



ORIGINAL

Comparación de la capacidad diagnóstica precoz de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en resonancia magnética cerebral y líquido cefalorraquídeo[☆]

J.A. Monge Argilés^{a,*}, M.A. Blanco Cantó^a, C. Leiva Salinas^b, L. Flors^b,
C. Muñoz Ruiz^c, J. Sánchez Payá^d, R. Gasparini Berenguer^a y C. Leiva Santana^a

^a Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^b Servicio de Radiología, Hospital General Universitario La Fe, Valencia, España

^c Laboratorio de Inmunología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^d Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 28 de enero de 2013; aceptado el 2 de junio de 2013

Accesible en línea el 20 de agosto de 2013

PALABRAS CLAVE

Biomarcadores;
Deterioro cognitivo leve;
Diagnóstico precoz;
Enfermedad de Alzheimer;
Líquido cefalorraquídeo;
Resonancia magnética

Resumen

Introducción: Nuestros objetivos fueron comparar la capacidad de diagnóstico precoz de los biomarcadores (BMC) de enfermedad de Alzheimer (EA) en LCR y RM cerebral, en condiciones posibles de nuestra práctica clínica y, además, conocer la precisión diagnóstica de la combinación de ambas técnicas.

Métodos: Entre 2008 y 2009, estudiamos a 30 pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) mediante RM cerebral de 1,5 teslas y análisis de BMC de EA en el LCR. Las RM fueron valoradas por 2 neurorradiólogos, atendiendo a la escala visual de Korf (2004). Los BMC de EA en LCR se analizaron mediante reactivos INNOTESt para proteínas A β ₁₋₄₂, total-tau y fosfo-tau. Se evaluó la evolución clínica (según criterios NINCDS-ADRDA) a los 2 años tras la inclusión.

Resultados: Entre los 30 pacientes iniciales, 15 evolucionaron a EA (criterios NINCDS-ADRDA) a los 2 años de la inclusión. La capacidad predictiva de los BMC en LCR (RR 2,7; IC del 95%, 1,1-6,7; $p < 0,01$) es superior a los de RM (RR 1,5; IC del 95%, 0,7-3,4; $p < 0,2$), y la combinación de ambas técnicas alcanza una sensibilidad y valor predictivo negativo del 100%. La normalidad de ambas pruebas complementarias descartó al 100% el desarrollo de EA, en los 2 años siguientes a la realización de las mismas.

Conclusiones: Siguiendo nuestra metodología, la precisión diagnóstica de los BMC en LCR es superior a los de la RM para el diagnóstico precoz de EA. La combinación de ambas técnicas consigue una precisión diagnóstica muy alta, tanto para diagnosticar como para excluir precozmente EA, en pacientes con DCL.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Presentado como comunicación oral en la LXIV Reunión anual de la SEN.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monge_jos@gva.es (J.A. Monge Argilés).

KEYWORDS

Biomarkers;
Mild cognitive impairment;
Early diagnosis;
Alzheimer disease;
Cerebrospinal fluid;
Brain magnetic resonance

A comparison of early diagnostic utility of Alzheimer disease biomarkers in brain magnetic resonance and cerebrospinal fluid**Abstract**

Introduction: The goals of this study were to compare the early diagnostic utility of Alzheimer disease biomarkers in the CSF with those in brain MRI in conditions found in our clinical practice, and to ascertain the diagnostic accuracy of both techniques used together.

Methods: Between 2008 and 2009, we included 30 patients with mild cognitive impairment (MCI) who were examined using 1.5 Tesla brain MRI and AD biomarker analysis in CSF. MRI studies were evaluated by 2 radiologists according to the Korf's visual scale. CSF biomarkers were analysed using INNOTECH reagents for A β ₁₋₄₂, total-tau and phospho-tau_{181p}. We evaluated clinical changes 2 years after inclusion.

Results: By 2 years after inclusion, 15 of the original 30 patients (50%) had developed AD (NINCDS-ADRA criteria). The predictive utility of AD biomarkers in CSF (RR 2.7; 95% CI, 1.1-6.7; $P<.01$) was greater than that of MRI (RR 1.5; 95% CI 95%, 0.7-3.4; $P<.2$); using both techniques together yielded a sensitivity and a negative predictive value of 100%. Normal results on both complementary tests ruled out progression to AD (100%) within 2 years of inclusion.

Conclusions: Our results show that the diagnostic accuracy of biomarkers in CSF is higher than that of biomarkers in MRI. Combined use of both techniques is highly accurate for either early diagnosis or exclusion of AD in patients with MCI.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Debido a la creciente prevalencia de la enfermedad de Alzheimer (EA), la identificación precoz de los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) que van a desarrollar EA se ha convertido en uno de los objetivos más perseguidos dentro de nuestra especialidad.

Para conseguir dicho diagnóstico precoz, se publicaron los criterios de Dubois et al.¹ y, más recientemente, los de Sperling et al.², con la inclusión del término DCL debido a EA.

En pacientes con DCL, el descenso de los niveles de proteína A β ₁₋₄₂ y el aumento de los niveles de proteínas tau en el LCR consiguen una alta capacidad predictiva³ y, actualmente, se consideran relacionados con la fisiopatología de la enfermedad². Por su parte, la RM cerebral también ha mostrado su capacidad predictiva de EA en pacientes con DCL^{4,5}. Sin embargo, existe controversia acerca de cuál de estos BMC presenta una mayor precisión diagnóstica. Algunos autores consideran mejores predictores los BMC en LCR⁶⁻¹⁰, mientras otros consideran los de RM^{11,12}.

La ausencia de un BMC óptimo ha llevado a diferentes autores a combinar los resultados de dichas pruebas complementarias para mejorar la capacidad predictiva que muestran por separado⁶⁻¹³.

Nuestros objetivos han sido comparar la capacidad de diagnóstico precoz de los BMC de EA en LCR y RM cerebral, por separado, y conocer la precisión diagnóstica de la combinación de ambas técnicas, en condiciones usuales de nuestra práctica clínica.

Materiales y métodos**Diseño del estudio**

Estudio longitudinal.

Sujetos a estudio

Entre 2008 y 2009, se incluyó a 30 pacientes con DCL amnésico diagnosticados según los criterios de Petersen 2006¹⁴. Todos ellos pertenecientes a la consulta de deterioro cognitivo del Hospital General Universitario de Alicante, algunos de los cuales son seguidos desde hace varios años. Su estudio incluye exploración física y neurológica, estudio neuropsicológico, escala de depresión de Yesavage (15 ítems), analítica sanguínea, RM cerebral y PL. Estos pacientes son seguidos en la consulta externa con revisiones cada 6 meses. En estas, se valora la evolución a EA, según los criterios NINCDS-ADRDA¹⁵ y la valoración en la escala GDS. Según la evolución a los 2 años tras la PL, diferenciamos a los pacientes en estables (DCL) o evolucionados a EA (EA).

Criterios de inclusión

Pacientes con DCL amnésico, mayores de 55 años, MMSE de Folstein entre 20-27 y valoración en el test del informador menor de 78. Para la inclusión en el estudio y la realización de la PL firmaron consentimiento informado.

Criterios de exclusión

La presencia de demencia o cualquier otra enfermedad neurológica, psiquiátrica o sistémica que pudiera provocar deterioro cognitivo, el tratamiento anticoagulante y la falta de consentimiento informado. Valoración en la escala de depresión de Yesavage superior a 5 puntos.

Procedimientos

El neurólogo responsable emitía un diagnóstico de DCL amnésico puro o amnésico multidominio, de acuerdo con los criterios de Petersen¹⁴. Posteriormente, se realizó el estudio

neuropsicológico que incluía la evaluación de la memoria, el lenguaje, las funciones ejecutivas, la atención y las capacidades visuoconstructivas mediante los test Mini Mental State Examination (MMSE), test auditivo-verbal de Rey, test del trazo (TMT) y test del informador (TIN). La alteración de una función se definió como un resultado Z de $-1,5$ o menor, lo cual es al menos 1,5 desviaciones estándar por debajo de la media de los sujetos control, en al menos uno de los test usados para estudiar esa función. Los criterios para considerar el paso de DCL a EA fueron cumplir los criterios NINCDS-ADRDA (interferencia en las actividades del sujeto de forma significativa), así como un descenso en el MMSE mayor de 2 puntos y/o un aumento en TIN superior a 7 puntos.

Se realizó RM cerebral en todos los pacientes, para descartar otras lesiones cerebrales responsables del cuadro clínico, y valoración de la atrofia temporal medial (ATM).

Obtención y análisis del líquido cefalorraquídeo

Se realizó entre febrero del 2008 y febrero del 2009. Las muestras se obtuvieron entre las 10 y las 14 h. La PL la realizó el neurólogo responsable, con una aguja $20 \times 3\frac{1}{2}$. El LCR se recogió en tubos de polipropileno y fue congelado en menos de una hora a -80°C . El LCR era centrifugado antes de realizar la alícuota para congelación. Previamente a la obtención de las muestras para congelar, se recogía un tubo para la realización de bioquímica y recuento celular. En ningún caso, dicho recuento mostró más de 100 hematíes.

Cuantificación de los niveles de proteínas del líquido cefalorraquídeo $\text{A}\beta_{1-42}$, T-tau y P-tau_{181p}

Los biomarcadores de EA en LCR se analizaron mediante reactivos INNOTECH para proteínas $\text{A}\beta_{1-42}$, T-tau y P-tau_{181p} de Innogenetics (Gante, Bélgica). Además, se obtuvieron los cocientes T-tau/ $\text{A}\beta_{1-42}$ y P-tau_{181p}/ $\text{A}\beta_{1-42}$. Estos últimos cocientes están siendo muy utilizados por diversos autores, ya que parecen reflejar la relación entre la vía amiloide y la vía tau de la enfermedad¹⁶.

Todas las muestras fueron analizadas de forma simultánea, al final del reclutamiento y de forma ciega para los datos clínicos.

Ánalisis de la resonancia magnética cerebral

La RM cerebral se realizó en un 1,5 teslas (General Electrics) e incluyó un corte coronal en secuencias ponderadas en T1. La ATM se cuantificó visualmente de acuerdo con el método de Korf et al.¹⁷. La valoración la realizaron 2 radiólogos experimentados, de forma ciega para los datos clínicos. Se estudió la correlación entre los resultados obtenidos por cada uno de los radiólogos, siendo el coeficiente de correlación intraclass de 0,80 y 0,85. Para la comparación con los resultados de LCR, se consideraron los resultados del radiólogo que tuvo mejor correlación con la clínica.

Ánalisis estadístico

Los niveles de proteína $\text{A}\beta_{1-42}$ se consideraron anormales si eran menores de 500 pg/ml y el resto de las variables se consideraron anormales si los valores eran superiores

a 450 pg/ml en T-tau, 60 pg/ml en P-tau_{181p}, 0,17 en el cociente T-tau/ $\text{A}\beta_{1-42}$ y 0,05 en el cociente P-tau_{181p}/ $\text{A}\beta_{1-42}$. Consideramos resultado anormal cuando 3 de las variables eran anormales.

La RM cerebral se consideró anormal cuando la suma de ATM derecha e izquierda era 3 o superior.

Para el análisis del tipo de distribución de cada variable se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y para la comparación entre 2 grupos, la U de Mann Whitney.

Para estudiar la existencia de asociación se ha utilizado la prueba de la chi al cuadrado o, en caso necesario, la prueba exacta de Fisher. Para cuantificar la magnitud de la asociación se ha utilizado el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Para estudiar la capacidad predictiva se han calculado la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo (VPN). Significación estadística: $p < 0,05$. Se utilizó el programa SPSS versión 19.0

Criterios éticos

Los laboratorios farmacéuticos que han becado este proyecto no han tenido ningún papel en el diseño, colección o interpretación de datos ni en la redacción de este trabajo.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado para la realización de la PL.

Resultados

Las variables clínico-demográficas y los resultados de cada variable en LCR y RM aparecen reflejadas en la tabla 1. Existen diferencias significativas en la presencia de antecedentes familiares de demencia, claramente superior en el grupo DCL, así como todas las variables obtenidas del análisis del LCR.

En la tabla 2, podemos observar que el RR (IC del 95%) de desarrollar EA cuando la RM cerebral está alterada es de 1,5 (0,7-3,4), sin que alcance significación estadística. Sin embargo, el RR (IC del 95%) de desarrollar EA cuando los BMC en LCR están alterados es de 2,7 (1,1-6,7), con una significación estadística de 0,01.

La capacidad predictiva de los BMC de EA en LCR siempre es superior a los de RM cerebral, como podemos comprobar en la tabla 3.

Al combinar los resultados de los BMC de EA en LCR y RM cerebral, llama la atención que cuando ambos son normales ningún paciente desarrolló EA en los 2 años posteriores a la inclusión (tabla 4). Con estos datos, el RR de desarrollar EA, cuando los BMC de LCR o RM cerebral están alterados, presenta una clara significación estadística del 0,01 (tabla 5).

En la tabla 6, encontramos la capacidad predictiva de ambos BMC combinados, donde destacamos la máxima sensibilidad y VPN (100%).

Discusión

Siguiendo los protocolos de valoración expuestos en este trabajo, nuestros resultados muestran que la capacidad

Tabla 1 Variables clínico-demográficas y resultado de las variables en LCR y RM cerebral de los pacientes incluidos

	DCL	E. Alzheimer	Nivel de significación (p < 0,05)
Número de pacientes (H/M)	15 (7/8)	15 (5/10)	NS
Edad (media ± DE)	73,25 ± 6,63	72,56 ± 7,12	NS
MMSE basal (media ± DE)	24 ± 2,4	23 ± 1,2	NS
Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey	4,3 ± 1,5	4,1 ± 1,8	NS
Duración de los síntomas antes de inclusión (meses ± DE)	20 ± 10,5	24 ± 9,7	NS
Años de escolarización (media)	4,3	6	NS
Antecedentes familiares de demencia	7	0	0,01
Proteína A β ₁₋₄₂ (media ± DE), pg/ml	970,13 ± 372,84	551,07 ± 138,46	0,01
Proteína T-tau (media ± DE), pg/ml	315 ± 132,36	511,07 ± 182,73	0,01
Proteína P-tau _{181p} (media ± DE), pg/ml	49,57 ± 36,07	71,57 ± 26,57	0,05
Cociente T-tau/A β	0,38 ± 0,24	1,01 ± 0,44	0,07
Cociente P-tau/A β	0,06 ± 0,04	0,14 ± 0,07	0,02
Atrofia temporal medial derecha + izquierda (Korf)	3,27 ± 2,43	4,13 ± 2,67	NS

Tabla 2 Riesgo relativo para un intervalo de confianza del 95% de desarrollar EA

	Frecuencia Alzheimer	RR (IC del 95%)	p
<i>RM cerebral</i>			
Anormal	58,8% (10/17)	1,5 (0,7-3,4)	0,2
Normal	38,5% (5/13)		
<i>LCR</i>			
Anormal	73,3% (11/15)	2,7 (1,1-6,7)	0,01
Normal	26,7 (4/15)		

IC del 95%: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

predictiva de los BMC de EA en LCR, para el diagnóstico precoz de la misma, es superior a los de RM cerebral. Estos resultados concuerdan con la mayor parte de los autores que han realizado dicha comparación⁶⁻¹⁰. Sin embargo, no existe unanimidad en las variables utilizadas para obtener los mejores resultados. Mientras algunos autores

Tabla 3 Capacidad predictiva de cada una de las técnicas por separado

	BMC LCR	BMC RM cerebral
Sensibilidad (%)	73	67
Especificidad (%)	73	53
Valor predictivo positivo (%)	73	59
Valor predictivo negativo (%)	73	61

Tabla 4 Resultados combinados de ambas técnicas

BMC	EA	DCL
RM+/LCR+	6 (75%)	2 (25%)
RM+/LCR-	4 (44,4%)	5 (55,6%)
RM-/LCR+	5 (71,4%)	2 (28,6%)
RM-/LCR-	0	6 (100%)
Total = 30	15 (50%)	15 (50%)

Tabla 5 Riesgo relativo de desarrollar EA: ambas técnicas combinadas

	Frecuencia Alzheimer	RR (IC del 95%)	p
<i>RM o LCR</i>			
Anormal	62,5% (15/24)	No calculable	0,017
Normal	0% (0/6)		

consideran las mejores variables los valores absolutos de las proteínas A β ₁₋₄₂ y T-tau⁶⁻⁸, otros autores prefieren los cocientes P-tau_{181p}/A β ₁₋₄₂⁹ o T-tau/A β ₁₋₄₂¹⁰. Por nuestra parte, la necesidad de 3 variables alteradas en LCR para ser considerada como prueba anormal, la consideramos suficientemente exigente con la técnica y un buen reflejo de la alteración simultánea de las vías amiloide y tau¹⁶.

Estos resultados concuerdan con el reciente modelo hipotético del comportamiento de los BMC en EA¹⁸, donde se produciría, en primer lugar, una alteración de los niveles de proteína A β ₁₋₄₂, que alcanzaría su máximo ya en la fase preclínica, y posteriormente, de las proteínas tau, también en la fase preclínica; solamente al final de dicha fase, comenzaría la alteración estructural visible en RM cerebral.

Determinados autores consideran los BMC de RM cerebral mejores predictores que los de LCR. Sin embargo, en estos trabajos se utilizan técnicas volumétricas de análisis de RM, que actualmente no tenemos a nuestro alcance^{11,12}.

De nuestros resultados se puede concluir que la capacidad predictiva de cada una de las técnicas aisladamente no es lo suficientemente alta como para considerarla adecuada.

Tabla 6 Capacidad predictiva de ambas técnicas conjuntamente

RM+ o LCR+	2.º año
Sensibilidad (%)	100
Especificidad (%)	40
Valor predictivo positivo (%)	63
Valor predictivo negativo (%)	100

Sin embargo, en nuestra opinión, el acercamiento fisiopatológico que proporciona el estudio del LCR en pacientes con DCL resulta actualmente de lo más informativo que podemos tener a nuestro alcance para el diagnóstico precoz de EA.

La mayoría de los autores afirman que la combinación de ambos BMC aumenta la precisión diagnóstica, con respecto a cada uno de ellos por separado⁶⁻¹³. En nuestra experiencia, la sensibilidad y el VPN alcanzan valores máximos. Por su parte, el riesgo relativo de desarrollar EA, cuando cualquiera de los 2 BMC está alterado, no se ha podido calcular por la ausencia de pacientes estables que presentaran alteraciones en alguna de las técnicas. Esto no es óbice para obtener una clara significación estadística, por lo que sumamos nuestra experiencia a las precipitadas, siendo estos los primeros datos publicados en la literatura hispana.

Entre nuestros resultados, puede ser llamativa la alta tasa de conversión a EA, a los 2 años de la inclusión. Sin embargo, debemos recordar la media de duración de los síntomas antes de la inclusión en el estudio que, sumada a la duración del mismo, proporciona valores acordes con la literatura (10-15% anual).

Entre las limitaciones de nuestro estudio, contamos con la ausencia de confirmación anatomopatológica y de técnicas volumétricas de análisis de RM. Sin embargo, y como fortaleza, proponemos la utilización de un método y unos medios técnicos que empiezan a estar al alcance de la mayoría de las unidades de deterioro cognitivo de nuestro país.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte por Novartis España y Grunenthal España.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Novartis España y Grunenthal España, por la financiación de los reactivos. A María de los Angeles Miguelsanz (Laboratorio de Inmunología H.G.U.A.), por la excelente gestión de las muestras.

Bibliografía

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734-46.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280-92.
- Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Muñoz-Ruiz C, Pampliega-Pérez A, Montoya-Gutiérrez J, Leiva-Santana C. Biomarkers in the cerebrospinal fluid of patients with mild cognitive impairment: A meta-analysis of their predictive capacity for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Rev Neurol*. 2010;50:193-200.
- Jack Jr CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. 1999;52:1397-403.
- Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, Weiner MW, et al. Automated MRI measures identify individuals with MCI and Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132:2048-57.
- Bouwman FH, Schoonboom SN, van der Flier WM, van Elk EJ, Kok A, Barkhof F, et al. CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2007;28:1070-4.
- Eckerström C, Andreasson U, Olsson E, Rolstad S, Blennow K, Zetterberg H, et al. Combination of hippocampal volume and cerebrospinal fluid biomarkers improves predictive value in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29:294-300.
- Galluzzi S, Geroldi C, Ghidoni R, Paghera B, Amicucci G, Bonetti M, et al. The new Alzheimer's criteria in a naturalistic series of patients with mild cognitive impairment. *J Neurol*. 2010;257:2004-14.
- Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010;75:230-8.
- Vos S, van Rossum I, Burns L, Knol D, Scheltens P, Soininen H, et al. Test sequence of CSF and MRI biomarkers for prediction of AD in subjects with MCI. *Neurobiol Aging*. 2012;33:2272-81.
- Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ, Shaw LM, Petersen RC, Jack Jr CR, et al. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1203-14.
- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: Predicting future clinical change. *Neurology*. 2009;73:294-301.
- Heister D, Brewer JB, Magda S, Blennow K, McEvoy LK, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting MCI outcome with clinically available MRI and CSF biomarkers. *Neurology*. 2011;77:1619-28.
- Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K, Kramer J, Miller B. Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22:312-9.
- 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;34:939-44.
- Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*. 2009;65:403-13.
- Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004;63:94-100.
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9:119-28.