

# Alzheimerova nemoc jako neuropatologické kontinuum v klinické praxi

## Jak jsme se v praxi zdokonalili v diagnóze od roku 1984 a proč stále nemáme kauzální terapii?

**MUDr. Kateřina Sheardová<sup>1,2</sup>, MUDr. Daniel Hudeček<sup>1</sup>, MUDr. Olga Hromková, Ph.D.<sup>1</sup>, Rafal Marciniak<sup>1</sup>, prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny, Brno

<sup>2</sup>1. neurologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

<sup>3</sup>Kognitivní centrum, Neurologická klinika, Univerzita Karlova v Praze, 2. LF a FN v Motole, Praha

V roce 2011 byla publikována nová diagnostická kritéria pro Alzheimerovu nemoc (AN), opírající se o vyšetření biomarkerů, která definují AN jako neuropatologické kontinuum nezávisle na klinickém stavu pacienta. Rozlišují preklinické stadium charakterizované pouhou přítomností typické patologie bez klinické symptomatologie, prodromální stadium, kde kromě přítomnosti AN patologie objektivně zjišťujeme pokles kognitivních funkcí, až po poslední stadium manifestující se syndromologicky jako demence. V článku hodnotíme benefity a úskalí jednotlivých biomarkerových vyšetření, možnost a přínos jejich využití v klinické praxi, etické dopady časně diagnózy ve světle zatím nedostupné kauzální terapie. Jsou prezentována doporučení pro klinickou praxi vycházející z mezinárodních harmonizovaných guidelines z roku 2014.

**Klíčová slova:** Alzheimerova nemoc, biomarkery, diagnostická kritéria.

### Alzheimer's disease as a neuropathological continuum in clinical practice.

### How did we improve the diagnosis since 1984 and why we don't have a causal therapy yet?

In 2011, new guidelines for the diagnosis of Alzheimer's disease (AD) based on biomarker assessment were published. They define AD as a neuropathological continuum independently of the clinical symptoms of the patient. They describe three clinical stages – preclinical with AD pathology only, prodromal with AD pathology and mild cognitive impairment and dementia stage. We evaluate the benefits and pitfalls of particular biomarker examinations, their availability and benefits for clinical practice and the ethical impact of early diagnosis in the light of so far unavailable causal therapy. We present recommendations for clinical practice emanating from the international harmonized guidelines from 2014.

**Key words:** Alzheimer's disease, biomarkers, diagnostic criteria.

Alzheimerova nemoc (AN) byla poprvé popsána v roce 1906 současně Aloisem Alzheimerem a Ocarem Fischerem (Goedert et al., 2006), avšak teprve o mnoho desetiletí později byla navržena první diagnostická kritéria AN, původně výzkumná, která se ujala i v klinické praxi (McKhann et al., 1984). Podle těchto kritérií byla diagnóza AN stanovena per exclusionem a vycházela v první řadě z potvrzení

syndromu demence s následným vyloučením jiných známých etiologických příčin demence. Podle míry spolehlivosti rozlišovala diagnózu v kategorii možná, pravděpodobná a definitivní. Definitivní diagnózu bylo možné stanovit pouze histopatologicky (Hyman et al., 1997). Teoreticky se mohlo jednat nejen o pitevní diagnózu, ale i o diagnózu biotickou, což však v praxi nikdy nebylo relevantní. V 90. letech minulého století

byly uvedeny na trh první symptomatické léky, inhibitory acetylcholinesterázy, následované v roce 2004 memantinem – nekompetitivním antagonistou glutamátových N-metyl-D-aspartátových receptorů. Tyto léky umožňují dočasné ovlivnění klinických příznaků, oddálení nejzávažnějších stadií AN, zlepšení kvality života nemocných i pečujících, ale neovlivní průběh nemoci samotné a jsou dosud jedinou evidence-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Kateřina Sheardová, ksheardova@gmail.com

1. neurologická klinika FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(5): 305–309

Článek přijat redakcí: 23. 2. 2016

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2016

based léčbou AN. Od roku 2004 nemáme zatím žádnou novou terapii, která by umožnila nemoc vyléčit, zastavit či alespoň zpomalit její průběh. Farmaceutické firmy investují nemalé prostředky na vývoj léků, ovlivňujících základní patologické procesy. Pozornost se soustředí na beta-amyloid a tau protein a zdá se, že oba proteiny jsou legitimním cílem pro léčebné ovlivnění, bez ohledu na pokračující diskuzi, který z těchto proteinů hraje v patogenezi důležitější nebo časnější roli. Bohužel, zatím ani inhibitory enzymů beta nebo gama sekretázy podílejících se na tvorbě beta-amyloidu, ani pasivní nebo aktivní imunizace zatím neprokázali efekt. Jednou z diskutovaných možností tohoto neúspěchu je, že léky podáváme pozdě, až při manifestaci nemoci klinicky.

## Mírná kognitivní porucha – prodromální stádium AN?

V roce 1999 byla definována nová klinická jednotka mírná kognitivní porucha – MCI z anglického mild cognitive impairment (Petersen et al., 1999) jako přechodné stádium mezi normálním stárnutím a demencí. Jedná se o kognitivní postižení v jakékoli jedné či více doménách kognice (paměť, psychomotorické tempo, pozornost, exekutivní funkce, vizuo-konstruktivní funkce nebo řeč), které ovšem nevede ke ztrátě soběstačnosti, či postižení v denních aktivitách a nespňuje tedy diagnózu demence. Ukázalo se, že specificky MCI s dominantním postižením paměti je rizikové pro pozdější rozvoj demence a asi 15% subjektů s amnestickou MCI progreduje ročně do demence ve srovnání s 1% za rok u kognitivně normálních jedinců. Nicméně zdaleka ne všichni s MCI progredují do AN. Jedná se pouze asi o 60%, u dalších 10% se rozvine demence jiné etiologie než Alzheimerovské – nejčastěji Demence s Lewyho tělísky (LBD), frontotemporální demence a vaskulární demence a asi 30% subjektů zůstává dlouhodobě stabilní a malá část z nich se může i zpět normalizovat (Koeppel et al., 2012).

## Biomarkery – benefity a úskalí

S rozvojem zobrazovacích metod a vývojem specifických protilátek se ke zpřesnění diagnózy začaly používat tzv. biomarkery. Jedná se o vyšetření umožňující zachytit in vivo patologický proces provázející AN.

## Histopatologie

Základním histopatologickým nálezem jsou senilní plaky a neurofibrilární klubka. Senilní plaky

jsou tvořené agregací patologicky štěpeného beta-amyloidu především jeho izoformy Ab42. Plaky jsou uloženy extracelulárně v mozkové kůře a působí místně toxicky a prozánětlivě. Změna tvaru tau proteinu a jeho následná hyperfosforylace, destabilizuje mikrotubuly uvnitř neuronů a způsobuje vytváření neurofibrilárních klubek ve specifických mozkových oblastech. Tato patologie vede k neurodegenerativním změnám, které se nejdříve projeví dysfunkcí neuronů, narušením synaptických spojení a později neuronální apoptózou, manifestovanou jako atrofie určitých oblastí mozku. Vzájemná kauzální a časová souvislost amyloidózy a taupatie není zcela jasná. Původní převládající teorie, že amyloid je prvním spouštěcím mechanismem celé kaskády neuropatologických změn (Jack et al., 2010) dostává trhliny ve světle dalších neuropatologických a populačních studií, které naznačují, že tau protein sám může způsobit neurodegeneraci bez přítomnosti amyloidu (Crary et al., 2014; Jack, 2014) a jeho zvýšená detekce v likvoru může předcházet ukládání amyloidu i u Alzheimerovy nemoci (Jack et al., 2013). Klinicky významný je navíc fakt, že přibližně 20–30% zdravých seniorů má v mozku amyloid, ale s klinickým stavem pacientů lépe koreluje rozložení patologie tau proteinu.

## MRI mozku

MRI je poměrně dostupné vyšetření, které kromě vyloučení jiné patologie způsobující kognitivní deficit může sloužit jako biomarker. Charakteristickým nálezem u AN je atrofie hippocampů, dobře měřitelná na specifických MRI sekvencích jak vizuálně, tak speciálními počítačovými softwary. Zdá se však, že přesnější je sledování progresu změn v čase nežli přínos jednotlivého vyšetření (Jack et al., 2004), neboť i osoby bez klinických obtíží mohou mít menší hippocampus. Také se ukazuje, že existují různé subtypy AN, typická AN s predominantním postižením hippocampů, dále atypická s ušetřením hippocampu a predominantním postižením parietálního kortexu nebo s predominantním postižením limbického systému (Murray et al., 2011). Distribuce atrofie na MRI dobře koreluje s distribucí neurofibrilárních klubek v patologických nálezech a také s rozdílnou klinickou manifestací jednotlivých subtypů nemoci. Mezi atypické

prezentace AN pak patří rovněž syndrom logopenické afázie, posteriorní kortikální atrofie, frontální varianta nebo kortikobazální syndrom (Whitwell et al., 2012).

## SPECT a PET mozku

Funkční zobrazení mozku může pomoci zachycení výpadku perfuze na SPECT nebo narušení metabolismu glukózy na PET ukázat oblasti typicky postižené u AN (Jack et al., 2011). Tato vyšetření nejsou ale vždy dostupná v běžné klinické praxi a jejich použití figuruje především v převážně evropských výzkumných kritériích pro diagnózu AN (Dubois et al., 2007).

## Likvorologické vyšetření

Vyšetření likvoru je poměrně levné a dostupné vyšetření, nicméně invazivní. Kromě vyloučení jiné etiologie demence; myslíme především na chronické infekce, autoimunitní procesy a paraneoplastické syndromy; může sloužit k vyšetření biomarkerů AN. Vyšetřujeme proteinový triplet – beta-amyloid, celkový tau a fosforylovaný tau (cena jednoho markeru se pohybuje kolem 300–400 Kč), z diferenciálně diagnostických důvodů je možné vyšetřovat také protein P 14–3–3 k vyloučení Jakob-Creutzfeldtovy nemoci. Problémem toho vyšetření je, že nejsou jasně daná cut off skóre a při vyšetření stejného likvoru v rámci různých laboratoří často vycházejí různé hodnoty těchto markerů (Hort et al., 2010). Tyto výsledky se pak navíc aplikují na různé normy, které se někdy překvapivě liší v absolutních hodnotách. Důvody pro tyto rozdíly nejsou zcela známy a mohou souviset s mnoha faktory, jako je materiál odběrových zkumavek, preanalytické zpracování či způsob skladování likvoru (Vanderstichele et al., 2012) nebo stabilita ELISA setů od různých výrobců. Měření tripletu je v tuto chvíli v ČR k dispozici pouze ve specializovaných centrech a není rutinně hrazeno ze zdravotního pojištění.

## Molekulární PET

Velice elegantním, i když drahým, způsobem zjištění přítomnosti patologického amyloidu v mozku je vyšetření PETem pomocí radioaktivního ligandu, který se váže na amyloid. V současné době je k dispozici několik moderních molekul odvozených od fluoru, nejčastěji s radioaktivním nuklidem F18, které mají delší poločas rozpadu než původní Pittsburská substance a umožňují tím větší dostupnost vyšetření i v PET centrech, která nemají k dispozici

**Tab. 1.** Srovnání Evropských (IWG) a Amerických (NIA-AA) guidelines pro diagnózu demence (modifikováno z Morris et al., 2014)

Podobnosti a rozdíly	IWG	NIA-AA
Začleňují biomarkery AN do diagnostického procesu	Ano	Ano
Posouvají etiologickou diagnózu do časnějších stadií	Ano – Prodromal AD	Ano – MCI due to AD
Klinická symptomatologie je důležitá pro diagnózu AN	Ano	Ne – důležitá je pouze přítomnost AN patologie
Názvosloví symptomatického stadia bez demence	Prodromal AD	MCI
Typ kognitivního postižení požadovaného pro diagnózu	Objektivní postižení paměti	Subjektivní a/nebo objektivní zhoršení paměti a/nebo jiných domén
Nutnost biomarkerových abnormalit pro dg. AN	Nutné	Podporují dg. ale nejsou nutné

**Tab. 2.** Podpůrné příznaky, zvyšující pravděpodobnost AN patologie u jedinců se subjektivním kognitivním úbytkem (SCD)

Subjektivní úbytek paměti více vyjádřen než zhoršení v jiných kognitivních doménách
Definovaný začátek SCD v posledních 5 letech
Věk začátku SCD nad 60 let
Přítomnost obav asociovaných s SCD
Pocit horšího výkonu než mají ostatní stejného věku

cyklotron. Nově je možné toto vyšetření indikovat podle kritérií SUKL i na některých pracovištích v ČR a jeho cena se pohybuje okolo 38 tisíc Kč. K dispozici je v ČR flutemetamol a fluorbetaben, výhledově bude zřejmě dostupný i fluorbetapir. I toto vyšetření má však několik úskalí. Výskyt amyloid pozitivitu je věkově specifický a bývá pozitivní i u pacientů s komorbiditou jiných diagnóz, nejčastěji LBD či amyloidní angiopatie, tudíž pouze na základě jeho pozitivitu nelze stanovit diagnózu čisté AN (Rowe et al., 2010). Navíc, jak již bylo zmíněno, pozitivní amyloid má 20–30% zdravých seniorů, což se odráží i ve zobrazovacích vyšetřeních. Amyloidová nálož nekoreluje s tíží demence a rozložení především frontálně nekoreluje s klinickými symptomy. Ukazuje se také, že určitá skupina pacientů s typickou AN nemá pozitivní amyloid na vyšetření PET ani v histopatologických nálezech. Jedná se o skupinu pacientů s typickou klinickou manifestací AN, hipokampální atrofií a výpadky perfuze v typické lokalizaci na SPECT a zvýšeným tau v likvoru, ale bez průkazu amyloidózy. Tato jednotka se označuje zkratkou SNAP, z anglického „suspected non-Alzheimer's pathophysiology“, a nebo PART, z „primary age-related tauopathy“ (Jack, 2014). Z uvedeného přehledu paraklinických vyšetření vyplývá, že ani jedno z těchto vyšetření samotné není schopno stanovit definitivní diagnózu AN s jistotou. Obecně se akceptuje fakt, že metabolické biomarkery jsou pozitivní dříve než biomarkery strukturální. Strukturální biomarkery jsou zase vhodnější pro sledování

progrese nemoci v čase, neboť ty metabolické se již příliš nemění. Z analýzy klinických dat mnoha set subjektů longitudinální studie normálního stárnutí – Mayo Clinic Study of Aging – se navíc ukázalo, že patologický proces způsobující AN začíná v mozku 15–20 let před tím, než se objeví první klinické příznaky (Jack et al., 2010).

## Rozdílná guidelines

Ve snaze sjednotit dosud známá fakta o nemoci a převést je do klinické praxe byla vytvořena dvě rozdílná guidelines. Pod vedením převážně evropské pracovní skupiny International Working Group – IWG (Dubois et al., 2010) byla sestavena doporučení, která reflektují klinický stav pacienta; pro diagnózu AN potřebují charakteristickou poruchu epizodické paměti a přítomnost in vivo biomarkerů – symptomatické stadium bez demence označují jako „prodromal AD“. O rok později vydala pracovní skupina NIA-AA (Jack et al., 2011) guidelines, která definují AN jako neuropatologické kontinuum nezávislé na klinickém stavu pacienta. Rozlišují preklinické stadium charakterizované pouhou přítomností typické patologie v mozkových strukturách bez klinické symptomatologie, prodromální stadium, kde kromě přítomnosti AN patologie objektivně zjišťujeme podrobným neuropsychologickým vyšetřením pokles kognitivních funkcí („MCI due to AD“), až po poslední stadium manifestující se syndromologicky jako demence při AN („dementia due to AD“). Tato guidelines připouští

také manifestaci nemoci jiným kognitivním deficitem než amnestickým a kromě standardních kognitivních domén zařazují i možnost behaviorálně psychiatrických potíží jako první manifestaci nemoci, dále možnost atypických prezentací AN pod názvem „possible AD dementia“ a smíšených etiologií. Společné znaky a rozdíly mezi doporučeními obou pracovních skupin jsou uvedeny v tabulce 1.

## Etické rozpaky

Současná situace budí spoustu etických rozpaků. Jak brzo můžeme stanovit diagnózu a chceme ji znát dříve než u nás propuknou klinické symptomy? V této chvíli nemáme žádné dostupné léky, které by nemoc dokázaly zastavit, natož vyléčit. Nemáme dostatek dat, abychom s jistotou mohli říci, že jedinec v preklinickém stadiu AN – s pouhou přítomností biomarkerů – bude skutečně progredovat do symptomatické nemoci. Navíc nepřítomnost biomarkerových abnormalit nevylučuje možnost rozvoje atypické AN nebo PART a naopak přítomnost beta amyloidu ještě neznamená, že se jedná o AN, neboť pro pacienta může být v daný okamžik určující současně přítomna komorbidita vaskulární, frontotemporální nebo Lewyho tělísek. Na druhé straně do biologické léčby jsou vkládány velké naděje, spektrum léčebných cílů se rozšířilo kromě amyloidu o tau protein. Vzhledem k dynamice nemoci je jasné, že biologická léčba musí být aplikována co nejčasněji, dokud ještě nedošlo k nevratnému poškození neuronů. V posledních letech se také významně akceleruje výzkum preventivních strategií, které jsou opět neúčinnější před propuknutím klinických příznaků nemoci. Preventivní strategie mohou být velmi efektivní a přitom relativně levné, hlavní zmiňované zahrnují kontrolu rizikových faktorů, jako je hypertenze, diabetes a další, ovlivnění životního stylu vč. diety, pohybu a přístupu k životu (mindfulness), nebo tvorbu kognitivní rezervy. To vše podporuje strategii nalézt jedince v ohrožení včas.

## Subjektivní kognitivní úbytek (SCD = subjective cognitive decline)

SCD je nová klinická jednotka zahrnující osoby, které mají subjektivní pocit zhoršení paměti, který ale nelze prokázat neuropsychologickými testy, které se srovnávají se stejně starými a vzdělanými vrstevníky. Skupina lidí se subjektivními potížemi s pamětí je vnímána jako obecně rizikovější proti

normální populaci pro pozdější rozvoj AN. Není to ale tak jednoznačné, protože tito lidé mohou mít větší míru deprese a úzkosti a tudíž subjektivní potíže nemusejí souviset přímo s AN patologií. Zdá se, že určité specifické stesky na zhoršení paměti, ale i na zhoršení v jiných kognitivních doménách mohou souviset s přítomností AN patologie více než jiné (Amariglio et al., 2012). Nejčastější, avšak nejméně specifické, jsou například stesky na zapomínání jmen herců, na druhou stranu nejméně časté, ale nevíce specifické jsou například stesky na ztracení se na známých místech. Po úvodních nejasnostech v názvosloví a velmi rozdílných přístupech k definování této skupiny pacientů od pouhého dotazu na horšení paměti po komplexní dotazníky na úbytek kognitivních schopností ve všech doménách byl navržen nový koncept pro výzkum této klinické jednotky (Jessen et al., 2014). Koncept SCD zahrnuje jedince se subjektivně pozorovaným progredujícím úbytkem kterékoli z kognitivních domén v čase a při tom s normálními výsledky ve standardizovaných kognitivních testech používaných ke stanovení MCI. Tabulka 2 znázorňuje další podpůrné příznaky, které zvyšují pravděpodobnost, že jedinci s SCD mají preklinickou fázi AN.

## Jak tedy přistupovat k pacientům s poruchami paměti v klinické praxi?

Je třeba zohlednit, že ne všichni pacienti se subjektivními steskami na paměť včetně těch s MCI mají AN. Roli mohou hrát jiné patologie i potenciálně reverzibilní, včetně deprese. Diagnóza AN obzvláště v prodromálním nebo preklinickém stadiu může být velmi stigmatizující. Nicméně rozsáhlé studie nepotvrzují katastrofické scénáře ve smyslu sebevraždných

pokusů v případech sdělení diagnózy AN (Erlangsen et al., 2008) naopak potvrzují spíše úbytek depresivních a úzkostných symptomů po sdělení diagnózy u pacientů i pečovateli, a konzistentně ukazují, že pacienti i jejich rodiny si přejí, aby diagnóza byla stanovena co nejdříve, jelikož to umožňuje vysvětlení pozorovaných symptomů a také lepší plánování budoucnosti (Carpenter et al., 2008; Lin et al., 2005). Ve světle těchto informací byla vydána harmonizovaná diagnostická kritéria AN (Morris et al., 2014), vzešlá z konsenzu autorů obou původních guidelines. Doporučují používat termín **symptomatická AN** pro celé klinické spektrum AN od nejčasnějšího symptomatického stadia (MCI/“prodromal AD”) až po nejtěžší fázi demence. Globální škály a kognitivní testy mohou být využity k označení tíže postižení.

## Biomarkery v klinické praxi

Stran využití biomarkerů vychází doporučení z faktu nedostatečné standardizace, variability mezi centry a chyběním cut off hodnot, proto vyšetření likvorových biomarkerů není pro klinickou diagnózu AN povinné, stejně jako průkaz amyloidu na PET. Biomarkery především s detekcí beta-amyloidu by měly sloužit k posouzení časných nebo atypických manifestací MCI nebo demence a budou také nabývat na významu při klinických studiích s biologickou léčbou a tedy i při její možné indikaci v budoucnosti. Přestože potíže s pamětí jsou nejčastějším úvodním příznakem nemoci, je třeba zohlednit také atypické nebo fokální prezentace AN s minimálním paměťovým deficitem, které by také měly být klasifikovány jako symptomatická AN, pokud jsou podpořeny biomarkery.

## Základní algoritmus vyšetření

V praxi bychom neměli podceňovat stesky na paměť či úbytek kognitivních schopností referovaných jak pacientem, tak rodinou či praktickým lékařem. Základní skríningové testy - Krátká škála mentálního stavu (Mini Mental state examination, MMSE), Addenbrookský kognitivní test (Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised, ACE-R), Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) či 7minutový test (Seven-Minute Screening Test, 7MST) a cílené dotazy na zhoršování výkonu v denních aktivitách pomohou nalézt pacienty s demencí, u nichž by mělo být provedeno alespoň základní laboratorní vyšetření a zobrazení mozku CT nebo MRI k vyloučení léčitelné příčiny demence a posouzení cévního postižení. U atypických prezentací je možné doplnit také EEG, likvorologické vyšetření a event. perfuzní SPECT či glukózový PET mozku. Pacient by měl být o diagnóze citlivě informován a ihned by měla být zahájena léčba dostupnými kognitivními (Hort et al., 2010). U pacientů s podezřením na MCI by mělo být provedeno komplexní došetření nejlépe v některém ze specializovaných kognitivních center. Tato vyšetření zahrnují podrobné neuropsychologické vyšetření se zhodnocením postižení jednotlivých kognitivních domén. Ke standardu patří vyšetření MRI mozku s koronárním T1W a FLAIR sekvencemi, které vyloučí jinou etiologii kognitivního deficitu, posoudí cévní komorbiditu a především zobrazí případnou fokální atrofii hipokampů či parietální kůry, která je typická pro AN. U časných a atypických prezentací MCI přichází v úvahu vyšetření biomarkerů ať už z likvoru či amyloidovým PET vyšetřením. Pacienti s MCI by také měli být pravidelně sledováni vzhledem ke zvýšenému riziku konverze do demence.

## LITERATURA

1. Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, Wadsworth LP, Lorus N, Sullivan C, Maye JE, Gidyczin C, Pepin LC, Sperling RA, Johnson KA, Rentz DM. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia* 2012; 50: 2880–2886.
2. Carpenter BD, Xiong C, Porensky EK, Lee MM, Brown PJ, Coats M, Johnson D, Morris JC. Reaction to a dementia diagnosis in individuals with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 405–412.
3. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, Arnold SE, Attems J, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Gearing M, Grinberg LT, Hof PR, Hyman BT, Jellinger KA, Jicha GA, Kovacs GG, Knopman DS, Kofler J, Kukull WA, Mackenzie IR, Masliah E, McKee A, Montine TJ, Murray ME, Neltner JH, Santa-Maria I, Seeley WW, Serrano-Pozo A, Shelanski ML, Stein T, Takao M, Thal DR, Toledo JB,

- Troncoso JC, Vonsattel JP, White CL 3rd, Wisniewski T, Wolter RL, Yamada M, Nelson PT. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 755–766.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1118–27.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734–746.

6. Erlangsen A, Zarit SH, Conwell Y. Hospital-diagnosed dementia and suicide: a longitudinal study using prospective, nation-wide register data. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 220–228.
7. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. *Science* 2006; 314: 777–781.
8. Hort J, Bartos A, Pirtilä T, Scheltens P. Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe. *Eur J Neurol* 2010; 17: 90–96.
9. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirtilä T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P. EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010 Oct; 17(10): 1236–1248.
10. Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working



Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 1095–1097.

11. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 257–262.

12. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 207–216.

13. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119–128.

14. Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Ivnik RJ, Smith GE, Cha RH, Tangalos EG, Petersen RC. Comparison of Different MRI Brain Atrophy Rate Measures with Clinical Disease Progression in AD. *Neurology* 2004; 62: 591–600.

15. Jack CR Jr. PART and SNAP. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 773–776.

16. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 844–852.

17. Fa Lin KN, Liao YC, Wang PN, Liu HC. Family members favor disclosing the diagnosis of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2005; 17: 679–688.

18. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology* 2012; 79: 1591.

19. Morris JC, Blennow K, Froelich L, Nordberg A, Soininen H, Waldemar G, Wahlund LO, Dubois B. Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations. *J Intern Med* 2014; 275: 204–213.

20. 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; 34: 939–944.

21. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes

of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 785–796.

22. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–308.

23. Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, Bourgeois P, Pike KE, Jones G, Frapp J, Tochon-Danguy H, Morandau L, O'Keefe G, Price R, Raniga P, Robins P, Acosta O, Lenzo N, Szoek C, Salvado O, Head R, Martins R, Masters CL, Ames D, Villemagne VL. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 1275–1283.

24. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, Le Bastard N, Lewczuk P, Molinuevo JL, Parnetti L, Perret-Liaudet A, Shaw LM, Teunissen C, Wouters D, Blennow K. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 65–73.

25. Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, Weigand SD, Tosakulwong N, Senjem ML, Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Petersen RC, Jack CR Jr, Josephs KA. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 868–877.