

# Original

## Utilidad de las baterías neuropsicológicas estandarizadas en sujetos adultos con síndrome de Down y demencia\*

M. Boada<sup>1,2</sup>, M. Alegret<sup>1</sup>, M. Buendia<sup>1</sup>, I. Hernández<sup>1</sup>, G. Viñas<sup>1</sup>,  
A. Espinosa<sup>1</sup>, S. Lara<sup>1</sup>, M. Guitart<sup>1</sup>, Ll. Tárraga<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades

<sup>2</sup> Hospital General Universitari Vall d'Hebron

Correspondencia:

Dr. Mercè Boada

Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades

Marqués de Sentmenat, 35-37

08014 Barcelona

España

Artículo recibido: 07.02.08

### Resumen

**Introducción:** Los sujetos con síndrome de Down (SD) tienen un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA). Puesto que en el SD se parte de un nivel intelectual menor que en la población general, a veces resulta difícil objetivar si existe o no, en el envejecimiento, una reducción de sus capacidades para cumplir los criterios diagnósticos de EA. El «Mini-Mental State Examination» (MMSE) y el «Severe Impairment Battery» (SIB) son pruebas cognitivas estandarizadas ampliamente utilizadas para detectar demencia en la población general. Escasos estudios han utilizado el MMSE y la SIB en sujetos con SD con sospecha de demencia. El objetivo del presente estudio consistió en analizar la utilidad del MMSE y la SIB en la valoración de las funciones cognitivas de sujetos con SD.

**Método:** Se administró el MMSE y la SIB a 45 sujetos con SD (16 con EA y 29 sin demencia) y el cuestionario «Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons» (DMR) a sus cuidadores.

**Resultados:** Los sujetos con SD y demencia mostraron una mayor alteración que los sujetos con SD sin demencia en la DMR-social y DMR-total, pero no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en el rendimiento de la SIB, MMSE ni DMR-cognitivo. Las puntuaciones en la SIB correlacionaron significativamente con las del MMSE, DMR-total, DMR-cogni-

tivo y DMR-social. El rendimiento en el MMSE correlacionó significativamente con el del DMR-total, DMR-cognitivo y SIB.

**Conclusiones:** El MMSE y la SIB son herramientas útiles para el seguimiento de las funciones cognitivas en sujetos con SD y deterioro cognitivo o demencia.

**Palabras clave:** Demencia. Cognición. Enfermedad de Alzheimer. Síndrome de Down.

*The Usefulness of standard neuropsychological testing for adults with Down syndrome and dementia*

### Abstract

**Background:** Subjects with Down syndrome (DS) have an increased risk of Alzheimer's disease (AD). As intellectual ability is lower in DS subjects than among the general population, it is difficult to determine whether cognition has deteriorated with age to the point of fulfilling AD diagnostic criteria. The Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Severe Impairment Battery (SIB) are standard cognitive tests widely used to assess dementia in the general population. There are few studies using the MMSE and the SIB on subjects with DS where dementia is suspected. The aim of the present study was to analyse the appropriateness of the SIB and the

\* Trabajo galardonado con el X Premio Ramon Trias Fargas de Investigación sobre el Síndrome de Down (2007).

MMSE in the cognitive assessment of aging subjects with DS.

**Methods:** The SIB and the MMSE were administered to 45 subjects with DS (16 with Alzheimer's disease and 29 without dementia), and the DMR questionnaire was given to their caregivers.

**Results:** DS subjects with dementia had higher impairment levels than DS subjects without dementia in their social and total DMR scores, but no significant differences were found between the two groups in the SIB and MMSE scores or in cognitive DMR performance. Overall, SIB scores correlated significantly with MMSE results, total DMR, cognitive DMR, and social DMR. MMSE performance correlated significantly with total and cognitive DMR scores as well as SIB score.

**Conclusion:** The SIB and the MMSE are useful assessment tools in monitoring cognitive function among subjects with DS and cognitive loss or dementia.

**Keywords:** Dementia. Cognition. Alzheimer's disease. Down syndrome.

## Introducción

El síndrome de Down (SD) constituye la condición asociada a retraso mental más común y fácil de identificar. Esta condición es el resultado de un trastorno genético causado por la presencia de tres cromosomas 21 (trisomía 21), en lugar de los dos habituales. El cromosoma adicional produce cambios en el desarrollo cerebral y en el resto del organismo. Así, el SD se caracteriza por la presencia de un grado variable de retraso mental y unos rasgos físicos peculiares. En la mayoría de los casos, el diagnóstico de SD se realiza a partir de los resultados de una prueba genética (cariotipo) suministrada poco después del nacimiento del niño.

El término diagnóstico de retraso mental, desarrollado en 1992 por la Asociación Americana de Retraso Mental, está constituido por un bajo coeficiente intelectual (CI) y déficits adaptativos. La visión conceptual que prevalece actualmente en el campo de la discapacidad intelectual se ajusta a un modelo bio-psico-social, dado que se enfatiza la idea de que es el resultado de la interacción entre las capacidades intelectuales de la persona y el ambiente. Según el DSM-IV-TR (Manual Diagnóstico Estadístico de Trastornos Mentales), los criterios diagnósticos del Retraso Mental son los siguientes: A) Capacidad intelectual significativamente inferior al promedio: CI aproximadamente de 70 o inferior en una prueba de inteligencia administrada individualmente; B) déficits o alteraciones concurrentes de la actividad actual (la eficacia de la persona para satisfacer las exigencias planteadas para su edad y por su grupo cultural), como mínimo en dos de las áreas siguientes: comunicación, cuidado personal, vida domés-

tica, ocio, habilidades sociales/interpersonales, trabajo, utilización de recursos comunitarios, salud y seguridad; C) inicio anterior a los 18 años (1).

Las personas con SD tienden a envejecer precozmente y, a partir de una edad relativamente temprana, a nivel cerebral muestran un cuadro neuropatológico característico de la enfermedad de Alzheimer (EA), tales como las placas amiloideas y los ovlillos neurofibrilares. Dichas lesiones se encuentran en individuos relativamente jóvenes sin signos ni síntomas de EA. Algunas de estas personas con SD evolucionarán clínicamente hacia la demencia en proporción creciente con la edad. De hecho, los sujetos con SD tienen un riesgo aumentado de desarrollar demencia a partir de la cuarta década de la vida (2,3,4). A partir de los 35-40 años, el 25% de los sujetos con SD muestran signos y síntomas de demencia, aumentando la variabilidad en la sexta década de la vida, oscilando entre el 30% y el 75% (5). La media de edad de inicio de demencia en pacientes con SD es de 50 años (6,7). No obstante, se han reportado casos de pacientes que han llegado a los 80 años sin cumplir criterios de demencia (8).

Como es bien sabido, la EA implica la afectación progresiva de las capacidades cognitivas del sujeto, tales como las funciones atencionales, la memoria, el lenguaje, las praxias, las gnosias, y las funciones ejecutivas y visuoespaciales; por consiguiente, conlleva un empeoramiento progresivo en la ejecución de las actividades de la vida diaria del sujeto (9,10, 11).

La asociación entre la EA y el cromosoma 21 ha sido corroborada por una serie de hallazgos clínicos y experimentales, tanto a nivel genético epidemiológico como de biología celular (7,12). Se ha encontrado que al menos un tipo de EA familiar depende de un defecto genético localizado en el cromosoma 21 (13,14). Los cambios patológicos y clínicos de la EA aparecen de forma prematura en sujetos con SD (trisomía 21), entendiéndose que la sobreexpresión de uno o varios genes en el cromosoma 21 (tales como la proteína precursora de amiloide o APP) es capaz de producir el fenotipo de la EA (15,16,17). Se ha encontrado que el alelo APP6 está relacionado con la edad de inicio de la demencia en los sujetos con SD (7).

Puesto que en el SD se parte de un nivel intelectual inferior al de la población general, a veces resulta difícil objetivar si existe o no, en el curso del envejecimiento, una reducción de sus capacidades y habilidades para el diagnóstico de EA. Por consiguiente, puede resultar difícil realizar un diagnóstico de demencia, particularmente en los estadios iniciales, en una persona con discapacidad intelectual. (18) Además, es importante descartar otras causas de demencia que no sean la EA, tales como patologías vasculares cerebrales, trastornos de la tiroide, trastorno depresivo, tumor cerebral, embolias cerebrales periódicas, alteraciones metabólicas, etc.

Aunque los criterios para confirmar la existencia de un declive no son absolutos, se debe demostrar que existe una progresiva pérdida funcional, diferente de la que es propia del envejecimiento normal (19). Dicho

declive se puede detectar en la memoria y otras funciones cognitivas, en la orientación y en el control emocional, la motivación y la conducta social (20).

De acuerdo con los criterios diagnósticos de la CDR-10 («Clinical Dementia Rating»), para diagnosticar la demencia en sujetos con SD, es necesario observar cambios importantes en la cognición, el estado de ánimo, la conducta y el funcionamiento social (19). Por tanto, es necesario utilizar medidas cuantitativas sensibles a los cambios cognitivos.

En cuanto a la evaluación de las funciones cognitivas y de los síntomas conductuales de pacientes con síndrome de Down en los que se pretende determinar si cumplen criterios de demencia, existen escalas específicas a través de la información obtenida de familiares y cuidadores, tales como el «Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons» (DMR). Dicho cuestionario fue creado como un test de cribado (21, 22, 23) e incluye 50 ítems, de los cuales se obtiene una puntuación total cognitiva (memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, y orientación temporal y espacial) y una puntuación total social (lenguaje, habilidades prácticas, estado de ánimo, actividades y aficiones, y alteraciones de conducta). Por consiguiente, la subjetividad del informante representa un sesgo para valorar de forma objetiva la cognición de los adultos con SD.

Algunas pruebas neuropsicológicas, originalmente diseñadas para el diagnóstico de demencia en la población no intelectualmente discapacitada, han sido modificadas para ser utilizadas en personas con discapacidad intelectual (18), entre las que destaca el «Mini-Mental State Examination» (MMSE) (24). En un estudio electroencefalográfico, el MMSE se administró para seleccionar aquellos sujetos con SD que no cumplían criterios de demencia (25). Sin embargo, algunos autores han sugerido que el MMSE no parece ser una escala útil porque los sujetos con SD sin demencia rinden por debajo de la puntuación establecida como punto de corte en la población normal (es decir, 24), encontrándose incluso un «efecto suelo» (18, 26).

No obstante, en aquellos pacientes con demencia severa, se suele utilizar la «Severe Impairment Battery» o Batería de Deterioro Cognitivo Severo (SIB) (27). Se trata de una batería cognitiva validada y utilizada en pacientes con demencia severa para examinar el rango más bajo del rendimiento cognitivo (28). Witts y Elders (29) fueron pioneros en valorar la eficacia de la SIB para evaluar la cognición en 33 sujetos adultos con SD. Los autores encontraron una alta validez determinada por la correlación entre el rendimiento en la SIB y la puntuación en la escala subjetiva «Vineland Adaptive Behavior Scale» (VABS). La SIB también se ha utilizado como medida de eficacia del donepecilo como tratamiento farmacológico en pacientes con SD y EA (30).

Otra prueba cognitiva objetiva para detectar demencia en sujetos con SD podría ser una versión modificada del «Selective Reminding Test», ya que ésta permite detectar alteraciones de la memoria declarativa en las fases iniciales de la demencia en el SD (31).

En el presente estudio se plantea la utilidad de pruebas estandarizadas y comúnmente administradas en el ámbito de las demencias para evaluar las funciones cognitivas de adultos con SD. El objetivo del presente estudio consistió en analizar la utilidad del MMSE y de la SIB en la valoración de las funciones cognitivas de sujetos adultos con SD.

## Método

### Sujetos

La muestra del presente trabajo se ha extraído de un estudio sobre la eficacia del donepecilo en el que participaron 99 sujetos adultos con SD, publicado previamente (32). De un total de 99 sujetos mayores de 40 años con SD, 45 mostraron alteraciones cognitivas objetivadas mediante la escala «Early Sign of Dementia Checklist» (ESDC) (33). Los 45 sujetos que presentaban signos de deterioro cognitivo y/o alteraciones de la conducta, se evaluaron y exploraron clínicamente en la fase de diagnóstico diferencial para discriminar entre EA probable, EA posible y ausencia de criterios de demencia. Todos ellos fueron cariotipados confirmando la trisomía 21.

Los criterios de inclusión del estudio fueron los siguientes: personas de ambos性s con SD confirmado por estudio genético, y edad superior a 40 años. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: depresión; hipotiroidismo; déficit de vitamina B<sub>12</sub> y/o ácido fólico; serología luética positiva; patologías cardíacas activas o no estabilizadas; pacientes que, según la opinión del investigador, mostraban patología previa o asociada al deterioro cognitivo que podría interferir en el diagnóstico de EA; alteración de la conciencia (delirio); apnea del sueño; luxación atlantoaxoidea confirmada radiológicamente; deterioro cognitivo de origen farmacológico; intolerancia conocida al tratamiento con donepecilo; y aquellos pacientes, o su representante legal, que no diesen su consentimiento escrito para participar en el estudio.

En el presente estudio se examinó un total de 45 sujetos (23 hombres, 22 mujeres), con una media de edad de 47,4 años ( $\pm 5,39$ , rango 39-62). Tres pacientes (6,6%) tenían un retraso mental leve, 39 pacientes (86,8%) presentaban un retraso mental moderado y los 3 restantes (6,6%) tenían un retraso mental grave. El diagnóstico diferencial se realizó mediante la exploración neurológica, la anamnesis y la escala DMR, obteniéndose 29 sujetos sin demencia, 5 sujetos que cumplían criterios de demencia posible y 11 sujetos que cumplían criterios de demencia probable (9).

### Evaluación clínica

Se administraron dos tests cognitivos objetivos a to-

dos los pacientes: la SIB (34) y el MMSE (24). Además, se administró la escala subjetiva DMR (35) a sus cuidadores.

La Severe Impairment Battery (SIB) (36) es una batería cognitiva que permite examinar el rango más bajo de las funciones cognitivas. La SIB está dividida en subtests de orientación, atención, memoria, lenguaje, capacidad visoespacial, praxias e interacción social, con una puntuación total de 0 a 100 (mínimo a máximo rendimiento).

El «Mini-Mental State Examination» (MMSE) (24) constituye el test de *screening* más ampliamente utilizado en la evaluación de las funciones cognitivas en los estudios con pacientes con demencia. Está compuesto por 30 ítems que valoran la orientación temporal y espacial, la atención-concentración, la memoria, la comprensión verbal, las praxias y el lenguaje. La puntuación máxima es de 30 puntos y una puntuación inferior a 24 es indicativa de deterioro cognitivo en la población general (37,38).

La «Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons» (DMR) está compuesta por 50 ítems, de los cuales se obtienen dos puntuaciones totales, una cognitiva (la cual valora los cambios en la memoria a corto plazo, en la memoria a largo plazo, y en la orientación temporal y espacial) y la otra social (que evalúa los cambios en el lenguaje, en las habilidades prácticas, en el estado de ánimo, en las actividades y aficiones, y en las alteraciones de conducta).

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS, versión 13.0 (SPSS, Chicago, IL). Se calcularon los descriptivos de la muestra y se compararon, mediante *t tests*, las puntuaciones obtenidas por los dos grupos del estudio (sujetos con SD con demencia y sin demencia) en el MMSE, SIB y DMR (cognitivo, social y total). Además, se utilizaron correlaciones de Pearson para determinar la relación entre las puntuaciones obtenidas mediante la escala subjetiva habitualmente administrada a los cuidadores de los sujetos con SD, la DMR-cog, y los dos tests cognitivos objetivos, el MMSE y la SIB.

## Resultados

Los sujetos con SD con demencia mostraron una alteración mayor en la DMR-total y DMR-social que los sujetos con SD sin demencia. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre las puntuaciones obtenidas por los sujetos con y sin demencia en la SIB, el MMSE y el DMR-cognitivo (Tabla I).

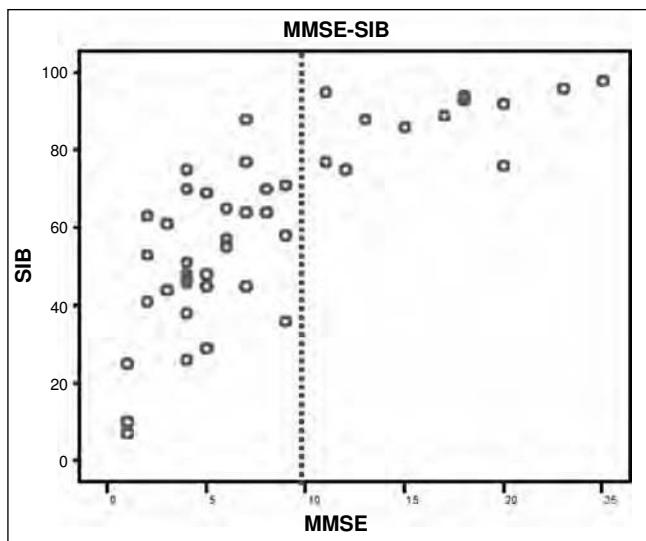
Las puntuaciones en la SIB correlacionaron significativamente con las del MMSE ( $r=0,768$ ;  $p=0,0005$ ), DMR-total ( $r=-0,506$ ;  $p=0,0005$ ), DMR-cognitivo

**Tabla I.** Diferencias entre las puntuaciones obtenidas por los sujetos con síndrome de Down con demencia y sin demencia en la SIB, el MMSE y el DMR.

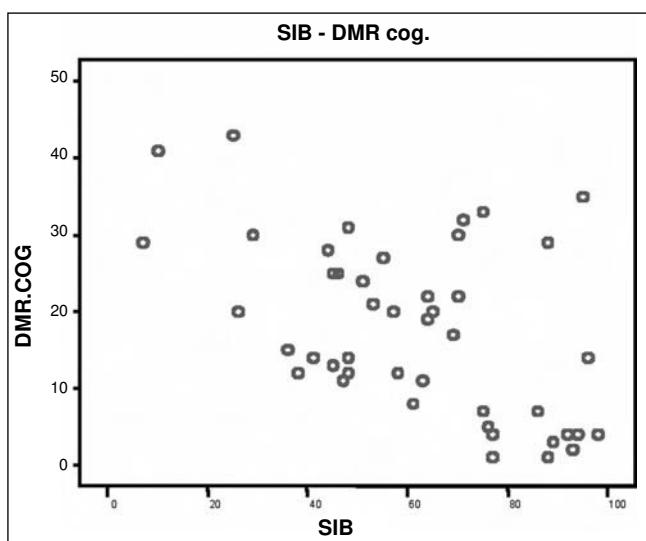
	Sin demencia media (DE) (n=29)	Con demencia media (DE) (n=16)	t (43)	p
SIB	64,03 (22,33)	54,86 (24,77)	1,23	0,224
MMSE	8,74 (6,44)	6,57 (5,57)	1,09	0,282
DMR-total	24,19 (12,47)	45,00 (13,28)	-5,08	0,0005
DMR-cognitivo	15,68 (10,68)	22,50 (11,44)	-1,91	0,059
DMR-social	11,68 (5,82)	17,50 (8,92)	-2,23	0,038

DE: desviación estándar; SIB: «Severe Impairment Battery»; MMSE: «Mini-Mental State Examination»; DMR: «Questionnaire for Mentally Retarded Persons».

**Figura 1.** Relación entre las puntuaciones obtenidas en la SIB y en el MMSE.



**Figura 2.** Relación entre las puntuaciones obtenidas en la escala cognitiva del «Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons» y en la SIB.



( $r=0,522$ ;  $p=0,0005$ ) y el DMR-social ( $r=-0,383$ ;  $p=0,009$ ) (Figuras 1 y 2). Además, se encontró una correlación significativa entre las puntuaciones en el

MMSE y las puntuaciones en el DMR-total ( $r=-0,495$ ;  $p=0,001$ ) y DMR-cognitivo ( $r=-0,507$ ;  $p=0,0005$ ).

## Discusión

En el presente estudio se encontró una correlación estadísticamente significativa entre las dos pruebas cognitivas objetivas, el MMSE y la SIB, y la subescala subjetiva DMR-cognitiva. Este hallazgo sugiere que el MMSE y la SIB pueden ser herramientas útiles para la evaluación de las funciones cognitivas en adultos con SD. Los resultados del presente estudio con sujetos con SD con y sin demencia están de acuerdo con el estudio de Witts y Elders (29) en el que reportaron una alta validez y fiabilidad test-retest de la SIB, aunque en su estudio sólo examinaron adultos con SD sin demencia. Para determinar la validez de la SIB, los autores utilizaron otra escala funcional, la «Vineland Behaviour functional scale».

Sin embargo, cuando comparamos los sujetos con SD con y sin demencia, encontramos diferencias significativas en las puntuaciones total y social del DMR, pero sólo una tendencia en la subescala cognitiva. Estos hallazgos están de acuerdo con los de otros autores que postulan que los primeros síntomas de demencia en los sujetos con SD pueden ser mejor detectados en funciones no cognitivas, tales como los síntomas psicológicos o cambios en sus habilidades sociales (18, 33, 39).

Nuestros resultados sugieren que para detectar demencia en adultos con SD es más adecuado utilizar una escala funcional (p.ej.: DMR). No obstante, desde el punto de vista clínico, para el seguimiento de las funciones cognitivas en pacientes con SD, se aconseja utilizar escalas objetivas, tales como el MMSE y la SIB en lugar de escalas subjetivas, tales como la DMR-cog o la «Dementia Scale for Down Syndrome», obtenidas a partir de la información del cuidador o tutor del paciente, ya que las escalas subjetivas pueden ser muy específicas para el trastorno en cuestión pero resultan muy poco sensibles al cambio (40). Puesto que las puntuaciones en la SIB mostraron una mayor variabilidad que en el MMSE, y que la SIB fue creada para evaluar aquellos sujetos con un rango más bajo de puntuaciones en el MMSE, recomendáramos la SIB como la batería más adecuada en sujetos con SD y deterioro cognitivo (26).

En conclusión, aunque la SIB y el MMSE no resulten útiles en el diagnóstico de demencia de Alzheimer en los sujetos con SD, pueden ser de gran utilidad en el seguimiento del deterioro cognitivo y de la demencia en dichos sujetos. Por tanto, sugerimos generalizar su uso y reducir el tiempo de exploración con medidas más objetivas y comparables a la población general.

Sería interesante replicar el presente estudio con una muestra más amplia y con un seguimiento anual de los sujetos para poder avanzar más en el conocimiento de

la demencia de Alzheimer en las personas con síndrome de Down.

## Bibliografía

- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Breviario: Criterios diagnósticos. Barcelona: Masson, 2003.
- Devenny DA, Silverman WP, Hill AL, Jenkins E, Seres EA, Wisniewski KE. Normal ageing in adults with Down's syndrome: a longitudinal study. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40: 208-21.
- Kresslak JP, Nagata SF, Lott I, Nalcioglu O. Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes in the brains of individuals with Down's syndrome. *Neurology* 1994; 44: 1039-45.
- Lott IT y Head E. Down syndrome and Alzheimer's disease: a link between development and aging. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 172-8.
- Flórez J. Neurodegeneración y aportaciones terapéuticas. En: Crespo D, editor. Biogerontología. Santander: Publicaciones Universidad de Cantabria, 2006. pp.379-401.
- Holland AJ, Oliver C. Down syndrome and the links with Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 111-4.
- Margallo-Lana M, Morris CM, Gibson AM, et al. Influence of the amyloid precursor protein locus on dementia in Down syndrome. *Neurology* 2004; 62: 1996-98.
- Chicoine B y McGuire D. Longevity of a woman with Down syndrome: a case study. *Ment Retard* 1997; 35: 477-9.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of NINCDS-ADRDA Work Group. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39: 1159-65.
- Gauthier S (ed). Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease. London: Martin Dunitz, 2001.
- Potter H. Review and hypothesis: Alzheimer's disease and Down syndrome-chromosome 21 nondisjunction may underlie both disorders. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 1192-2000.
- Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349: 704-6.
- Chartier-Harlin MC, Parfitt M, Legrain S, et al. Apolipoprotein E, epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of

- Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 569-74.
15. Beyreuther K, Pollwein P, Multhaup G, et al. Regulation and expression of the Alzheimer's beta/A4 amyloid protein precursor in health, disease and Down's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1993; 695: 91-102.
16. Goodison KL, Parhad IM, White CL, Sima AA, Clark AW. Neuronal and glial gene expression in neocortex of Down's syndrome and Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 192-8.
17. Van Broeckhoven CL. Molecular genetics of Alzheimer disease: identification of genes and gene mutations. *Eur Neurol* 1995; 35: 8-19.
18. Deb S., Braganza J. Comparison of rating scales for the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1999; 43: 400-7.
19. Cooper SA, Prasher VP. Maladaptive behaviours and symptoms of dementia in adults with Down's syndrome compared with adults with intellectual disability of other aetiologies. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42: 293-300.
20. Ayward EH, Burt DB, Thorpe LU, Lai F, Dalton A. Diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1997; 41: 152-64.
21. Evenhuis HM, Kengen MMF, Eurlings HAL. Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons. Zwammerdam: Hooge Burch, 1990.
22. Evenhuis HM. Evaluation of a screening instrument for dementia in ageing mentally retarded persons. *J Intellect Disabil Res* 1992; 36: 337-47.
23. Evenhuis HM. Further evaluation of the dementia questionnaire for persons with mental retardation (DMR). *J Intellect Disabil Res* 1996; 40: 369-73.
24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
25. Politoff AL, Stadter RP, Monson N, Hass P. Cognition-related EEG abnormalities in nondemented Down syndrome subjects. *Dementia* 1996; 7: 69-75.
26. Hon J, Huppert FA, Holland AJ, Watson P. Neuropsychological assessment of older adults with Down's syndrome: an epidemiological study using the Cambridge Cognitive Examination (CAM-COG). *Br J Clin Psychol* 1999; 38: 155-65.
27. Saxton J, McGonigle KL, Swihart A, Boller F. The Severe Impairment Battery. England: Thames Valley Test Company, 1993.
28. Wild KV, Kaye JA. The rate of progression of Alzheimer's disease in the later stages: evidence from the Severe Impairment Battery. *JINS* 1998; 4: 512-16.
29. Witts P, Elders S. The Severe Impairment Battery: assessing cognitive ability in adults with Down syndrome. *Br J Clin Psychol* 1998; 37: 213-6.
30. Prasher VP, Huxley A, Haque MS. Down syndrome Ageing Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease-pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 270-8.
31. Krinsky-McHale SJ, Devenny DA, Silverman WP. Changes in explicit memory associated with early dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2002; 46: 198-208.
32. Boada-Rovira M, Hernández-Ruiz I, Badenas-Homíar S, Buendía-Torras M, Tárraga-Mestre L. Estudio clinicoterapéutico de la demencia en las personas con síndrome de Down y eficacia del donepecilo en esta población. *Rev Neurol* 2005; 41: 129-36.
33. Visser FE, Aldenkamp AP, Van Huffelen AC. Early signs of dementia checklist. *Am J Ment Retard* 1997; 101: 400-12.
34. Llinas-Regla J, Lozano-Gallego M, Lopez OL, et al. Validation of the spanish version of the Severe Impairment Battery. *Neurología* 1995; 10: 14-18.
35. Prasher VP. Dementia questionnaire for person with mental retardation (DMR): modified criteria for adults with Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil* 1997; 10: 54-60.
36. Panisset M, Roudier M, Saxton J, Boller F. Severe Impairment Battery. A neuropsychological test for severely demented patients. *Arch Neurol* 1994; 51: 41-5.
37. Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 1995.
38. Blesa R, Pujol M, Aguilar M. Clinical validity of the 'Mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* 2001; 39: 1150-7.
39. Prasher VP, Filer A. Behavioural disturbance in people with Down's syndrome and dementia. *J Intellect Disabil Res* 1995; 39: 432-6.
40. Strydom A, Hassiotis A. Diagnostic instruments for dementia in older people with intellectual disability in clinical practice. *Aging Mental Health* 2003; 7: 431-7.