

Mild Cognitive Impairment

INLEIDING

De laatste jaren komen de meeste huisartsen wel eens de diagnose Mild Cognitive Impairment (MCI) tegen in de literatuur of in brieven van de geriater of neuroloog. Maar wat betekent deze diagnose nu precies? Wijst het simpelweg op het begin van dementie? Is er een behandeling voor? Missen huisartsen iets als ze deze diagnose nooit stellen? En heeft het überhaupt wel nut dit begrip te hanteren?

De diagnose MCI betreft een lichte cognitieve achteruitgang die erger is dan men op basis van leeftijd mag verwachten, maar die niet aan de diagnose dementie voldoet.¹ Dit houdt in dat er meetbare cognitieve stoornissen zijn, zonder dat deze een evidente verstoring geven in het dagelijks functioneren, wat voor de diagnose dementie wel vereist is. De Engelse literatuur beschrijft deze diagnose wel als een *intermediate state* tussen normale cognitie en dementie.

DEFINITIE

MCI is een heterogeen ziektebeeld dat wordt beschreven als een meetbare afwijking in cognitie op ten minste één domein, zonder dat er sprake is van dementie en dus ook geen achteruitgang in het dagelijkse functioneren.²⁻⁴ In de literatuur hantereert men soms verschillende definities van MCI. Sommige definities vereisen bijvoorbeeld ook klachten op cognitief gebied, bij voorkeur bevestigd door een naaste. Patiënten zelf ervaren echter niet altijd klachten en sommigen ontkennen de

klachten. De cognitieve achteruitgang beschrijft men vaak als een afwijking van 1,5 standaarddeviatie of meer op leeftijdsgecorrigeerde normeringen. Variaties hierop en deels subjectieve bepalingen of het dagelijks functioneren al dan niet is aangetast kunnen leiden tot wisselende invullingen van de diagnose MCI. Daarnaast kan lichte cognitieve achteruitgang het gevolg zijn van somatische of medicamenteuze oorzaken (zie verderop onder 'Diagnostiek'). Over het algemeen sluit men een dergelijke oorzaak uit voordat men de diagnose MCI stelt. In sommige onderzoeken is echter een somatische of medicamenteuze oorzaak niet uitgesloten, terwijl men wel de diagnose MCI stelt. Wisselende invullingen van de diagnose MCI ontstaan ook doordat enkele 'oudere' criteria specifiek een achteruitgang op geheugegebied vereisen, terwijl voor 'recentere' criteria het domein van cognitieve achteruitgang niet van belang is. Bovendien maakt de literatuur soms onderscheid tussen twee subtypes, bijvoorbeeld *amnesic* en *non-amnesic* MCI.⁵ Amnesic MCI staat voor klinisch significant geheugenverlies dat niet voldoet aan de criteria voor dementie. Non-amnesic MCI kenmerkt zich door een achteruitgang van functies die niet gerelateerd zijn aan het geheugen, zoals executieve functies, taal- of visueel-ruimtelijke vaardigheden. De non-amnesic variant van MCI komt minder vaak voor en beschouwt men wel als een soort voorstadium van dementie anders dan de ziekte van Alzheimer, terwijl progressie van een amnesic MCI juist wel tot de ziekte van Alzheimer zou leiden.⁶

Samenvatting

Verwoerd JH, Mattace-Raso FUS. Mild Cognitive Impairment. *Huisarts Wet* 2012;55(10):464-7.

Mild Cognitive Impairment (MCI) is een heterogeen ziektebeeld dat geriaters en neurologen de laatste jaren geregeld diagnosticeren en waarnaar men veel onderzoek doet. MCI betreft een lichte cognitieve achteruitgang die erger is dan men op basis van leeftijd mag verwachten, maar die niet aan de diagnose dementie voldoet. Men stelt de diagnose op basis van anamnese en hetero-anamnese, bij voorkeur aangevuld met een objectieve test om de cognitieve status in kaart te brengen. MCI is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van dementie; jaarlijks krijgt 5-15% van de patiënten met MCI dementie. Er zijn geen therapeutische opties voor MCI. Wel is het belangrijk eventuele somatische factoren te behandelen. Vooralsnog lijkt het vooral voor de huisarts belangrijk om de achtergrond van een gediagnosticeerde MCI of aangegeven lichte cognitieve problemen te kennen, en patiënten en hun naasten te begeleiden. Het stellen van de diagnose MCI door de huisarts zelf lijkt hierbij geen meerwaarde te hebben.

CONTROVERSE

Hoewel onderzoekers en artsen de diagnose MCI in de literatuur en de tweede lijn veelvuldig hanteren, zijn er ook tegen geluiden. Sommigen pleiten voor terughoudendheid in het hanteren van de diagnose MCI of vinden dat MCI valt onder *disease mongering* (het uitbreiden van de grenzen van pathologie uit winstoogmerk).⁷⁻¹¹ Andere argumenten tegen MCI als zinvolle diagnose zijn gerelateerd aan het heterogene karakter van de oorzaken, klinische kenmerken en prognose. De plaatsbepaling van de diagnose MCI is zowel in de literatuur als in de kliniek nog niet afgerond.

Mogelijk krijgt de bredere term *mild neurocognitive disorder*,

De kern

- De diagnose Mild Cognitive Impairment (MCI) betreft een lichte cognitieve achteruitgang die erger is dan men op basis van leeftijd mag verwachten, maar die niet aan de diagnose dementie voldoet.
- Jaarlijks ontwikkelt 5-15% van de patiënten met MCI dementie.
- Er zijn geen therapeutische opties voor MCI. Wel kan men eventuele somatische factoren behandelen.

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam; J.H. Verwoerd, arts in opleiding tot huisarts en onderzoeker. Erasmus MC, afdeling Klinische Geriatrie; dr. F.U.S. Mattace-Raso, klinisch geriater, universitair docent • Correspondentie: j.verwoerd@erasmusmc.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Patiënte A

Patiënte A is een 75-jarige vrouw die voor het eerst in 2009 op de polikliniek geriatrie kwam voor een analyse van cognitieve stoornissen. Ze was mede op verzoek van haar echtgenoot en zoon verwezen in verband met geheugenklachten, die sinds vier jaar bestonden. Zij gaven aan dat patiënte steeds vaker zaken door elkaar haalde, dat ze vaak persevereerde en telkens naar de bekende weg vroeg. Ook zou patiënte dingen dikwijls verkeerd opschrijven en bij het koken soms plotseling afwijken van het oorspronkelijke plan. Patiënte zelf gaf aan eigenlijk geen klachten te hebben. Op grond van het neuropsychologisch onderzoek concludeerde haar arts dat het beeld met geïsoleerde ernstige geheugenstoornissen aan de criteria voor MCI voldeed. De MRI van de hersenen liet enig volumeverlies van de hippocampus zien. In de loop van de volgende jaren ging heteroanamnestisch het geheugen geleidelijk achteruit. Haar dagelijks functioneren was significant verslechterd ten opzichte van de voorgaande jaren en ze had enige behoefte gekregen aan toezicht en begeleiding tijdens huishoudelijke taken als koken en schoonmaken. Ook haalde ze soms haar zoon en man door elkaar. Bij onderzoek bagatelliseerde ze haar klachten. Het herhaalde neuropsychologisch onderzoek liet in februari 2012 multipale cognitieve stoornissen en globale cognitieve

achteruitgang zien. Op basis van het totale beeld, inclusief de heteroanamnestische gegevens over de beperkingen in het dagelijks leven, de gedragsobservatie en het psychometrisch profiel, stelde haar arts de diagnose dementie van het alzheimerstype.

Patiënt B

Patiënt B is een 82-jarige man die voor het eerst in 2008 op de polikliniek geriatrie kwam met geheugenklachten. Er bestonden toen al anderhalf jaar klachten met betrekking tot het kortetermijngeheugen. Patiënt was vaak dingen kwijt, vergat dingen die zijn echtgenote hem had verteld en kon moeilijker op woorden komen. Ook was er een vertraging van denken en handelen. Het neuropsychologisch onderzoek leverde aanwijzingen op voor milde executieve problemen en wat beperkingen bij de geheugentaken. Het beeld voldeed aan de criteria voor MCI. Op de MRI van de hersenen waren enige gegeneraliseerde atrofie, hippocampusatrofie en geringe vasculaire witte stofafwijkingen te zien. Vier jaar na het eerste poliklinische bezoek zijn de geheugenklachten stabiel. Er is nog wel sprake van cognitieve klachten, maar die zijn onveranderd in ernst en staan voor patiënt ook niet meer zo op de voorgrond.

waaronder ook MCI valt, een plaats in de DSM-V, die naar verwachting in mei 2013 uitkomt.¹²

EPIDEMIOLOGIE

Een recente systematische review met betrekking tot de prevalentie van MCI rapporteert een spreiding in prevalentie van 3-42%.¹³ De spreiding in deze schatting valt grotendeels te verklaren door verschillen in gebruikte criteria voor de diagnose MCI en in de onderzochte populatie. In het algemeen gaat men in de literatuur uit van een prevalentie van tussen de 10 en 20% bij personen ouder dan 65 jaar.¹

DIAGNOSTIEK

MCI is een klinische diagnose op basis van de anamnese en indien mogelijk een heteroanamnese.¹ Ook bij lichte cognitieve stoornissen kunnen huisartsen het diagnostisch traject zoals beschreven in de NHG-Standaard Dementie als leidraad nemen.¹⁴ Bij voorkeur moet men de cognitieve klachten objectiveren aan de hand van een test. In de tweede lijn nemen psychologen hiervoor een neuropsychologisch onderzoek af. Ook in de huisartsenpraktijk is het objectief in kaart brengen van de cognitieve status met een (korte) test geïndiceerd. Er is echter nog weinig onderzoek gedaan naar welke korte tests men het beste kan gebruiken bij lichte cognitieve afwijkingen. De Mini-Mental State Examination (MMSE), die uit 30 vragen bestaat, is weinig sensitief bij MCI.¹⁵ De Montreal Cognitive Assessment (MoCA) lijkt beter bruikbaar.¹⁶⁻¹⁸ De afname duurt circa 10 minuten en de Nederlandse versie en instructie is gratis te downloaden via www.mocatest.org. In de literatuur bestaat er echter nog geen consensus over welke korte test het meest bruikbaar is.

Men kan de diagnose dementie verwerpen als er geen relevante beperkingen zijn in het dagelijks functioneren (die een significante beperking ten opzichte van het vroegere niveau van functioneren betekenen). Hierbij kan men vragen naar huishoudelijke taken, zoals telefoneren, zelf boodschappen

doen, koken en huishoudelijk werk, persoonlijke verzorging, waaronder ook medicijngebruik, en het regelen van geldzaken. Bij twijfel om of beperkingen te objectiveren en te vervolgen kan men vragenlijsten over (Instrumentele) Activiteiten van het Dagelijks Leven (ADL en IADL) afnemen.¹⁴

MCI is een beschrijvende diagnose waaronder degeneratieve hersenaandoeningen, maar ook andere aandoeningen met een dergelijke uitingsvorm zouden kunnen vallen. Het is belangrijk dat men bij patiënten met cognitieve afwijkingen een delier, depressie, andere psychiatrische aandoeningen, medicamenteuze oorzaken (denk aan psychofarmaca, anticholinergica en antihistaminica), stress en somatische aandoeningen uitsluit. Daarom moet men actief vragen naar lichamelijk klachten, de medische voorgeschiedenis, voeding (met het oog op deficiënties) en alcohol- en geneesmiddelengebruik.¹⁴ Ter uitsluiting van somatische aandoeningen adviseren wij ook voor patiënten met een lichte cognitieve achteruitgang laboratoriumonderzoek uit te voeren, zoals aangegeven in de NHG-Standaard Dementie.¹⁴ Het gaat om het bepalen van Hb, BSE, glucose, TSH en creatinine, met op indicatie ook een bepaling van het natrium en kalium (bij

Abstract

Verwoerd JH, Mattace-Raso FUS. Mild Cognitive Impairment. Huisarts Wet 2012;55(10):464-7. Mild cognitive impairment (MCI), a heterogeneous disorder, is frequently diagnosed by geriatricians and neurologists and is a hot topic in research. MCI refers to cognitive impairment that is worse than would be expected on the basis of age but which does not meet the criteria for dementia. The diagnosis is based on the patient history and an interview with an informant, preferably supplemented with objective tests to establish the cognitive status of the patient. MCI is an important risk factor for the development of dementia: annually 5-15% of patients with MCI develop dementia. There is currently no treatment for MCI, but it is important to treat possible organic factors. For now, it is important for the general practitioner to know the background of diagnosed MCI or reported mild cognitive problems, and to support and guide patients and their relatives. There is no added benefit to the general practitioner making the diagnosis.

diureticagebruik, braken of diarree), vitamine B1, B6 (bij een onvolwaardig dieet of alcoholmisbruik), vitamine B12 en foliumzuur (bij anemie, paresthesieën of ataxie), de leverfunctie en urineonderzoek op infectie (bij vermoeden van delier). Daarnaast kan neurologisch onderzoek een neurologische oorzaak meer of minder waarschijnlijk maken (denk aan vasculaire oorzaken, de ziekte van Parkinson, *normal pressure hydrocephalus* of een ruimte-innemend proces). In de tweede lijn verricht men meestal een MRI-scan van de hersenen om onderliggende aandoeningen als vasculaire schade, een tumor of een hydrocefalus uit te sluiten. Daarnaast kan op de MRI-scan atrofie van de hippocampus te zien zijn, die kan passen bij een zich ontwikkelende ziekte van Alzheimer. Als er geen aanwijzingen zijn voor een onderliggende oorzaak is een MRI niet nodig.¹⁹

PROGNOSE

Zoals de verschillende casussen illustreren kan een MCI overgaan in dementie, maar is dit zeker niet altijd het geval. Jaarlijks converteert de MCI bij ongeveer 5-15% van de patiënten naar dementie.²⁰⁻²³ In andere gevallen blijft de MCI stabiel of verdwijnt zelfs. Een meta-analyse naar de jaarlijkse *conversion rate* in vijf onderzoeken laat een gepoold relatief risico op dementie zien van 13,8 (95%-BI 8,44-22,60) voor patiënten met MCI in vergelijking met gezonde leeftijdgenoten.²⁰ Dit risico is echter afhankelijk van de onderzochte populatie en de gehanteerde definitie van MCI en dementie als uitkomstmaat.^{20,24} Daarnaast lijkt het risico op conversie naar dementie af te nemen met de tijd na het stellen van de diagnose, dus de follow-up tijd kan ook van invloed zijn.²⁵

De kans dat een MCI zich tot dementie ontwikkelt wordt mede bepaald door enkele risicofactoren. De ernst en uitgebreidheid van de cognitieve stoornissen bij presentatie is een klinische voorspeller voor het ontwikkelen van dementie.^{22,23,26,27} Dat komt vermoedelijk doordat deze patiënten minder achteruitgang nodig hebben om aan de diagnose dementie te voldoen. Hogere leeftijd kan ook een voorspeller van progressie zijn.²⁸⁻³⁰ Daarnaast lijken cardiovasculaire risicofactoren invloed te hebben op de kans op conversie naar dementie.^{31,32}

Er wordt op dit moment veel onderzoek gedaan naar beeldvormende technieken, genetische factoren en ziektespecifieke lichaamseigen stoffen (biomarkers), die van invloed kunnen zijn op de progressie naar dementie. De ontdekking van een belangrijke factor op dit gebied kan een doorbraak betekenen in het onderzoek naar de etiologie en behandeling van dementie. Voorlopig zijn de uitkomsten van deze onderzoeken echter nog niet om te zetten in een beleid voor de praktijk.

BEHANDELING

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de werkzaamheid van behandelingen bij MCI, die we als volgt kunnen samenvatten. Acetylcholinesteraseremmers, foliumzuur, vitamine B12 en vitamine E laten geen (klinisch relevant) effect zien.³³⁻³⁶ Uit een Cochrane-review naar programma's met cog-

nitieve interventies blijkt voorsnog geen additioneel effect ten opzichte van een actieve controlegroep.³⁷ Een recentere Nederlandse wachtlijstgecontroleerde trial laat wel een betere acceptatie zien na groepstherapie.³⁸ Een fysieke activiteit als wandelen lijkt een klein beschermend effect te hebben op progressie.^{39,40} Een recente (maar kleine) Nederlandse RCT kon geen meerwaarde aantonen van casemanagement bij beginnende dementie.⁴¹ De behandeling van hypertensie kan mogelijk wel het risico op progressie naar dementie verkleinen.⁴² Er is onvoldoende bewijs voor het effect van behandeling van andere cardiovasculaire risicofactoren op milde cognitieve problemen.⁴² Oudere mensen die anticholinergica gebruiken hebben een grotere kans om de diagnose MCI te krijgen dan mensen die geen anticholinergica gebruiken.⁴³ Sanering van medicatie met mogelijke effecten op cognitie, zoals anticholinergica (bijvoorbeeld de meeste tricyclische antidepressiva, benzodiazepines en sommige middelen tegen incontinentie en prostaathypertrofie), behoort daarmee tot een belangrijke behandelmogelijkheid.

Naast het opsporen en behandelen van mogelijke somatische oorzaken en het saneren van medicatie is begeleiding van de patiënt en zijn naasten de belangrijkste taak bij lichte cognitieve achteruitgang. Huisartsen kunnen de patiënt en zijn naasten informeren over de diagnose, de cognitieve klachten en de onvoorspelbare prognose. Naast een bespreking van de hulpvraag van de patiënt en zijn naaste, is het belangrijk de zorgsituatie in kaart te brengen en dit samen met het cognitief functioneren te vervolgen. Dit kunnen eventueel ook praktijkondersteuners doen. Bij een toename van de cognitieve klachten moet de patiënt het advies krijgen contact met zijn huisarts op te nemen. Deze kan dan het diagnostische traject zoals beschreven in de NHG-Standaard Dementie verder vervolgen.¹⁴

Het CBR hanteert de norm dat iemand met de diagnose (matige of ernstige) dementie ongeschikt is voor het rijbewijs. Bij MCI en beginnende dementie zijn een onderzoek en rijtest toegestaan (www.cbr.nl).

BESCHOUWING

Vermoedens van cognitieve achteruitgang geven huisartsen geregeld weer met de ICPC-code P20 'geheugen-/concentratie-/oriëntatiestoornissen'. Over de meerwaarde van het hanteren van de diagnose MCI in de huisartsenpraktijk valt te discussiëren.⁴⁴ Enerzijds kan het vervolgen van lichte cognitieve problemen in de huisartsenpraktijk een belangrijke meerwaarde hebben. Die bestaat uit het kunnen informeren van de patiënt en zijn directe naasten, en de gevestigde attentie op het tijdig signaleren van cognitieve veranderingen. Daarnaast kunnen huisartsen ook winst behalen door behandelbare somatische factoren aan te pakken. Anderzijds kan een diagnose als MCI angst, onzekerheid en somberheid veroorzaken bij de patiënt.⁴⁵ Je kunt je afvragen of een patiënt wel gebaat is bij een diagnose waarvoor geen therapeutische opties zijn en die kan verdwijnen, stabiel kan blijven of in dementie kan veranderen. Voor het bereiken van de hierboven beschreven meerwaarde is

het stellen van de diagnose MCI echter niet nodig. Daarmee is er voor huisartsen geen meerwaarde in het stellen van de diagnose MCI. Vooralsnog is het belangrijk om de achtergrond van een gediagnosticeerde MCI te kennen en patiënten en hun naasten te ondersteunen bij de omgang met de cognitieve achteruitgang, en te anticiperen op hieruit voortvloeiende problemen. De hulpvraag van de patiënt en zijn omgeving staat hierin voorop. Huisartsen kunnen daarnaast somatische factoren behandelen, eventueel medicatie saneren, een gezonde en actieve levensstijl adviseren en een vinger aan de pols houden op medisch en ook op zorggebied. Verwijzing naar de tweede lijn voor verdere diagnostiek van cognitieve achteruitgang lijkt alleen zinvol als er mogelijk sprake is van onderliggend lijden als oorzaak.

CONCLUSIE

Met MCI wordt een lichte cognitieve achteruitgang bedoeld die erger is dan men op basis van leeftijd mag verwachten, maar die niet aan de diagnose dementie voldoet. Het is niet zinvol dat de huisarts deze diagnose stelt. Wel is het belangrijk bij klachten van cognitieve achteruitgang somatische factoren te behandelen, de patiënt en zijn naasten te begeleiden en symptomen te vervolgen in de tijd. ■

LITERATUUR

- Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *NEJM* 2011;364:2227-34.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
- 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;56:1133-42.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-6.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94.
- Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:397-405.
- Werner P, Korczyn AD. Mild cognitive impairment: conceptual, assessment, ethical, and social issues. *Clin Interv Aging* 2008;3:413-20.
- Gauthier S, Touchon J. Mild cognitive impairment is not a clinical entity and should not be treated. *Arch Neurol* 2005;62:1164-6; discussion 1167.
- Whitehouse P, Brodaty H. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1979.
- Whitehouse PJ. Mild cognitive impairment - a confused concept? *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:62-3.
- Maggini M, Vanacore N, Raschetti R. Cholinesterase inhibitors: drugs looking for a disease? *PLoS Med* 2006;3:e140.
- Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, Grant I, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:205-10.
- Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement* 2012;8:14-21.
- Moll van Charante E, Perry M, Vernooij-Dassen MJFJ, Boswijk DFR, Stoffels J, Achthoven L, et al. NHG-Standaard Dementie (derde herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:306-17.
- Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the Mini-Mental State Examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2009;43:411-31.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9.
- Tang-Wai DF, Knopman DS, Geda YE, Edland SD, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Comparison of the short test of mental status and the mini-mental state examination in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003;60:1777-81.
- Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal Cognitive Assessment: Validation Study for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011 Dec 20 [Epub ahead of print].
- Muangpaisan W, Petcharat C, Srinonprasert V. Prevalence of potentially reversible conditions in dementia and mild cognitive impairment in a geriatric clinic. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12:59-64.
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:252-65.
- Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Int Med* 2008;148:427-34.
- Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol* 2009;66:1151-7.
- Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008;63:494-506.
- Matthews FE, Stephan BC, McKeith IG, Bond J, Brayne C. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1424-33.
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1386-91.
- Dickerson BC, Sperling RA, Hyman BT, Albert MS, Blacker D. Clinical prediction of Alzheimer disease dementia across the spectrum of mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1443-50.
- Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, Gamst AC, Petersen RC, Thal LJ. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2007;68:1588-95.
- Visser PJ, Kester A, Jolles J, Verhey F. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2006;67:1201-7.
- Krysio RJ, Schmitt FA, Salazar JC, Mendiondo MS, Markesbery WR. Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology* 2006;66:828-32.
- Tyas SL, Salazar JC, Snowdon DA, Desrosiers MF, Riley KP, Mendiondo MS, et al. Transitions to mild cognitive impairments, dementia, and death: findings from the Nun Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:1231-8.
- Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Inzitari M, Scafato E, Farchi G, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology* 2007;68:1909-16.
- Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:1485-91.
- Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004514.
- Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001747.
- Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD002854.
- Birks J, Flicker L. Donepezil for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006104.
- Martin M, Clare L, Altgassen AM, Cameron MH, Zehnder F. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006220.
- Joosten-Weyn Banningh LW, Prins JB, Vernooij-Dassen MJ, Wijnen HH, Olde Rikkert MG, Kessels RP. Group therapy for patients with mild cognitive impairment and their significant others: results of a waiting-list controlled trial. *Gerontology* 2011;57:444-54.
- Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc* 2011;86:876-84.
- Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, Van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1027-37.
- Jansen APD, Van Hout HPJ, Nijpels G, Rijmen F, Dröes RM, Pot AM, et al. Casemanagement bij beginnende dementie. *Huisarts Wet* 2011;55:58-63.
- Chertkow H, Massoud E, Nasreddine Z, Belleville S, Joanette Y, Bocti C, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ* 2008;178:1273-85.
- Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006;332:455-9.
- Iliffe S, Manthorpe J, Eden A. Sooner or later? Issues in the early diagnosis of dementia in general practice: a qualitative study. *Fam Pract* 2003;20:376-81.
- Joosten-Weyn Banningh L, Vernooij-Dassen M, Rikkert MO, Teunisse JP. Mild cognitive impairment: coping with an uncertain label. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:148-54.