Criterios diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer

– uso de los biomarcadores –

Dr. Luis Fontan
Médico especialista en Neurología
Ex-Profesor Adjunto de Neuropsicología.
Instituto de Neurología, Montevideo, Uruguay

Resumen. *La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una encefalopatía degenerativa primaria que se manifiesta por trastornos de la memoria de inicio insidioso y progresivo. Su diagnóstico se realiza sobre bases clínicas, cuyos criterios vienen evolucionando desde 1984.*

La sospecha o constatación de deterioro cognitivo requiere realizar un estudio neuropsicológico que confirme la organicidad de los trastornos, orientando hacia su etiología. Específicamente, para el diagnóstico de EA se busca un trastorno de memoria con perfil mesotemporal.

En casos seleccionados, dudosos o atípicos de deterioro cognitivo con perfil orgánico, puede requerirse el estudio de biomarcadores, que nos asistirán en el diagnóstico de la etiología. Para su indicación, se debe evaluar el costo y la invasividad de la técnica.

Abstract. *Alzheimer's disease is a primary degenerative encephalopath, clinically manifested by memory disorders of insidious and progressive onset. Its diagnosis is made on clinical bases, whose criteria have been evolving since 1984.*

Suspicion or confirmation of cognitive deterioration requires a neuropsychological study that confirms the organic nature of the disorders, orienting us towards their etiology. Specifically, a memory disorder with mesotemporal profile is sought for the diagnosis of AD.

In selected, dubious or atypical cases of cognitive impairment with an organic profile, the study of biomarkers may be required, which will assist in the diagnosis of Alzheimer's disease. For its indication, the cost and invasiveness of the technique must be evaluated.

Palabras clave: Alzheimer, biomarcadores, diagnóstico invasivo.
Key words: Alzheimer's, biomarkers, invasive diagnosis.

Definición

La enfermedad de Alzheimer es una encefalopatía degenerativa primaria, o sea, que no se conoce su etiología. Sus características clínicas y anátomo-patológicas están muy bien definidas, y su diagnóstico es ***clínico.***

En el 90% de los pacientes la enfermedad comienza por trastornos de memoria, que se inician de manera insidiosa, y que evolucionan de manera progresiva.

El tipo de olvido más característico, y al que se le debe prestar más atención para el diagnóstico clínico, es el ***olvido de hechos recientes*** y la dificultad para retener nueva información, a lo que se asocia ***reiteratividad***.

Hay un 10% de pacientes que presentan formas de comienzo focal, que comienzan con:

- trastornos del lenguaje *(enfermedad de Alzheimer a inicio focal temporal izquierdo)*,
- trastornos conductuales *(variante frontal o conductual de la enfermedad de Alzheimer)*,
- trastornos visuo-espaciales *(atrofia cortical posterior).*

Este síndrome cortical focal puede permanecer relativamente aislado durante años[1,2]. Son formas de diagnóstico difícil y que muchas veces deambulan por otros especialistas sin arribar a un diagnóstico *(destaca la atrofia cortical posterior con trastornos visuo-espaciales).*

Evolución de la enfermedad

En la evolución del Alzheimer se profundizan los trastornos de memoria, pudiendo llegar a un clásico *"oubli a mesure" ("olvido a medida" que suceden las cosas)*, y asocian compromiso en la orientación topográfica *(tienen dificultades para orientarse, primero en lugares alejados, luego en su propio barrio y cuadra),* con lo que dejan de viajar en ómnibus; tienen dificultades en el manejo de sus finanzas y el dinero, y para realizar actividades que sustentan el diario vivir: hacer mandados, cocinar, ordenar y limpiar la casa.

E-mail: luis.e.fontan@gmail.com

Criterios para el diagnóstico clínico de la *enfermedad de Alzheimer probable*[4]

1. Demencia, diagnosticada mediante un examen clínico y documentado con el MMSE de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos
2. Deficiencias en dos o más áreas cognitivas
3. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
4. Sin alteración del nivel de conciencia
5. Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y
6. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas

Tabla 1

Más adelante, los pacientes necesitan asistencia para elegir la ropa, vestirse e higienizarse.

Casi siempre, en poca o mayor medida, asocian trastornos conductuales, algunos muy característicos de la enfermedad, como son:

- el delirio de perjuicio *("creen que la gente o familiares le sacan cosas")*,
- delirio celotípico *("su cónyuge tiene otra/s pareja/s")*,
- y de abandono.

Son muy típicos también los trastornos de identificación delirante, donde reconoce como otra persona a sus familiares *(piensa que el hijo es el esposo o el padre)*, no reconozca su casa *("…mi casa no es mi casa…")*, o reclame irse a *"su casa"*.

El curso de la enfermedad lleva muchos años, y todos estos síntomas se van desarrollando a lo largo de los mismos. Para una descripción funcional abarcativa y con referencia a los mojones temporales referimos al lector a la escala GDS / FAST de Reisberg[3].

Criterios diagnósticos

Numerosos conjuntos de criterios de distintos orígenes han sido y son utilizados desde la década de los 80 para facilitar y organizar el diagnóstico clínico:

- *National Institutes of Neurological and Comunicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders - NINCDS-ADRDA-;*
- *National Institutes of Health - NIH; International Clasification of Diseases - ICD -;*
- *Diagnostic and Statistical Manual - DSM -).*

El primer criterio sistemático utilizado fue el McKhann y cols. (1984)[4], que tuvo el enorme mérito de establecer pautas clínicas claras para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y hacerlos conocer. Previamente había tenido algunos intentos de sistematización que no prosperaron[5] y la enfermedad de Alzheimer como tal, era de diagnóstico anátomopatológico. Hasta la publicación de McKhann, existía confusión entre demencia senil y demencia senil de tipo Alzheimer[6,7].

La *"demencia senil"* actuaba como un cajón de sastre, con criterios laxamente definidos y de uso popular. Ahora, gracias al análisis de pacientes incluidos dentro de estos criterios, se estableció que no existía una *"demencia senil"* inespecífica, si no que era enfermedad de Alzheimer *(ver tabla 1).*

El grupo de trabajo liderado por McKahn responde a los National Institutes of Health *(NIH)* de EE.UU. y está apoyado por la Alzheimer Association *(AA)*.

Concomitantemente, otro grupo de trabajo, el International Work Group *(IWG)*, liderado por Bruno Dubois, ha propuesto criterios algo diferentes.

Para el IWG, la enfermedad de Alzheimer es una entidad clínico-biológica. Su diagnóstico se hace bajo bases clínicas y biológicas: fundamentalmente un trastorno de memoria con perfil mesotemporal) al que se le suman la determinación de biomarcadores[14].

El uso de los criterios de McKhann y cols. demostró una muy buena correlación clínico-patológica, con una precisión diagnóstica de un 80-85% de los casos[8]. En conjunto, su aporte al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer logra una especificidad del 61%, con una sensibilidad del 96%[9].

Si bien el uso de estos criterios marcó un antes y un después en el diagnóstico de la enfermedad, desde el punto de vista clínico, se hacía un diagnóstico cuando la misma estaba muy avanzada. Se lograba una muy buena sensibilidad porque los criterios clínicos eran muy duros. Como se observa, para que se cumplan estos criterios ya debe haberse diagnosticado demencia.

Déficit cognitivo leve

En la búsqueda del diagnóstico cada vez más precoz de la enfermedad fue que se desarrolló el concepto de ***Déficit Cognitivo Leve*** *(DCL)*[10]. Este concepto fue elaborado por Ronald Petersen gracias al seguimiento de un cohorte de paciente con trastornos de memoria en la Clínica Mayo, constructo inicialmente muy discu-

Diagnóstico de déficit cognitivo leve y demencia leve[12,13]

Preocupación por un cambio en la cognición en comparación con el nivel previo no explicado por síndrome confusional o enfermedad psiquiátrica.

Déficit cognitivo leve	Demencia leve
• Evidencia objetiva de menor performance en uno o más dominios cognitivos que es mayor de lo esperado para la edad y nivel educativo del paciente.	• Evidencia objetiva de menor performance en más de un dominio cognitivo que es mayor de lo esperado para la edad y nivel educativo del paciente.
• No interfiere sustancialmente con actividades diarias, aunque tareas funcionalmente complejas, como pagar facturas, prepara una comida o hacer compras pueden llevar más tiempo o ser realizadas con menor eficiencia. La independencia en la vida diaria está preservada, con mínima ayuda o asistencia.	• Interferencia significativa en la habilidad para funcionar en el trabajo o en las actividades usuales. Todavía es capaz de cumplir actividades básicas de la vida diaria *(bañarse, vestirse, higiene personal)* y participar en algunas actividades de ocio, de tarea simples de la casa o actividades sociales.

Tabla 2 Adaptado de[12,13].

tido, que bajo la evaluación del tiempo ha demostrado una enorme utilidad y aplicabilidad clínica, y que ha "*resuelto*" de alguna manera, una situación clínica que no tenía clasificación.

Si bien han cambiado en algo los detalles del DCL, el concepto fundamental permanece incambiado, y apunta a una zona gris entre la normalidad cognitiva y la demencia.

Se trata de pacientes que tienen de leve a moderado compromiso, de uno o más dominios cognitivos, pero que no tienen comprometido de manera significativa el nivel de actividad funcional *(orientación topográfica, manejo de las finanzas, actividades de la casa, etc.)*. Puede haber ligeras alteraciones, pero no dependen de terceros para cumplirlas o la asistencia es mínima[11]. *(ver tabla 2)*.

Actualmente se definen 5 tipos de déficit cognitivo leve:

- con compromiso de memoria y aprendizaje *(DCL amnésico)*,
- de lenguaje,
- de función ejecutiva,
- de habilidades visuo-espaciales, y
- psicomotor (*DCL no amnésico*)[11].

Según Petersen, la etiología del DCL es inespecífica, y solo representa una situación de riesgo aumentado *(por un factor de 8 o 10)* de desarrollar una demencia en un año en relación a la población general de la misma edad *(0,2% de demencia en población general mayor de 70 años vs. 7,1% para población con DCL)*. Este riesgo aumenta aún más con la edad[11].

En personas mayores de 65 años la enfermedad de Alzheimer es la causa más común de DCL y demencia leve, especialmente en el DCL amnésico.

DCL amnésico y no amnésico ocurren en la encefalopatía vascular. En la Enfermedad de Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy difusos e incluso la demencia fronto-temporal, aunque con menor frecuencia, son causas de DCL no amnésico.

Es de destacar que la depresión, múltiples comorbilidades médicas, y efectos secundarios de medicación pueden producir un DCL[11].

En la revisión de 2011 de los criterios diagnósticos de 1984, la *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* ajusta la definición de demencia e incluye la utilización de biomarcadores, pero destaca que el diagnóstico continúa siendo clínico y no recomienda su uso rutinario.

Diagnóstico de Alzheimer

Para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se proponen tres categorías:

- Enfermedad de Alzheimer ***probable***
- Enfermedad de Alzheimer ***posible***
- Enfermedad de Alzheimer ***probable o posible con evidencia de procesos patológicos propios de la enfermedad***.

El último solo es con fines de investigación, los dos primeros son de aplicación en todas las áreas clínicas *(atención primaria, especialistas e internación)*.

El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se basa en:

- cumplimiento de los criterios de demencia en general, descritos más arriba, más
- comienzo insidioso: los síntomas se desarrollan de manera gradual en meses o años, no de manera brusca en horas o días,
- el déficit cognitivo inicial y más prominente puede ser:
  - presentación ***amnésica***: la más común. Los trastornos incluyen compromiso en la adquisición y evolución de información recientemente aprendida.
  - presentaciones ***no amnésicas*** *(mucho menos frecuentes)*:

Revisión 2011 de criterios diagnósticos para demencia de cualquier causa[13]

Presencia de síntomas cognitivos o conductuales que:

1. Interfieren con la habilidad de funcionar en el trabajo o actividades habituales.
2. Representan un descenso de un nivel previo de funcionamiento y performance.
3. No se explica por síndrome confusional o patología psiquiátrica mayor.
4. El compromiso cognitivo se detecta y se diagnostica por una combinación de:
   a. Historial del paciente e informante válido.
   b. Una evaluación cognitiva objetiva, ya sea al lado de la cama o testeado neurocognitivo.
5. El compromiso cognitivo involucra al menos dos de las siguientes:
   a. Incapacidad para adquirir y evocar nueva información (pérdida de objetos, preguntas o conversaciones repetitivas, olvidar citas o hechos, perderse en rutas familiares).
   b. Alteración del razonamiento en el manejo de tareas complejas y pobre juicio *(escasa comprensión de riesgos de seguridad, incapacidad de manejar sus finanzas, poca capacidad de toma de decisiones, incapacidad para planear actividades complejas o secuenciales).*
   c. Alteración de habilidades visuo-espaciales *(incapacidad para reconocer caras u objetos comunes, a pesar de no existir disminución de la agudeza visual, incapacidad de utilizar instrumentos simples, u orientar las prendas en el cuerpo).*
   d. Alteraciones del lenguaje, oral y escrito *(falta de palabra, lujo verbal entrecortado).*
   e. Cambios en la personalidad, conducta y comportamientos *(oscilaciones en el humor, agitación, falta de iniciativa y motivación, apatía, retracción social, menor interés en actividades previas, pérdida de empatía, conductas obsesivas o compulsivas, conductas socialmente inaceptables).*

Se destaca que según estos criterios, la diferenciación entre demencia y déficit cognitivo leve se basa en la determinación de si la interferencia de la capacidad funcional en el trabajo y en actividades usuales de todos los días es significativa.
Esta decisión es eminentemente un juicio clínico realizado por un clínico experimentado, sostenido en las circunstancias individuales del paciente y la descripción del funcionamiento en los asuntos diarios obtenida del paciente y de un informante válido.

- presentación con trastornos del lenguaje, con dificultades en la búsqueda lexical. No encuentra las palabras,
- presentación visuo-espacial: predominan las alteraciones en las habilidades cognitivas visuo-espaciales, incluyendo alteraciones en la orientación topográfica, agnosia visual de objetos, dificultad en el reconocimiento de rostros. Conforman la atrofia cortical posterior,
- presentación disejecutiva: predominan los trastornos del juicio, razonamiento, y de resolución de problemas.

De cumplirse estos criterios, se conforma el diagnóstico de ***enfermedad de Alzheimer probable.***

El diagnóstico de ***enfermedad de Alzheimer posible*** se utiliza cuando existe:

- *Curso atípico:* cumple criterios en general, pero se refiere a un inicio brusco o no se puede demostrar por la historia la progresividad de los déficits,
- *presentación etiológicamente mixta*:
  enfermedad cerebro-vascular concomitante *(infartos múltiples o extensos, o severa hipointensidad de sustancia blanca subcortical en neuroimagen),*
  elementos clínicos motores de demencia por cuerpos de Lewy,
  evidencia de otra enfermedad neurológica concurrente activa, comorbilidad médica no neurológica, o el uso de medicación con efectos prominentes sobre la cognición.

Biomarcadores en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Los biomarcadores utilizados en la enfermedad de Alzheimer pueden dividirse en dos categorías: relacionados con el proceso patológico de la enfermedad y relacionados con la neurodegeneración.

Los biomarcadores relacionados con el proceso patológico de la enfermedad, corresponden fundamentalmente con el depósito de fl amiloide, los utilizados son:

- ***determinación de amiloide 42 en LCR***, procedimiento de costo medio, que se realiza en nuestro país, pero que es invasivo. El LCR se obtiene por punción lumbar, que si bien actualmente realizado por manos expertas tiene mínimas complicaciones, los pacientes y sus familias lo rechazan,
- ***determinación de la carga amiloide in vivo por neuroimagen molecular*** *(PET)* utilizando marcadores para amiloide fibrilar *(el más utilizado es el compuesto Pittsburg B)*. Esta técnica también se realiza en nuestro país, no es invasiva, pero es de alto costo. No es útil como método de seguimiento. Tiene su papel fundamental en el diagnóstico.

Los biomarcadores relacionados con la neurodegeneración reflejan la consecuencia o impacto de otro/s procesos patogénicos en el cerebro. Los utilizados son:

- ***determinación de TAU y pTAU en LCR.*** Se realiza en Uruguay y es de costo medio. Caben las mismas consideraciones que para la determinación de fl amiloide, ya que la muestra se obtiene por punción lumbar,
- ***resonancia magnética con volumetría de regiones de interés para demostrar atrofia*** (especialmente volumetría hipocámpica). Es de alto costo y no se realizar en Uruguay,
- ***PET con fluoro-desoxiglucosa.*** Evalúa el patrón metabólico del cerebro, y permite identificar zonas de hipometabolismo específicas que aportan al diagnóstico. Es muy útil como método de seguimiento. Se realiza en nuestro país y también es de alto costo.

Habitualmente se solicita la determinación de fl amiloide y pTAU en LCR, buscando la "*firma*" (*signature*) de la enfermedad de Alzheimer, que es el descenso del fl amiloide *(porque se agrega en las placas amiloides en el cerebro)*, con aumento concomitante de pTAU *(porque aumenta su producción y el consiguiente clearance al LCR).*

Recientemente se han desarrollado marcadores para Tau en PET *(familia de los THK, ortaucipir)*[15]. Probablemente trabajos sobre el depósito de Tau in vivo hagan cambiar algunas de las concepciones sobre la enfermedad.

Cómo y cuándo indicar biomarcadores

Conceptualmente, la determinación de biomarcadores se reserva para ***casos dudosos o con dificultades diagnósticas***.

Los criterios diagnósticos de McKhann de la NIH/AA tienen la enorme ventaja que se fundan en bases clínicas, y solo accesoriamente utiliza los biomarcadores. Esto permite, como dijimos, su aplicación en cualquier entorno clínico.

Los criterios de Dubois, conceptualmente interesantes, exigen la realización de biomarcadores. En este sentido surgen dos problemas: por un lado, muchos centros *(y países)* no disponen de muchas de las tecnologías necesarias, y por otro, si existen, estas técnicas son de alto costo.

Como gesto inicial, además de una prolija historia clínica al paciente y familiar, y un examen neurológico, se debe realizar un estudio neuropsicológico. Este estudio confirmará la presencia de deterioro cognitivo, cuantificará el compromiso en cada área, y será fundamental en el control evolutivo.

Hay muchos pacientes que tienen quejas de memoria, que podrían interpretarse como vinculadas a la enfermedad de Alzheimer, que en realidad están vinculadas a patologías psiquiátricas, efectos secundarios de la medicación u otras condiciones no neurológicas. Se debe tener en cuenta que el estudio neuropsicológico es operador dependiente.

Una vez determinada la presencia de un ***deterioro cognitivo con perfil orgánico*** mediante el estudio neuropsicológico, está indicada la realización de biomarcadores frente a casos con atipías, cuyo diagnóstico permanece dudoso o su evolución no es la esperada.

Destacan las siguientes situaciones, que deben ser tomadas solo como guía:

- Deterioros de inicio precoz, muy especialmente antes de los 60 años. Siempre se deben realizar biomarcadores.
- Deterioros con evolución atípica, con inicio brusco/rápidamente progresivo, que permanezcan en meseta durante mucho tiempo.
- Síndromes depresivos atípicos, que no respondan a medicación a dosis plena, correctamente cumplida y controlada.
- En situaciones en donde el propio paciente, en etapas iníciales de la enfermedad, quisiera ordenar o decidir sobre asuntos de su vida.

Vale la pena insistir en que estas situaciones se consideran únicamente una vez que el estudio neuropsicológico haya confirmado un deterioro cognitivo con perfil orgánico.

No se indica un PET porque el paciente quiere saber si tiene Alzheimer porque olvidó donde dejó las llaves, y quiere disponer de su testamento.

Probable patogenia de la enfermedad de Alzheimer

Hace pocos años se asignó el término PART *(Primary Age-related Tauopathy, Taupatía Primaria asociada a la edad)*, para describir un fenómeno muy común y conocido desde hace tiempo que es el depósito de husos neurofibrilares *(agregados de Tau),* restringidos a regiones temporales mesiales, corteza frontal ventral, áreas olfatorias y tallo cerebral en sujetos añosos. Corresponderían al estadio I y II y de Braak y Braak.
Estos husos neurofibrilares son indistinguibles de los de la enfermedad de Alzheimer, en ausencia de β amiloide.
Clínicamente estos sujetos van desde la normalidad a leves trastornos amnésicos, raramente deterioro severo. Si bien este proceso era detectado únicamente en las autopsias, actualmente, gracias a los radioligandos para Tau en PET se pueden observar in vivo[17].
Más recientemente, se ha demostrado, aunque en pocos casos todavía, que sin la presencia de β amiloide en el cerebro, el depósito de Tau asociado a la edad permanece confinado a sectores temporales mesiales y fronto-basales, mientras que si existe β amiloide, la patología neurofibrilar se extiende más allá de la cara interna del lóbulo temporal, comprometiendo regiones corticales temporales inferior y lateral, cortezas parietales medial y lateral, y corteza frontal lateral.
Esta sería la primera vez en donde un modelo patogénico, sostenido por evidencia experimental, logra establecer una relación consistente entre Tau y β amiloide[18]. Resta por determinar por qué razón el β amiloide sufre un metabolismo anómalo y se deposita en el cerebro.

Criterios para indicación de PET con PiB

Si

- Pacientes con DCL persistente o progresivo no explicado.
- Pacientes que cumplen criterios centrales de diagnóstico para EA pero con presentación dudosa, curso clínico atípico, o etiológicamente mixto/confusa.
- Pacientes con demencia progresiva con edad atípica de presentación (< 65 años).

No

- Pacientes que cumplen criterios de EA con edad de inicio típica.
- Para determinar severidad de la demencia.
- Basado únicamente en historia familiar positiva de demencia o ApoE4 +.
- Paciente con queja cognitiva no confirmada en examen clínico.
- En individuos asintomáticos.
- Uso no médico *(legal, seguros, screening laboral)*.

Tabla 3 Modificado de[16]

El alto costo del PET con PiB para determinar la presencia de amiloide y el mal uso del mismo se da en todos los países. En este sentido, un grupo de trabajo conjunto de la Amyloid Imaging Task Force de la Alzheimer's Association y de la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular de EE.UU., elaboró los criterios para la indicación o no de PET con PiB que se refieren en la *tabla 3*.

En suma

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se realiza sobre bases clínicas, aplicables en cualquier entorno. Se han mejorado los criterios en relación a los de 1984.

Frente a queja cognitiva o sospecha de deterioro, se debe realizar un estudio neuropsicológico que confirme la organicidad de los trastornos y valore el compromiso en cada dominio cognitivo, lo cual orientará en la etiología.

Específicamente, para el diagnóstico de EA se busca un trastorno de memoria con perfil mesotemporal.

En casos seleccionados, dudosos o atípicos, una vez confirmado el deterioro cognitivo con perfil orgánico, se pueden realizar biomarcadores, que asistirán en el diagnóstico de EA. En la indicación de estos biomarcadores, se deben considerar el costo y la invasividad de la técnica.

Según datos recientes, la patogenia de EA estaría vinculada a la interacción entre el depósito de husos neurofibrilares, normal en el envejecimiento, y la aparición de amiloide en el cerebro, cuya causa no se conoce.

Recibido: 23/04/2018
Aprobado: 11/05/2018

Bibliografía

1. Kramer JH, Miller BL. Alzheimer's disease and its focal variants. Semin Neurol. 2000;20(4):447-54.
2. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. Brain. 2007 Oct; 130 (Pt 10): 2636-45.
3. Auer S, Reisberg B.The GDS/FAST staging system. Int Psychogeriatr. 1997;9 Suppl 1:167-71.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease Neurology. 1984 Jul; 34(7): 939-44.
5. Eisdorfer C, Cohen D. Diagnostic criteria for primary neuronal degeneration of the Alzheimer's type. J Fam Pract. 1980 Oct; 11(4):553-7.
6. Soininen H, Heinonen OP. Clinical and etiological aspects of senile dementia. Eur Neurol. 1982; 21 (6):401-10.
7. Berg L, Hughes CP, Coben LA, Danziger WL, Martin RL, Knesevich J. Mild senile dementia of Alzheimer type: research diagnostic criteria, recruitment, and description of a study population. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982 Nov; 45(11):962-8.
8. Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, Zorzitto ML, Snow WG, Reid DW, Nieuwstraten P. The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: a clinicopathologic study of 57 cases. Neurology 1988 Mar; 38(3):359-64.
9. Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ.Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to Investigate Memory and Aging. Int Psychogeriatr. 1998 Sep; 10(3):271-302.
10. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999 Mar;56(3):303-8. Erratum in: Arch Neurol 1999 Jun;56(6):760.
11. Knopman DS, Petersen RC. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. Mayo Clin Proc. 2014 Oct; 89(10):1452-9.
12. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. 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 May; 7(3):270-9.
13. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia 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 May; 7(3):263-9.
14. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014 Jun;13(6):614-29.
15. Saint-Aubert L, Lemoine L , Chiotis K , et al. Tau PET imaging: present and future directions. Mol Neurodegener. 2017; 12: 19.
16. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen et al. Appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Alzheimers Dement. 2013 Jul; 9(4):e106-9.
17. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. Acta Neuropathol. 2014 Dec; 128(6):755-66.
18. Schöll M, Lockhart SL, Schonhaut DR, et al. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain Neuron. 2016 Mar 2; 89(5): 971-982.