



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Screening und Prävention kognitiver Störungen bei älteren Menschen

Gietl, Anton F; Unschuld, Paul Gerson

Abstract: Screening and prevention of cognitive disorder in the elderly Age is the main risk factor for dementia, and early stages of cognitive decline may be challenging to identify. In this review, potential benefits of early diagnostic assessment are discussed. These include the identification and timely treatment of potentially reversible causes for cognitive impairment, avoidance of potential deficits in treatment of medical comorbidities, the opportunity to plan better for future needs and, finally, the therapeutic potential of non-pharmacological interventions. Furthermore, the promise of prospective disease-modifying medications, which are currently still being tested in clinical trials, will be addressed. While regimens combining dietary changes and cognitive training, as well as physical exercise, have been shown to provide benefit at low risk for adverse effects, improved medical care for other age-related disorders such as arterial hypertension, cardiac disease or diabetes may also have significant impact on reducing dementia prevalence.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <http://doi.org/10.5167/uzh-117669>

Published Version



Originally published at:

Gietl, Anton F; Unschuld, Paul Gerson (2015). Screening und Prävention kognitiver Störungen bei älteren Menschen. *Swiss Medical Forum*, 15(43):982-986.

Nicht-pharmakologische Interventionen mit therapeutischem Potential

Screening und Prävention kognitiver Störungen bei älteren Menschen

Anton Franz Gietl^a, Paul Gerson Unschuld^b

^a Leitender Arzt und Leiter klinische Studien, Abteilung für psychiatrische Forschung und Klinik für Alterspsychiatrie, Ambulatorium Schlieren, Schlieren

^b Stellv. Chefarzt, Leiter Forschungsgruppe Aging Neuroscience and Neuroimaging, Klinik für Alterspsychiatrie der Universität Zürich

Summary

Screening and prevention of cognitive disorder in the elderly

Age is the main risk factor for dementia, and early stages of cognitive decline may be challenging to identify. In this review, potential benefits of early diagnostic assessment are discussed. These include the identification and timely treatment of potentially reversible causes for cognitive impairment, avoidance of potential deficits in treatment of medical comorbidities, the opportunity to plan better for future needs and, finally, the therapeutic potential of non-pharmacological interventions. Furthermore, the promise of prospective disease-modifying medications, which are currently still being tested in clinical trials, will be addressed. While regimens combining dietary changes and cognitive training, as well as physical exercise, have been shown to provide benefit at low risk for adverse effects, improved medical care for other age-related disorders such as arterial hypertension, cardiac disease or diabetes may also have significant impact on reducing dementia prevalence.

Key words: dementia, Alzheimer's disease, MCI, mild cognitive impairment, screening, prevention

Einleitung

Aktuelle epidemiologische Erhebungen für die Altersgruppe der über 60-Jährigen zeigen für dementielle Syndrome eine Prävalenz von ca. 6% in Europa. Hohes Alter ist der wichtigste Risikofaktor für kognitive Störungen, und sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz von Demenzen nehmen mit dem Alter exponentiell zu. Die häufigsten Ursachen sind die Alzheimer-Krankheit, vaskuläre Hirnschädigungen oder eine Kombination verschiedener Gehirnpathologien [1]. Verschiedene Studien legen nahe, dass – neben dem

Zusammenfassung

Kognitive Störungen und Demenzen nehmen mit dem Alter stark zu, und die frühzeitige Diagnose stellt eine Herausforderung dar.

Die vorliegende Übersicht diskutiert mögliche günstige Effekte einer frühen Erfassung kognitiver Störungen. Diese beinhalten die rechtzeitige Behandlung potentiell reversibler Ursachen, das Vermeiden von medizinischen und sozialen Komplikationen, die Möglichkeit einer besseren Zukunftsplanung und schliesslich das therapeutische Potential nicht-pharmakologischer Interventionen. Umfassende Konzepte hierzu beinhalten eine Ernährungsumstellung, körperliches und kognitives Training sowie soziale Aktivierung und zeigen bei geringem Risiko Hinweise auf gute Wirksamkeit. Zusammen mit einer verbesserten Versorgung prädisponierender Faktoren, z.B.: arterieller Hypertonie oder Diabetes, besteht hier ein grosses Potential zur Demenzprävention.

Einsatz der Antidementiva – nicht-pharmakologische therapeutische Interventionen insbesondere in frühen Stadien der Demenz oder sogar vor klinischer Manifestation des dementiellen Syndroms erfolgversprechend sein können. Solche Konzepte beinhalten konsequente Förderung der körperlichen Aktivität, zielgerichtetes kognitives Training, Aufbau sozialer Aktivitäten, Ernährungsberatung sowie die sorgfältige Versorgung anderer medizinischer Komorbiditäten. Eine wichtige Voraussetzung für den therapeutischen Erfolg scheint die rechtzeitige Identifikation von Betroffenen zu sein. Die Erfassung von Personen im Frühstadium von De-

menz oder idealerweise sogar davor hat deshalb das Ziel, sowohl behandelbare Ursachen kognitiver Defizite rechtzeitig zu diagnostizieren als auch eine nach derzeitigem medizinischem Kenntnisstand bestmögliche Förderung zu ermöglichen («Screening»). Dieser Artikel soll einen Überblick zum derzeitigen Wissensstand hinsichtlich Demenz-Screening und klinischen Präventionsmöglichkeiten geben. Zudem möchten wir kurz auf aktuelle klinische Forschungsansätze zur therapeutischen Intervention in sehr frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung eingehen.

Systematische Erfassung von Demenz-Symptomen

Der Begriff «Screening» wird oft auf eine systematische Untersuchung bezogen, die einen Hinweis auf eine zugrunde liegende Krankheit gibt, die sonst zu diesem Zeitpunkt nicht erfasst würde. Verbunden ist dies mit der Annahme, dass die frühe Diagnose einen verbesserten Ausgangspunkt für die nachfolgende Behandlung ermöglicht [2]. Die Diagnose Demenz bezieht sich nicht auf eine eigenständige Krankheit, sondern ist Ausdruck verschiedener Prozesse, die zu einer Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Gehirns und der Fähigkeit, den Alltag zu bewältigen, führen. Es handelt sich also beim Demenz-Screening weniger um Früherkennung als um gezielte Erfassung von Symptomen, die auf einen neuropathologischen Prozess hindeuten und weitere diagnostische Schritte zur Identifikation behandelbarer Ursachen nahelegen.

Patienten mit beginnenden kognitiven Defiziten sind häufig noch in der Lage, sich selbstständig zu versorgen. Die sich fortschreitend entwickelnden kognitiven Defizite können schwierig zu erkennen sein. Aus diesem Grund wird die Diagnose Demenz oft erst im Zusammenhang mit einem anderen schwerwiegenden medizinischen Ereignis, beispielsweise Komplikationen nach Operation, Sturz, Unfall oder auch Medikamentenverwechslung gestellt. Es besteht zudem die Gefahr, dass der unerkannte, schleichende Beginn einer Demenz bei der betroffenen Person zu sozialem Rückzug und in diesem Zusammenhang zu deutlich verschlechterter Gesundheitsversorgung führt. Ein frühzeitiges Erkennen einer beginnenden Demenz bietet auf der anderen Seite den Patienten und Angehörigen die Möglichkeit, daraus entstehende Bedürfnisse in die Zukunftsplanung miteinzubeziehen [3].

Die U.S. Preventive Service Task Force fand zum Thema Demenz-Screening Evidenz für einen möglichen Nutzen durch die Wirksamkeit der Antidementiva und von Interventionen zur Entlastung der Angehörigen. Eine Empfehlung für ein generelles Demenz-Screening wurde hingegen nicht abgegeben, da zu wichtigen Fragen, wie beispielsweise bezüglich schädlicher Auswirkungen, kaum Daten vorliegen. Klare Evidenz fand sich für eine

ausreichende Sensitivität und Spezifität möglicher Screening-Instrumente. Am häufigsten wurde hier der Mini-Mental-State-Test (MMSE) verwendet, der innerhalb von zehn Minuten durchführbar ist und einen allgemeinen Überblick über das individuelle Leistungsniveau verschafft. Personen mit normaler kognitiver Leistungsfähigkeit erreichen im MMSE Testwerte von 28 bis 30. Für MMSE-Testergebnisse unter 25 lag sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität, dementielle Syndrome zu erkennen, in mehreren Studien bei über 85% [4, 5]. Eine zusätzliche Möglichkeit, kognitive Defizite zu testen und insbesondere die Notwendigkeit weiterführender Diagnostik zu beurteilen, stellt der in Basel entwickelte BrainCheck-Test dar (www.braincheck.ch) [6]. Eine ausführliche Übersicht über mögliche Screening-Verfahren auf Demenz und leichte kognitive Störungen wurde kürzlich verfasst [7].

Früherkennung und Erfassung von leichten kognitiven Störungen

Im Gegensatz zur Demenz können sich Patienten mit leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) selbstständig versorgen und weitgehend ihrem gewohnten Alltag nachgehen. Longitudinale Studien mit längerer Beobachtungsdauer zeigen, dass ca. 30% der Patienten mit leichter kognitiver Störung eine Demenz vom Alzheimer-Typ entwickeln. Aufgrund dieser Beobachtungen wird davon ausgegangen, dass die klinisch beobachtbare leichte kognitive Störung ein frühes Stadium der Alzheimerdemenz darstellen kann [8].

Innerhalb der letzten Jahre wurden verschiedene Diagnosekriterien vorgeschlagen, um mit Hilfe messbarer Indikatoren von neuronalen Funktionsstörungen (Biomarkern) Rückschlüsse auf eine Alzheimer-Erkrankung als mögliche Ursache der leichten kognitiven Störung ziehen zu können. Zum jetzigen Zeitpunkt etablierte Biomarker sind in diesem Zusammenhang insbesondere per Magnetresonanztomographie (MRI) messbare Atrophie des gesamten Gehirns und des Hippocampus, regionaler Hypometabolismus im Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomogramm (FDG-PET), erhöhte Liquorkonzentrationen von phosphoryliertem Tau-Protein, reduzierte Liquorkonzentrationen von Amyloid-beta-42-Peptid (Ab42) sowie vermehrte Ablagerung von Beta-Amyloid im Gehirn (Amyloid-PET) [9]. In explizit für die Forschung definierten Diagnosekriterien kann eine Alzheimer-Krankheit auch unabhängig des Vorliegens einer Demenz diagnostiziert werden, wenn ergänzend zu einem charakteristischen klinischen Phänotyp und nach erfolgter Ausschlussdiagnostik Biomarker der Alzheimerpathologie (auffälliges Amyloid-PET, tiefes Amyloid-beta-42-Peptid, erhöhtes phosphoryliertes Tau-Protein) vorliegen [10]. Im aktuellen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM V) findet sich nun neu die Möglichkeit, in der Kategorie

«Neurokognitive Störungen» (NCD) neben einer major NCD mit deutlichen kognitiven Einbussen und Beeinträchtigung der selbständigen Lebensführung auch eine minor NCD mit weniger ausgeprägten kognitiven Einbussen sowie die vermutete medizinisch-pathologische Ursache zu erfassen [11].

Therapeutische Optionen und aktuelle Bewertung der Früherkennung

Trotz der zum jetzigen Zeitpunkt noch eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten ist bei Verdacht auf kognitive Störung eine weiterführende spezialisierte Abklärung angezeigt. In einer Memoryklinik stehen verschiedene diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung, um insbesondere behandelbare Ursachen kognitiver Defizite in einem frühen Stadium zu erfassen. Zusätzlich zur sorgfältigen neuropsychologischen Diagnostik können mithilfe der oben beschriebenen Biomarker eine weitere Einordnung hinsichtlich pathologischer Ursachen gemacht sowie Rückschlüsse auf die Prognose gezogen werden. Zudem kann mit regelmässigen Verlaufsbeurteilungen erfasst werden, ob die leichte kognitive Störung stabil bleibt oder sich verschlechtert. Für diese Patientengruppe zeigen verschiedene Studien Hinweise auf die Wirksamkeit nicht-pharmakologischer Interventionen, dabei insbesondere den Nutzen von kognitivem und körperlichem Training [12]. Allerdings muss erwähnt werden, dass die Datenlage noch inkonsistent ist und es auch kritische Stimmen hinsichtlich einer systematischen Erfassung leichter kognitiver Störungen gibt. Hauptkritikpunkt ist hierbei insbesondere die Tatsache, dass es keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit medikamentöser Interventionen auf den Verlauf leichter kognitiver Störungen gibt und der betroffene Patient stattdessen – bei bislang fehlenden validen Therapieoptionen – unter Umständen mit verschiedenen negativen Konsequenzen seiner Diagnose konfrontiert sein kann [13].

Entwicklungen in klinischen Studien

Substanzen, die auf eine Reduktion von Beta-Amyloid abzielen, sind derzeit in der klinischen Testung am weitesten fortgeschritten. Beispiele für therapeutische Strategien sind die passive Immunisierung gegen Beta-Amyloid oder die Hemmung der Beta-Sekretase. Diese Substanzen werden zunehmend in Frühstadien, das heisst bei beginnender Alzheimerdemenz oder leichter kognitiver Störung eingesetzt, weil davon ausgegangen wird, dass diese Substanzen umso besser wirken können, je früher der Einsatz im Krankheitsprozess erfolgt, und somit für den betroffenen Patienten ein höheres Funktionsniveau gewahrt werden kann [14]. In solchen Studien zur Frühintervention bei Alzheimer-Erkrankung wird meist der Nachweis überdurchschnitt-

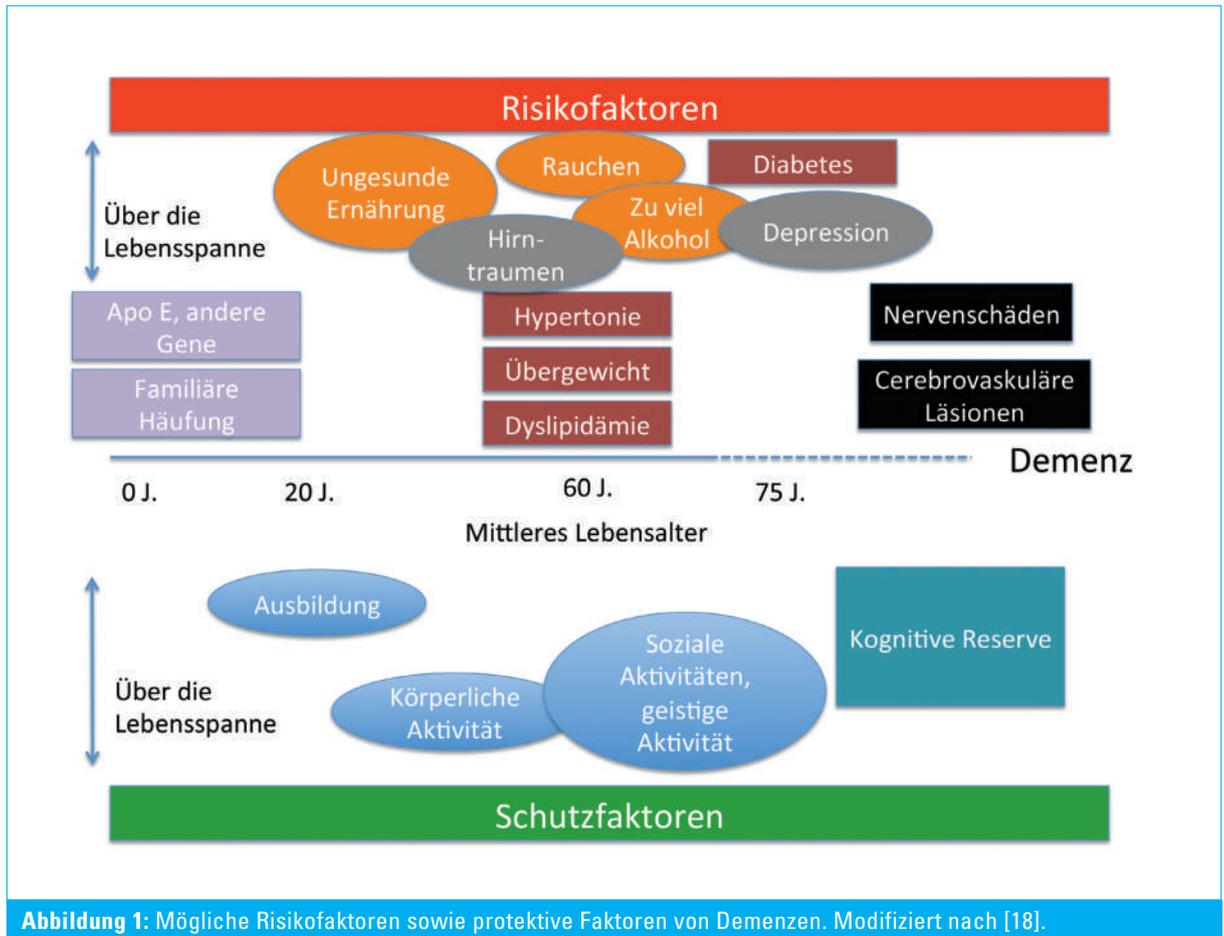
lich hoher Amyloidablagerungen im Gehirn mittels Amyloid-PET gefordert. Eine Übersicht zu aktuellen klinischen Studien zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung findet sich auf www.clinicaltrials.gov (Allgemeine Studieninformationen, Studienzentren, Ein- und Ausschlusskriterien) oder www.alzforum.org (Suche nach Therapiestrategien und Substanzen sowie Hintergrundinformationen zur Wirksamkeit). Sollte sich in diesen frühen Stadien tatsächlich eine Wirksamkeit belegen lassen, wäre dies ein zusätzliches Argument für die Frühdiagnostik.

Erkennung präklinischer Stadien von dementiellen Erkrankungen

Sowohl neurodegenerative Veränderungen als auch die ischämischen Hirnveränderungen zugrunde liegende Arteriosklerose entwickeln sich teilweise über Jahrzehnte, bevor sie zu ersten neuropsychologisch messbaren kognitiven Defiziten führen. Für diesen präklinischen Zeitraum wurden insbesondere für die Alzheimer-Krankheit charakteristische Gehirnveränderungen beschrieben [10, 15]. Basierend auf Längsschnittstudien wurde eine Einteilung des präklinischen Stadiums der Alzheimer-Krankheit anhand von Biomarkerbefunden vorgeschlagen: Stadium 1 zeigt auffällige Amyloidmarker (Amyloid-PET, niedriges Amyloid- β 42-Peptid im Liquor), Stadium 2 zusätzliche Zeichen einer neuronalen Schädigung (strukturelle Bildgebung, [p]Tau im Liquor, FDG-PET) und Stadium 3 zusätzliche subtile kognitive Defizite [15]. Die aktuell grösste präklinische Interventionsstudie (Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease; ADCS-A4) schliesst Personen mit auffälligem Amyloid-PET bei normaler kognitiver Leistungsfähigkeit ein (www.clinicaltrials.gov; NCT02008357). Ziel von ADCS-A4 ist, zu testen, ob die Gabe des monoklonalen Antikörpers Solanezumab in dieser Population mit vermutlich präklinischer Alzheimer-Erkrankung das spätere Auftreten von kognitiven Defiziten im Vergleich zu Placebo vermindern kann.

Prävention kognitiver Störungen durch Modifikation von Risikofaktoren

Beobachtungsstudien zeigen ein grosses Potential für die Demenzprävention in der konsequenten Beeinflussung modifizierbarer Risikofaktoren. Gemäss Schätzungen einer aktuellen Studie sind auf Populations-ebene 30% der Demenzerkrankungen auf Diabetes mellitus, Hypertonie und Übergewicht im mittleren Lebensalter, körperliche Inaktivität, Depression und niedriges Ausbildungsniveau zurückzuführen. Die kontinuierliche Verbesserung dieser Faktoren bis zum Jahr 2050 könnte die erwartete weltweite Prävalenz der Alzheimer-Krankheit um 8–15% senken – das entspräche weltweit ca. 9–16 Millionen Fällen [16].



Die stärksten Risikofaktoren für die sporadisch auftretende Alzheimerdemenz sind jedoch Alter und familiäre Prädisposition. Das Epsilon-4-Allel des Apolipoprotein-E-Gens (APOE) ist als Risikofaktor der Alzheimer-Krankheit auch einer der stärksten Risikofaktoren von dementiellen Syndromen im Allgemeinen. Risikofaktoren wie Rauchen, hoher Alkoholkonsum, körperliche Inaktivität und starker Konsum gesättigter Fettsäuren wirken umso schwerer, wenn gleichzeitig ein APOE-Epsilon-4-Allel vorliegt [17].

Abbildung 1 gibt eine Übersicht über aus den Ergebnissen von Beobachtungsstudien ableitbare mögliche Risikofaktoren und protektive Faktoren von Demenzen und insbesondere der Alzheimerdemenz.

Aus Beobachtungsstudien ergaben sich zudem Hinweise auf eine protektive Wirkung bestimmter Medikamente (Antihypertensiva, nichtsteroidale Antirheumatika, Statine, Hormonersatztherapien). In klinischen Studien zeigten hier nur die Antihypertensiva bei unterschiedlichen Zielgruppen Wirksamkeit. Für die anderen Substanzgruppen zeigten sich keine oder sogar ungünstige Effekte. Nicht-medikamentöse Massnahmen leiten sich ebenfalls aus Beobachtungsstudien ab und zielen auf eine verbesserte Ernährung, Steigerung der körperlichen Aktivität und kognitives

Training ab. Tabelle 1 fasst diese Therapieversuche und die damit verbundene Rationale zusammen. Sie basiert auf einer kürzlich erschienenen Übersicht zum Thema [19].

Eine aktuelle Studie zeigt, dass ein multimodales Interventionskonzept mit Ernährungsberatung, körperlichem und kognitivem Training, sozialen Aktivitäten und intensivem Monitoring der kardiovaskulären Risikofaktoren einen signifikanten, positiven Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben kann [20].

Schlussfolgerung und Ausblick

Aktuell sind die therapeutischen Optionen bei Demenz und insbesondere leichter kognitiver Störung begrenzt. Allerdings haben Interventionskonzepte, die vermehrte körperliche Aktivität, kognitives Training, Aufbau sozialer Aktivitäten und Ernährungsberatung beinhalten, deutliche positive Effekte auf den Verlauf leichter kognitiver Störungen gezeigt. Aufgrund des geringen Risikos von Komplikationen können solche nicht-pharmakologischen Interventionskonzepte für Patienten mit leichten kognitiven Störungen uneingeschränkt empfohlen werden. Die nächsten Jahre werden zeigen, inwieweit aktuelle vielversprechende Ergeb-

Tabelle 1: Therapieversuche und damit verbundene Rationale.

Intervention	Rationale
Senkung von Homocystein durch kombinierte Substitution von B12, B6 und Folsäure	Homocystein als neurotoxisch und als vaskulärer Risikofaktor eingestuft, in Beobachtungsstudien mit Alzheimer assoziiert
Antioxidanzien, Vitamine E und C	Reduktion von oxidativem Stress als möglicher Pathomechanismus im Hinblick auf Alzheimer
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	Wichtiger Bestandteil der Zellmembran
Flavonoide	Unter anderem günstiger Effekt auf die Expression neuroprotektiver und neuro-modulatorischer Proteine postuliert
Vitamin D	Günstige Effekte auf den Stoffwechsel von Nervenzellen und Absenkung von A β -Peptid postuliert
Mediterrane Diät	Risikoreduktion in Beobachtungsstudien
Kognitives Training	Erhöhung der kognitiven Reserve
Körperliches Training	Unter anderem positive Effekte auf kardiovaskuläres System, Immunsystem und Neuroplastizität sowie anti-entzündliche Wirkung beschrieben

nisse aus klinischen Studien zu im Alltag anwendbaren Medikamenten führen werden. Zum jetzigen Zeitpunkt ist das Hauptargument für die medizinische Versorgung früher Stadien von kognitiven Defizitsyndromen die rechtzeitige Erkennung behandelbarer Ursachen sowie die nicht-pharmakologische Förderung von betroffenen Patienten zu einem geeigneten Zeitpunkt.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Korrespondenz:

Dr. med. Anton Gietl
Leitender Arzt und Leiter klinische Studien
Abteilung für Psychiatrische Forschung
Klinik für Alterspsychiatrie
Wagistrasse 12
CH-8952 Schlieren
anton.gietl[at]bli.uzh.ch

PD Dr. med. Paul G. Unschuld
Stellv. Chefarzt
Leiter Forschungsgruppe Aging Neuroscience
and Neuroimaging
Klinik für Alterspsychiatrie der Universität Zürich
Minervastrasse 145
Postfach 1682
CH-8032 Zürich
paul.unschuld[at]uzh.ch

Literatur

- Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ: Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of medical research* 2012;43(8):600–8.
- Spix C, Blettner M: Screening: part 19 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international* 2012;109(21):385–390.
- McCarten JR: The case for screening for cognitive impairment in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013. 61(7):1203–5.
- Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, Eckstrom E. In: Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the US Preventive Services Task Force. edn. Rockville (MD);2013.
- Screening for cognitive impairment in older adults: recommendation statement. *American family physician* 2015;91(6):Online.
- Ehrensperger MM, Taylor KI, Berres M, Foldi NS, Dellenbach M, Bopp I et al: BrainCheck – a very brief tool to detect incipient cognitive decline: optimized case-finding combining patient- and informant-based data. *Alzheimer's research & therapy* 2014;6(9):69.
- Yokomizo JE, Simon SS, Bottino CM: Cognitive screening for dementia in primary care: a systematic review. *International psychogeriatrics / IPA* 2014;26(11):1783–804.
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M: Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2009;119(4):252–65.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC et al: 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. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2011;7(3):270–9.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K et al: Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology* 2014;13(6):614–29.
- Maier W, Barnikol UB: [Neurocognitive disorders in DSM-5 : Pervasive changes in the diagnostics of dementia.]. *Der Nervenarzt* 2014.
- Rodakowski J, Saghaei E, Butters MA, Skidmore ER: Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Molecular aspects of medicine* 2015.
- Le Couteur DG, Doust J, Creasey H, Brayne C: Political drive to screen for pre-dementia: not evidence based and ignores the harms of diagnosis. *Bmj* 2013;347:f5125.
- Golde TE, Schneider LS, Koo EH: Anti- β abeta therapeutics in Alzheimer's disease: the need for a paradigm shift. *Neuron* 2011;69(2):203–13.
- 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. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2011;7(3):280–92.
- Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C: Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology* 2014;13(8):788–94.
- Solomon A, Mangialasche F, Richard E, Andrieu S, Bennett DA, Breteler M et al: Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *Journal of internal medicine* 2014;275(3):229–50.
- Sindi S, Mangialasche F, Kivipelto M: Advances in the prevention of Alzheimer's Disease. *F1000prime reports* 2015;7:50.
- Andrieu S, Coley N, Lovestone S, Aisen PS, Vellas B: Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. *The Lancet Neurology* 2015.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levalahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R et al: A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9984):2255–63.