

DetECCIÓN TEMPRANA DE LA DEMENCIA: LA PERSPECTIVA NEUROPSICOLÓGICA

A neuropsychological glimpse to early detection of dementia

Patricia Montañés, Diana Matallana

RESUMEN

Los límites entre el deterioro cognoscitivo y el envejecimiento normal y entre ellos y la demencia, aún no se han establecido claramente. La heterogeneidad de las manifestaciones, la progresión de los síntomas clínicos propios en uno y otra han complicado la distinción, no sólo del límite entre lo normal y patológico, sino del componente cognoscitivo comprometido. Más allá de si el deterioro cognoscitivo marca un lindero entre el envejecimiento normal y el patológico, se hace necesaria una adecuada identificación de si ello involucra sólo la memoria, u otras áreas cognoscitivas. El deterioro cognoscitivo leve (MCI) de tipo amnésico, evoluciona hacia Enfermedad de Alzheimer (EA), el multidominio hacia EA y hacia demencia vascular y el MCI no amnésico, lo hace más hacia las demencias fronto-temporales o vasculares. La neuropsicología la estandarizado y validado diversas pruebas en español que permiten una correcta identificación del envejecimiento, del deterioro cognoscitivo y de las diversas formas clínicas de la demencia.

PALABRAS CLAVES. Pruebas neuropsicológicas, Demencia, Deterioro cognoscitivo, Demencia fronto-temporal, Enfermedad de Alzheimer.

(Patricia Montañés, Diana Matallana. Detección temprana de la demencia: la perspectiva neuropsicológica. Acta Neurol Colomb 2010;26:Sup (3:1):13-20).

SUMMARY

The boundaries between cognitive impairment and normal aging and dementia has not yet been clearly established. The heterogeneity and progression of clinical signs and symptoms, in mild cognitive impairment and dementia, has complicated the distinction among themselves, and about the cognitive domain involved. Regardless of whether cognitive decline represent a differentiation between normal aging and disease, it is necessary an adequate identification if it involves only memory or others cognitive domains. Mild cognitive impairment (MCI), amnesic type, evolves into Alzheimer's disease (AD), the multidomain to EA and to vascular dementia, amnesic MCI makes it toward fronto-temporal dementia or vascular. Some neuropsychological researchers has standardized and validated several tests in Spanish language that allow correct identification of aging, cognitive impairment and various clinical forms of dementia.

KEY WORDS. Neuropsychological test, Dementia, Fronto-temporal dementia, Mild cognitive impairment, Alzheimer Disease.

(Patricia Montañés, Diana Matallana. A neuropsychological glimpse to early detection of dementia. Acta Neurol Colomb 2010;26:Sup (3:1):13-20).

Recibido: 2/08/10. Revisado: 17/08/10. Aceptado: 27/08/10.

Patricia Montañés, P. PhD. Neuropsicóloga, Universidad Nacional de Colombia, Investigador, Clínica de la Memoria. **Diana Matallana, Ph.D.** Neuropsicóloga, Universidad Javeriana. Coordinadora General, Clínica de la Memoria

Correo electrónico: patriciamontanes@gmail.com

El continuo vejez-enfermedad se caracteriza por un declinar en lo biológico, cognoscitivo e incluso en lo social. Cuando tal condición interfiere de forma importante en la vida diaria, surge el cuadro limítrofe entre la normalidad y la patología y hoy, dicha condición, se denomina deterioro cognoscitivo leve (Mild Cognitive Impairment o MCI por sus siglas en inglés), que en ocasiones evoluciona hacia la demencia o a la enfermedad de Alzheimer (EA) dado que ésta es la más común.

Históricamente se han empleado varios términos con el propósito de describir esta etapa. Uno de los primeros fue el olvido benigno de la senectud descrito por Kral hace poco más de 50 años (1). En 1986, el grupo de investigación del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) propuso el término deterioro de memoria asociado a la edad (AAMI) para describir el problema asociado a una manifestación normal en la vejez, que incluía personas mayores de 50 años que presentan alteraciones subjetivas de deterioro en este dominio, corroboradas por pruebas específicas en donde el desempeño se encuentra, por lo menos, 1.5 desviaciones estándar por debajo de la ejecución evidenciada en adultos jóvenes sin síntomas de depresión, demencia o cualquier otra enfermedad que pueda explicar este desempeño (2). Con esta aproximación, hasta 90% de los adultos mayores estarían incluidos en esta entidad y por consiguiente su utilidad clínica es baja (3, 4). Se usó a su vez el término deterioro cognitivo sin demencia para caracterizar esta etapa intermedia. Sin embargo, su aplicación es heterogénea respecto a la inclusión de variedad de tipos de disfunción cognitiva (4-6). Petersen introdujo el término mild cognitive impairment (MCI), inicialmente propuesto en 1991, por Flicker y colaboradores (7), para definir la transición entre el envejecimiento normal y una posible demencia destacando ese estado intermedio entre las dos condiciones. En general, el MCI se caracterizó por un compromiso, principalmente en la memoria, mayor al esperado para la edad y nivel educativo del sujeto, pero no lo suficientemente importante para clasificarse como demencia en el cual hay conservación de la funcionalidad en la vida cotidiana. A pesar de que no necesariamente evoluciona a demencia, el MCI se concibe como una condición asociada a enfermedad y no sólo a un envejecimiento normal.

Los límites entre el MCI y el envejecimiento normal y entre el MCI y la demencia, aún no se han establecido claramente. En primer lugar, la heterogeneidad de la manifestación y progresión de los síntomas clínicos propios del MCI ha complicado la distinción, no sólo del límite entre lo normal y patológico, sino del componente cognoscitivo comprometido. Más allá de si el MCI limita cuándo un sujeto pasa del envejecimiento normal al patológico, es necesario identificar si este paso involucra la memoria, u otra área cognoscitiva (8, 9). El MCI amnésico, evoluciona hacia Enfermedad de Alzheimer (EA), el multidominio tanto hacia EA como a demencia vascular y el MCI no amnésico, se asocia más con evolución hacia demencias no EA como la demencia fronto-temporal o la vascular (8).

Petersen (4) propuso refinar los criterios clínicos del MCI como un paso útil para identificar tempranamente la transición entre el envejecimiento normal y la demencia (Figura 1), dado que dicho momento se caracteriza por la presencia de un compromiso cognoscitivo mayor o selectivo en contraste con uno neurológico, psiquiátrico o funcional preservados. Una adecuada valoración neuropsicológica y un análisis de la funcionalidad cognitiva, adicional a la información obtenida a través de instrumentos de tamización universales y una completa historia clínica, permitirán detectar tempranamente casos de MCI, EA o demencias no Alzheimer, aunque en la actualidad no se puedan hacer inferencias confiables acerca del curso o eventual evolución de las alteraciones descritas (9).

La detección temprana es importante dada la necesidad de encontrar medicamentos o intervenciones que detengan o retarden la aparición del proceso patológico, así como previsiones en el manejo del futuro en términos sociales, familiares e incluso de costo en los servicios pertinentes de atención médica. El concepto de MCI es heterogéneo por naturaleza. No todos los pacientes con MCI evolucionan hacia la EA, no todos afectan la misma función cognoscitiva; existe variabilidad significativa en el tiempo: un sujeto puede permanecer pocos, varios o muchos años antes de convertirse en demente.

El objetivo primordial del concepto de MCI es reconocer tempranamente aquellos sujetos que están en alto riesgo de desarrollar demencia, en particular la enfermedad de Alzheimer (4,10).

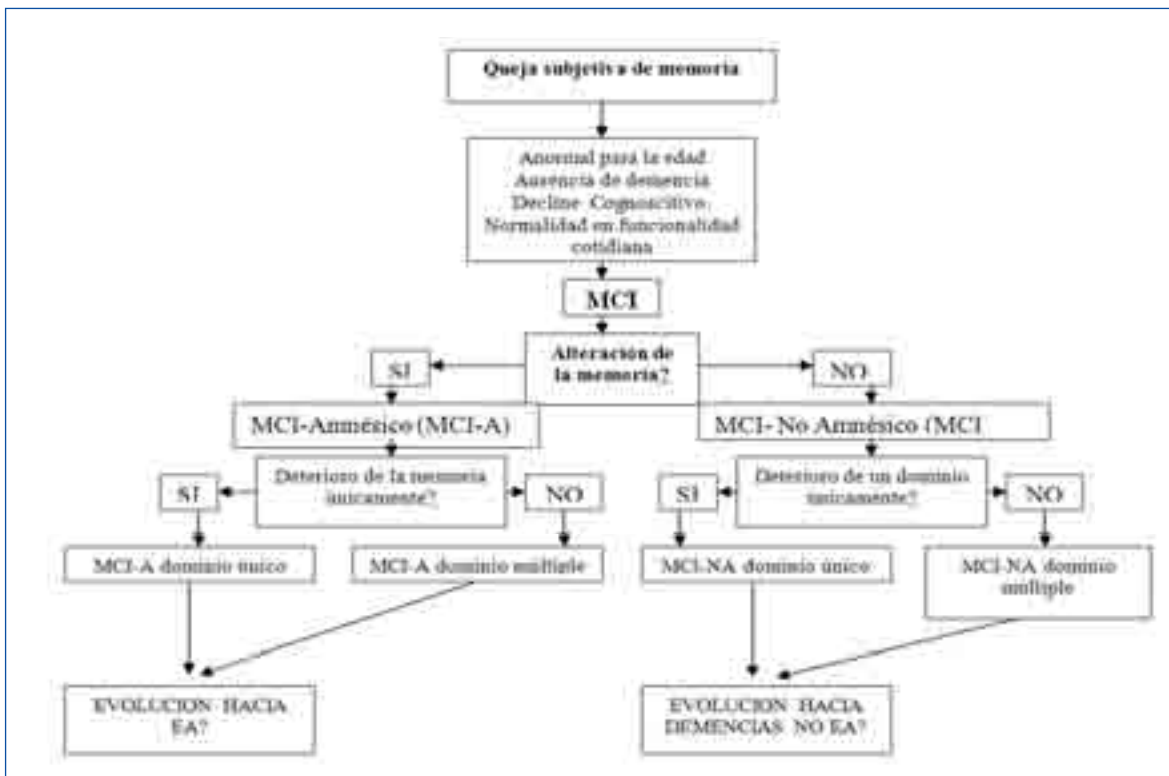


FIGURA 1.

CRITERIOS CLÍNICOS DE DIAGNOSTICO DEL “MILD COGNITIVE IMPAIRMENT” (MCI) (MODIFICADO DE PETERSEN, 2004)

Benett y cols. (11) realizaron un seguimiento de una comunidad religiosa de cerca de 872 personas (211 con diagnóstico de MCI) y encontraron que la tasa de conversión a demencia de los pacientes con MCI era del 34%. Esta tasa de conversión ha sido variable en diversos estudios: 12% en el estudio de Petersen (6), 6% en el de Daly y colaboradores (13), 15% en el de Denevand y colaboradores (14), mientras en personas sanas, la tasa anual de progresión es solamente de 1-2% (4).

Es en pacientes con MCI de tipo amnésico que la progresión hacia una EA es importante. En las pruebas de memoria, se describe un deterioro significativo en tareas que requieren un recuerdo libre de información, en contraste con un adecuado desempeño en tareas de codificación de la información, alteración en las tareas de reconocimiento y presencia de fenómenos patológicos como intrusiones, perseveraciones y falsos positivos, que son comunes en la EA (15).

Marin (16), estudió 30 personas con diagnóstico clínico por consenso de MCI o EA, con un rango

de edad de 50-85 años, comparados con controles pareados, utilizando una exploración neuropsicológica a través de 5 dominios cognoscitivos: atención-velocidad de procesamiento de información, lenguaje, memoria, funcionamiento ejecutivo y praxis, mediante el uso de pruebas estandarizadas en Colombia (17). En este estudio, se encontraron diferencias significativas entre pacientes con MCI y sujetos del grupo control solo en lo que se refiere a las tareas de memoria. En las demás pruebas no se encontraron diferencias significativas. Por el contrario, en la comparación entre los puntajes de los pacientes con MCI y EA se aprecian diferencias significativas en todas las tareas, excepto en el lenguaje. Los resultados mostraron una clara distinción entre MCI y controles sólo en lo que se relaciona con memoria, pero un perfil significativamente superior de los pacientes con MCI frente a los pacientes con EA en la mayoría de pruebas cognoscitivas. Los perfiles de ejecución de los grupos estudiados se ilustran en la figura 2. Tal y como se aprecia en dicha gráfica, se observan hallazgos similares en referencia

a los falsos positivos, reconocimiento e intrusiones entre el grupo de MCI y EA, mientras que el grupo de MCI y el control se acercan cuando se compara la ejecución de la memoria de eventos biográficos públicos recientes y remotos, por ejemplo. Un análisis diferencial de cada uno de los componentes de la memoria episódica puede facilitar la distinción de los dos grupos.

Diversos investigadores han resaltado la utilidad de la evaluación neuropsicológica para detectar cambios tempranos, que reportan hasta un 85-90% de correcta identificación de pacientes con MCI que evolucionan a EA aún cuando existen muy diversos grados de especificidad y sensibilidad para las diversas pruebas. No obstante, las limitaciones potenciales de las pruebas de memoria incluyen efectos debidos a las diferencias en la dificultad de las tareas y la relativa eficacia de las pruebas de memoria para discriminar entre envejecimiento normal, MCI y demencia. Por

ello, a pesar de no haber un acuerdo, se requiere un estudio exhaustivo (18, 19).

Una herramienta útil en relación con la memoria, principal compromiso de los pacientes con MCI, es la comparación de la auto percepción del déficit (la queja subjetiva de memoria o el reporte que el propio paciente y su familiar hace de su dificultad amnésica) y el trastorno objetivo. Los pacientes con altos puntajes en escalas subjetivas de trastornos de memoria suelen presentar puntuaciones por debajo de lo esperado en pruebas objetivas (16). Aunque las quejas subjetivas suelen estar contaminadas por factores emocionales, parten de la percepción de un cambio respecto a un nivel previo y este cambio puede ser predictivo de la evolución (20, 21). Patrones inversos, por otro lado –alta queja, buena ejecución- sugieren una atención emocional con conservación de lo cognoscitivo o quizás indiquen un marcador temprano a dicho deterioro.

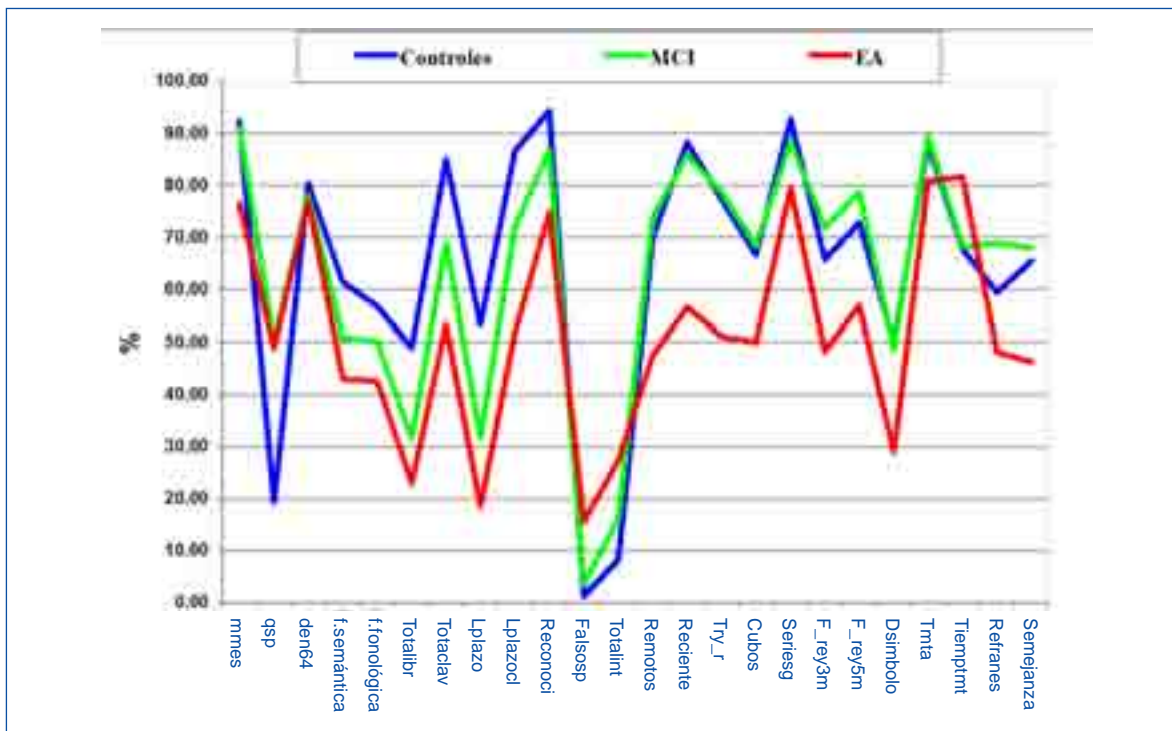


FIGURA 2.

PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE UNA MUESTRA DE PACIENTES COLOMBIANOS CON MCI VS PACIENTES CON EA Y CONTROLES PAREADOS (MARÍN, MONTAÑÉS, 2005).

MINI MENTAL, QUEJA SUBJETIVA DE PACIENTE, DENOMINACIÓN, FLUIDEZ SEMÁNTICA, FLUIDEZ FONOLÓGICA, TOTAL RECUERDO LIBRE, TOTAL RECUERDO CON CLAVE SEMÁNTICA, RECUERDO A LARGO PLAZO LIBRE Y CON CLAVE, RECONOCIMIENTO, FALSOS POSITIVOS, TOTAL INTRUSIONES, RECUERDOS REMOTOS Y RECIENTES Y TOTAL REMOTOS, ENSAMBLAJE DE CUBOS, SERIES, FIGURA DE REY, DÍGITO-SÍMBOLO, TMT, RESPUESTAS Y TIEMPO, INTERPRETACIÓN DE REFRANES Y SEMEJANZAS

Estudios recientes sugieren que los mejores predictores de la EA pre-clínica son las mediciones neuropsicológicas, en particular las de la memoria, aunque es importante considerar qué prueba y cuál la duración del seguimiento (22).

La comparación de controles y pacientes con MCI ha demostrado que es posible identificar un perfil pre EA. En 7 estudios longitudinales revisados por Pike y cols. (22), se analizaron las diferencias entre recobro libre (cuál palabra le dije?) versus el reconocimiento (le dije pera?); recobro libre versus recobro con clave (cuál fruta?) o recobro de palabras categorizables (4 frutas, 4 animales) vs no categorizables (listas sin agrupar) y se sustenta la hipótesis de un perfil codificación/consolidación en el grupo de sujetos con MCI. La ausencia del beneficio ante la organización semántica implícita (recordar las frutas otorgadas en desorden, por ejemplo) y la ausencia de mejoría en pruebas de reconocimiento, indican que el tipo de alteración de memoria es similar entre la EA y el MCI. La dificultad para formar y almacenar huellas de memoria, justamente corresponde al origen regional del inicio de la patología en la EA, lo que explica la similitud en los hallazgos.

Aunque existen trastornos de memoria en el MCI amnésico, el problema de memoria debe caracterizarse mejor y deben realizarse pruebas centradas en los procesos, dada su sensibilidad para detectar casos clínicos que evolucionarán hacia la EA (22). Por ejemplo, estudios de análisis de morfometría basada en voxels han demostrado diferencias en la pérdida de sustancia gris en pacientes con MCI con y sin deterioro del reconocimiento de palabras ya otorgadas (de la siguiente lista sólo diga si, cuando la palabra que le digo sea la que yo le había mencionado anteriormente). Es decir el sujeto sólo reconoce y no evoca. Aquellos con MCI sin deterioro del reconocimiento, en el estudio de Barbeau y cols (20), presentaron daño centrado en los lóbulos frontales, mientras que aquellos con alteraciones tanto en recobro como en reconocimiento, presentaron daño bilateral tiempo-parietal, similar al observado en pacientes en etapa temprana de EA. Por su parte, Wolk y cols. (23) plantearon que las fallas en la familiaridad, más que en la evocación, pueden ser un marcador específico de patología temprana de EA, puesto que este efecto está usualmente conservado en el envejecimiento normal. Hanseeuw y cols (24),

estudiaron la sensibilidad al efecto de interferencia proactiva en dos tareas, con clave semántica y fonológica, encontrando que los pacientes con MCI son muy sensibles a la interferencia, independientemente de sus alteraciones asociativas o semánticas. Los autores señalaron que la alteración en esta prueba permite predecir mejor los pacientes con mayor riesgo de evolucionar hacia la demencia.

Rabin y cols (18) encontraron que el puntaje total en la prueba de memoria de California, fue la de mejor valor predictivo al distinguir controles, de pacientes con MCI, pero al incluir el recuerdo a largo plazo de historias, la eficacia predictiva aumentó significativamente. Pike y cols (22) argumentan un perfil de codificación/consolidación en la etapa pre clínica de EA.

La adecuada identificación del compromiso selectivo en los diferentes procesos mnésicos (memoria declarativa semántica o episódica) se torna fundamental. Así, en cuanto a la memoria autobiográfica, Murphy y cols (24) plantearon que los pacientes con MCI tienen dificultades para evocar eventos autobiográficos episódicos e incremento de recuerdo de hechos semánticos, demostrando que la memoria episódica y la semántica están diferencialmente afectadas y sugieren que las alteraciones se asocian a cambios tempranos en las regiones mediales temporales, concordantes con la teoría de múltiples huellas o de una red amplia de regiones neocorticales y que la conservación de la memoria semántica se relaciona con conservación de áreas temporales laterales. En concordancia con estos resultados Leyhe y cols (25), señalaron que en pacientes con MCI la evocación de hechos autobiográficos recientes está comprometida y señalan daño hipocampal temprano como marcador de la enfermedad. Gamboz y cols (26) evaluaron si la especificidad episódica de recordar eventos pasados aplica a su vez a la memoria episódica asociada con “imaginar el futuro”. Los autores discutieron los resultados de “recordar” e “imaginar”, en relación con la hipótesis de simulación constructiva de episodios, que sugiere que la reminiscencia y el imaginar el futuro hacen parte de la expresión de un mismo proceso neurocognoscitivo.

En referencia a los puntos de corte que puedan guiar al clínico hacia la identificación de un trastorno objetivo de memoria, Petersen (4) planteó que pun-

tuciones 1.5 desviaciones estándar por debajo del promedio son la mejor guía para la estimación de un trastorno de la memoria. El autor sugirió que los índices de memoria a largo plazo y el aprendizaje de palabras son las medidas de mayor utilidad. Para Petersen (4) las alteraciones detectadas en el MCI semejan las presentadas por los pacientes con EA. Los hallazgos señalan una alteración real y objetiva de los pacientes con MCI. El perfil de alteración se caracteriza principalmente por alteraciones en la capacidad de almacenar información novedosa con un relativo compromiso del recobro a largo plazo y del reconocimiento.

Uno de los aspectos centrales dentro de la discusión sobre el MCI es el relacionado con la supuesta conservación del resto del funcionamiento cognoscitivo en estos pacientes (4, 6, 8, 9). Este aspecto ha sido un punto de debate dentro de la caracterización del MCI. Para varios autores (28-38), además de la memoria, algunos aspectos del acceso lexical y de la memoria semántica, medidos por la capacidad del paciente para nombrar objetos, caras o monumentos o para generar palabras de diferentes categorías, se encuentran comprometidos en el MCI y a su vez, el estudio de aspectos semánticos así como episódicos, es útil en la identificación temprana del MCI. En el estudio de Zhangab y cols (28). Con pruebas ejecutivas de planeación (como WCST, FV, tareas duales) se encontraron diferencias significativas entre MCI y controles, aunque en las tareas de inhibición, no se hallaron diferencias.

En los estudios con neuroimágenes, Jhonson y cols (39), utilizaron mediciones con resonancia magnética funcional (RMf) para demostrar que en una tarea asociativa de memoria, en sujetos control se activa el hipocampo, mientras que en pacientes con MCI no se activaba. En este estudio, la ausencia del efecto de aprendizaje asociativo en la muestra de 9 pacientes con MCI señaló el importante vínculo entre dificultades de memoria y áreas de la región mesial temporal, vínculo a su vez hallado por diversos autores (40,41), aunque McKelvey y cols (42) argumentan ausencia de valor pronóstico de evolución de MCI hacia EA en estudios con PET.

Algunos estudios sugieren una leve mejoría del funcionamiento cognoscitivo de los pacientes y de su estado funcional, con tratamientos farmacológicos, aunque no todos los pacientes presentan mejoría ni

todos los dominios cognoscitivos se benefician de esta estrategia. Massoud y cols (43), sustentan que las recomendaciones básicas de tratamiento en MCI se refieren a un “buen estilo de vida”, con ejercicio físico, nutrición adecuada, estimulación mental, ausencia de tabaquismo y monitoreo y tratamiento de factores de riesgo vascular.

Como lo plantean Pike y cols (22), en su artículo de revisión, se requieren nuevos estudios prospectivos longitudinales que examinen los procesos de memoria en MCI, que sean seguidos el tiempo suficiente para permitir un adecuado diagnóstico clínico de EA, permitiendo análisis retrospectivos con identificación de aquellos con un perfil previo de EA. El enfoque de análisis de perfiles, debe a su vez permitir un mejor diagnóstico diferencial de etiologías del MCI y mejorar la información que es posible ofrecer acerca de la probable evolución y los tratamientos potenciales.

REFERENCIAS

1. **KRAL V.** Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962; 86:257-260.
2. **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: 261–76.
3. **YOGESH S, TANGALOS E, PETERSEN R.** Mild cognitive impairment: When is it a precursor to Alzheimer's disease?. *Geriatrics* 2000; 55: 62-68.
4. **PETERSEN R.** Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 183–194.
5. **GRAHAM JE, ROCKWOOD K, BEATTIE BL ET AL.** Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349: 1793–1796.
6. **PETERSEN R, SMITH G, WARING S, IVNIK R, TANGALOS E, KOKMEN E.** Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–8.
7. **FLICKER C, FERRIS S, REISBERG B.** Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41: 1006–1009.
8. **PETERSEN R.** Current concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985–92.
9. **PETERSEN R.** Mild Cognitive Impairment. Aging to Alzheimer's disease. London: Oxford University Press. 2003.

-
10. LONIE J, TIERNEY K, EBMEIER K. Screening for Mild Cognitive Impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2009; 24: 902-915.
11. DWOLATZKY T. Validity of a novel computerized cognitive battery for mild cognitive impairment. *BMC Geriatrics* 2003; 3:4.
12. BENNETT D. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002;59:198-205.
13. 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: 675-80.
14. DEVANAND D, FOLZ M, GORLYN M, MOELLER J, STERN Y. Questionable dementia: Clinical course and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc* 1997;45: 321-328.
15. DUBOIS B, ALBERT M. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2004; 3: 246-248.
16. MARÍN A, MONTAÑÉS P. Comparación de perfiles neuropsicológicos en envejecimiento normal, deterioro cognoscitivo leve (mild cognitive impairment) y demencia tipo Alzheimer. Trabajo de Grado no Publicado. Universidad Nacional de Colombia, 2005.
17. HERNÁNDEZ L, MONTAÑÉS P, GAMEZ A, CANO C, CASTELLAR E. Neuropsicología Del envejecimiento Normal. *Revista de La Asociación Colombiana De Gerontología y Geriatria* 2007; 21, 1, 992-1004.
18. RABIN L, PARÉ N, SAYKIN A, BROWN M, WISHART H, FLASHMAN L, SANTULLI R. Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 2009; 16, 357 - 376.
19. BUSH A, ALLENA P, KAUTA K, OGROCKIB P. Influence of Mild Cognitive Impairment on Visual Word Recognition. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 2007;14: 329 - 352.
20. BARBEAU EJ, RANJEVA JP, DIDIC M, CONFORT-GOUNY S, FELICIAN O, SOULIER E, COZZONE PJ, CECCALDI M, PONCET M. Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008;46: 1009-1019.
21. DÖHNEL K, SOMMER M, IBACH B, ROTHMAYR C, MEINHARDT J, HAJAK G. Neural correlates of emotional working memory in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008;46: 37-48.
22. PIKE K, SAVAGE G. Memory profiling in mild cognitive impairment: Can we determine risk for Alzheimer's disease? *Journal of Neuropsychology* 2008;2: 361-372.
23. WOLK DA, SIGNOFF ED, DEKOSKY ST. Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment: a global decline in recognition memory. *Neuropsychologia* 2008;46: 1965-1978.
24. MURPHY KJ, TROYER AK, LEVINE B, MOSCOVITCH M. Episodic, but not semantic, autobiographical memory is reduced in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008; 46; 3116-23.
25. LEYHEA T, MÜLLERA S, MILIANA M, ESCHWEILER G, SAURA R. Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2009;47; 2464-2469.
26. GAMBOZ N, DE VITO S, BRANDIMONTE MA, PAPPALARDO S, GALEONE F, IAVARONE A, DELLA SALA S. Episodic future thinking in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2010;48: 2091-2097.
27. HANSEEUW B, SERON X, IVANOIU A. Increased sensitivity to proactive interference in amnesic mild cognitive impairment is independent of associative and semantic impairment. *Brain and Cognition* 2010;72: 325-331.
28. ZHANGAB Y, HANA B, VERHAEGHENB P, NILSSONC L-G. Executive Functioning in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: MCI Has Effects on Planning, But Not on Inhibition. *Aging, Neuropsychology and Cognition* 2007;14: 557 - 570.
29. HUDON C, BELLEVILLE S, GAUTHIER S. The assessment of recognition memory using the Remember/Know procedure in amnesic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Brain and Cognition* 2009; 70: 171-179.
30. CELSIS P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease?. *Annals of Medicine* 2000; 32: 6-14.
31. JOUBERT S, BRAMBATI SM, ANSADO J, BARBEAU EJ, FELICIAN O, DIDIC M, LACOMBE J, GOLDSTEIN R, CHAYER C, KERGOAT MJ. The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2010;48: 978-988
32. NUTTER-UPHAM KE, SAYKIN AJ, RABIN L, ROTH RM, WISHART HA, PARE N, FLASHMAN LA. Verbal fluency performance in amnesic MCI and older adults with cognitive complaints. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2008;23: 229-241.
33. ALLY BA, MCKEEVER JD, WARING JD, BUDSON AE. Preserved frontal memorial processing for pictures in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2044-2055.
34. ASHENDORF L, JEFFERSON AL, O'CONNOR MK, CHAISSON C, GREEN RC, STERN RA. Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2008;23: 129-137.

-
35. BÉLANGER S, BELLEVILLE S, GAUTHIER S. Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia* 2010;48: 581-590.
36. BELLEVILLE S, BHERER L, LEPAGE E, CHERTKOW H, GAUTHIER S. Task switching capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008;46: 2225-2233.
37. MURPHY KJ, TROYER AK, LEVINE B, MOSCOVITCH M. Episodic, but not semantic, autobiographical memory is reduced in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008;46: 3116-23.
38. AHMED S, ARNOLD R, THOMPSON SA, GRAHAM KS, HODGES JR. Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. *Cortex*. 2007;44: 746-52.
39. JOHNSON S, SCHMITZ T, ASTHANA S, GLUCK M, MYERS C. Associative learning over trials activates the hippocampus in healthy elderly but not mild cognitive impairment. *Aging, Neuropsychology and Cognition* 2008;15: 129 – 145.
40. CHÉTELAT Y. Mild cognitive impairment. Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease?. *Neurology* 2003; 60. 1374–1377.
41. MISRA, C., DAVATZIKOS, C. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients and prediction of short term conversion to AD: Results from ADNI. *Neuroimage*, 2009;44, 1415-1422
42. MCKELVEY R, BERGMAN H, STERN J, RUSH C, ZAHIRNEY G, CHERT H. Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in nondemented elderly subjects with memory loss. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 23-28.
43. MASSOUD F, BELLEVILLE S, BERGMAN H, KIRK J, CHERTKOW H, NASREDDINE Z, JOANNETTE Y, FREEDMAN F. Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part B, therapy. *Alzheimer's & Dementia* 2007;3:283–291.