun HD, Coleman RE, et al. Cognitive Decline in Subjects at Risk for Alzheimer Disease by Using Combined Cerebrospinal Fluid, MR Imaging, and PET Biomarkers. *Radiology*. 2013;266:583-91.
20. Petersen RC, Aisen P, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann Neurol*. 2013;74:199-208.
21. Perrin RJ, Craig-Schapiro R, Malone JP, Shah AR, Gilmore P, Davis AE, et al. Identification and validation of novel cerebrospinal fluid biomarkers for staging early Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. 2011;6:e16032.
22. Thorsell A, Bjerke M, Gobom J, Brunhage E, Vanmechelen E, Andreasen N, et al. Neurogranin in cerebrospinal fluid as a marker of synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2010;1362:13-22.
23. Armstrong A, Mattsson N, Appelqvist H, Janeford C, Sandin L, Agholme L, et al. Lysosomal Network Proteins as Potential Novel CSF Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Neuromolecular Med*. 2014;16:150-60.
24. Reiman EM, Langbaum JB, Fleisher AS, Caselli RJ, Chen K, Ayutyanont N, et al. Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments. *J Alzheimers Dis*. 2011;26 Suppl 3:321-9.
25. Karran E, Hardy J. Antiamyloid therapy for Alzheimer's disease--are we on the right road? *N Engl J Med*. 2014;370:377-8.
26. Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Xu W, Zhao QF, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:476-84.
27. Nishiguchi S, Yamada M, Fukutami N. Differential association of frailty with cognitive decline and sarcopenia in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:120-4.
28. Halil M, Cemal M, Emin M. Cognitive aspects of frailty: mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment. *J Nutr Health Aging*. 2015;19:276-83.
29. Prins N, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: An update. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:157-65.