



REVIEW ARTICLE

Mild Cognitive Impairment: A Pre-Dementia Syndrome

Mohamed Islam KEDIHA, Farida MOSTEFAOUI, Lamia ALI PACHA

ABSTRACT

Mild Cognitive Impairment (MCI) is a neuropsychological clinical condition regarded as a prodromal stage of dementia, characterized by cognitive decline without significant impairment in daily functioning or autonomy. It represents an intermediate phase between normal cognition and overt dementia. Diagnosis relies on clinical interviews, psychometric evaluations, and radiological and biological biomarkers. During the initial assessment, it is crucial to distinguish between "stable" and "unstable" forms of MCI and to identify factors that increase the risk of progression to dementia. Pharmacological management remains limited, although ongoing clinical trials exploring anti-amyloid therapies offer potential hope. In addition, lifestyle modifications should be encouraged as part of a comprehensive therapeutic approach.

Service neurologie CHU Mustapha Bacha. Alger
Benyoucef Benkhedda university, Alger 1 – Algeria**Received:** 04 Jul 2025**Accepted:** 28 Jul 2025**Correspondance to:** Mohamed Islam KEDIHA
E-mail : ms.kediha@gmail.com**Keywords:** dementia, mild cognitive impairment, unstable MCI, biomarkers, neurodegeneration.

1. INTRODUCTION

Le terme « Mild cognitive impairment » (MCI) est apparu durant les années 1990, définissant des éléments cliniques et neuropsychologiques qui précèdent le syndrome démentiel. De ce fait, c'est Flicker en 1991 [1] qui fut le premier à identifier ces critères ; bien que Petersen s'en est attribué la paternité en 1999 [2]. Depuis ces premières caractérisations, d'autres définitions ont vu le jour tels que : « age related cognitive decline » (déclin cognitif lié à l'âge) par le DSM IV (4^e édition du « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ») [3] ; ou « déclin cognitif non démentiel » par Ebly en 1995 [4] ; ce n'est que récemment que le terme « syndrome pré démentiel » est préféré.

Le clinicien est alors placé dans une position difficile dans laquelle le MCI constituerait un pont entre le vieillissement normal et la démence. Néanmoins, cette phase constitue une opportunité qui permettrait de détecter des caractéristiques cliniques très précoces d'une éventuelle maladie naissante dégénérative. De ce fait, le MCI se définit comme une plainte cognitive, non encore démentielle (le fonctionnement cognitif global est normal), et sans qu'il y ait retentissement sur l'autonomie du patient, mesurable par l'échelle IADL (Instrumental Activity of Daily Life) sur quatre points instrumentaux de vie quotidienne (figure 1).

Médicaments	
Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1
Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance	1
Est incapable de prendre seul ses médicaments même si ceux-ci ont été préparés à l'avance	0
Non réalisable	0
Utilisation du téléphone	
Se sert normalement du téléphone	1
Compose quelques numéros très connus	1
N'utilise pas du tout le téléphone	0
Non réalisable	0
Gestion du budget	
Gère ses finances de façon autonome	1
Se débrouille pour les achats quotidiens, mais a besoin d'aides pour les opérations à la banque et les achats importants	1
Incapable de manipuler l'argent	0
Non réalisable	0
Transports	
Utilise les moyens de transport de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1
Organise ses déplacements en taxi	1
Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un	1
Déplacements limités en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0
Non réalisable	0

Figure 1 : échelle IADL permettant d’apprécier le degré d’autonomie du patient [5].

Depuis cette définition, le spectre des fonctions cognitives du sujet âgé s’étale du vieillissement cognitif dit « normal » (VCN), passant par le déficit cognitif subjectif (plainte cognitive patente, mais avec des tests cognitifs normaux), jusqu’au syndrome pré déméntiel ou trouble cognitif mineur selon la définition DSM V de 2015 (atteinte d’un ou de plusieurs tests neuropsychologiques), et la démence ou trouble cognitif majeur.

La méthodologie de recherche de ce travail s’est basée sur des mots-clés incluant les termes (MCI, démence, syndrome pré déméntiel) sur PubMed, Google Scholar, ResearchGate et le système national de documentation en ligne), durant la période allant de 1994 à 2024. Des articles ont été sélectionnés selon leur pertinence pour ce travail, leur apport en matière de critères diagnostiques et de risques de conversion en démence, essentiellement en maladie d’Alzheimer.

2. CAUSES RÉVERSIBLES DE MCI

Il est important, pour le clinicien, une fois le diagnostic de MCI évoqué d’évaluer ses causes potentiellement réversibles et curables. Il existe de nombreux facteurs traitables qui, lorsqu’ils sont présents, peuvent contribuer au MCI, voire en être la cause. Voir figure 2.

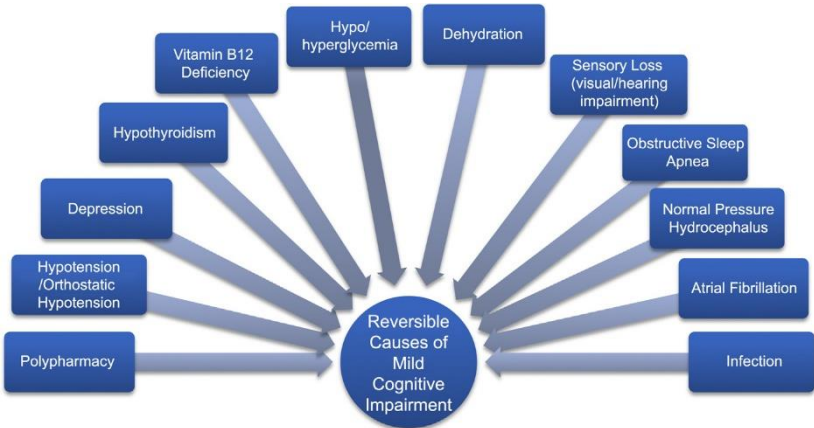


Figure 2. causes réversibles de MCI. [Sanford A. Clin Geriatr Med. 2017] [6].

Ces éléments sont souvent négligés ou sous-estimés, car certains d'entre eux peuvent être facilement résolus et donc peuvent améliorer la cognition considérablement. L'un des facteurs les plus importants est la poly médication. En effet, de nombreux médicaments d'usage courant peuvent influencer sur la mémoire tels que les opioïdes, les myorelaxants, les anxiolytiques, certains antiépileptiques, les antipsychotiques et les antidépresseurs [7,8]. Les traitements antihypertenseurs, en entraînant une hypotension, pourraient provoquer des troubles cognitifs en réduisant le débit sanguin cérébral [9]. La dépression est un autre facteur souvent négligé et fréquemment associé aux MCI. La cognition tend à s'améliorer lorsque la dépression est traitée. Par ailleurs, la dépression pourrait accélérer la conversion du MCI en démence [10,11]. Les troubles métaboliques (hypothyroïdie, hypo ou hyperglycémie, déshydratation et les déficits en vitamine B12) doivent être évalués et corrigés afin de contribuer à l'amélioration cognitive associée.

3. ÉPIDÉMIOLOGIE :

Les données sur les prévalences des MCI sont très disparates, fonction des différentes séries, des données démographiques et des critères diagnostiques utilisés dans chaque étude. Cette prévalence est estimée autour de 3 à 22% des personnes âgées de plus de 65 ans [12, 13]. Il existe des facteurs qui augmentent le risque de développer un MCI. Indépendamment de l'âge qui en est le principal facteur de risque, d'autres facteurs sont connus et avérés tels que le sexe masculin [14], l'allèle 4 de l'apolipoprotéine E [15], une histoire familiale de déclin cognitif et la présence de facteurs de risque vasculaires (hypertension artérielle, accidents vasculaires cérébraux, dyslipidémies, etc.) [16]. Différentes études se sont également intéressées au risque de conversion en maladie d'Alzheimer (MA) et aux chances de « retour » à un état normal. Il semblerait que des facteurs de risque dits « modifiables » comme les facteurs de risque vasculaires, joueraient un rôle dans cette conversion. Ceci plaide en la faveur de la nécessité d'un dépistage et d'une prise en charge précoces. Cet aspect évolutif particulier des MCI sera détaillé dans un chapitre à part dans ce manuscrit qui concernera l'évolution naturelle et le risque de conversion.

4. CARACTÉRISTIQUES DES MCI :

Les MCI se caractérisent par quatre paramètres (figure 3) : un déclin cognitif patent ; l'atteinte d'un ou de plusieurs domaines cognitifs ; ce déclin ne doit pas remplir les critères d'un syndrome démentiel (ou déclin cognitif majeur). Aucun retentissement sur l'autonomie ne doit être objective (score IADL = 1 ou 0).

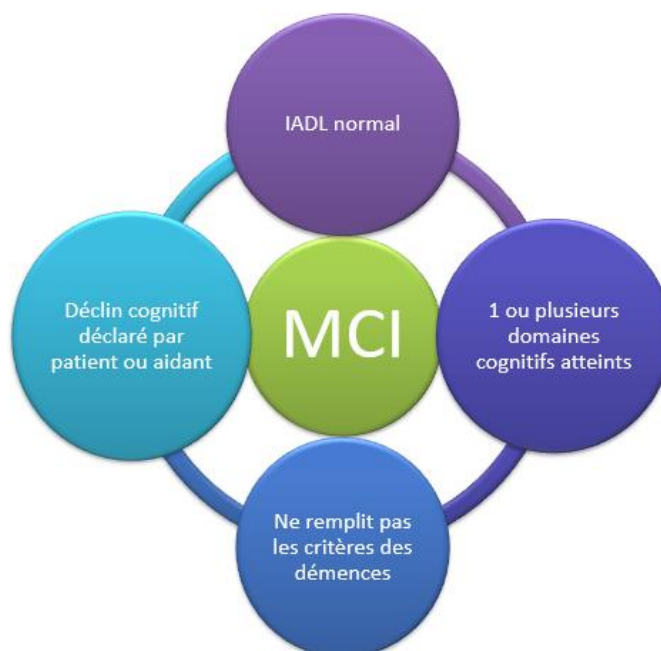


Figure 3. caractéristiques des MCI. [Kediha et coll, 2022] [17].

De ce fait, le MCI peut être classé en MCI à domaine unique (amnésique ou non amnésique) ; ou à domaines multiples (mémoire épisodique, et/ou fonctions visuo spatiales, et/ou fonctions exécutives). Ce dernier pouvant atteindre n'importe quel domaine cognitif, indépendamment de l'atteinte de la mémoire. La figure 4 illustre très bien les différentes formes cliniques de MCI, adaptées par Petersen en 2016 [18]. Il y propose également un pronostic évolutif soit vers une maladie dégénérative (MA), une maladie vasculaire (démence vasculaire, appelée également « vascular cognitive impairment » ou VCI), mais également vers une affection psychiatrique (la dépression) ; ceci en fonction de chaque forme clinique de MCI. De ce fait , Patersen revient sur sa définition première des MCI en 1999 et notamment sur le fait que le MCI ne peut être qu'amnésique, donnée complètement écartée actuellement.

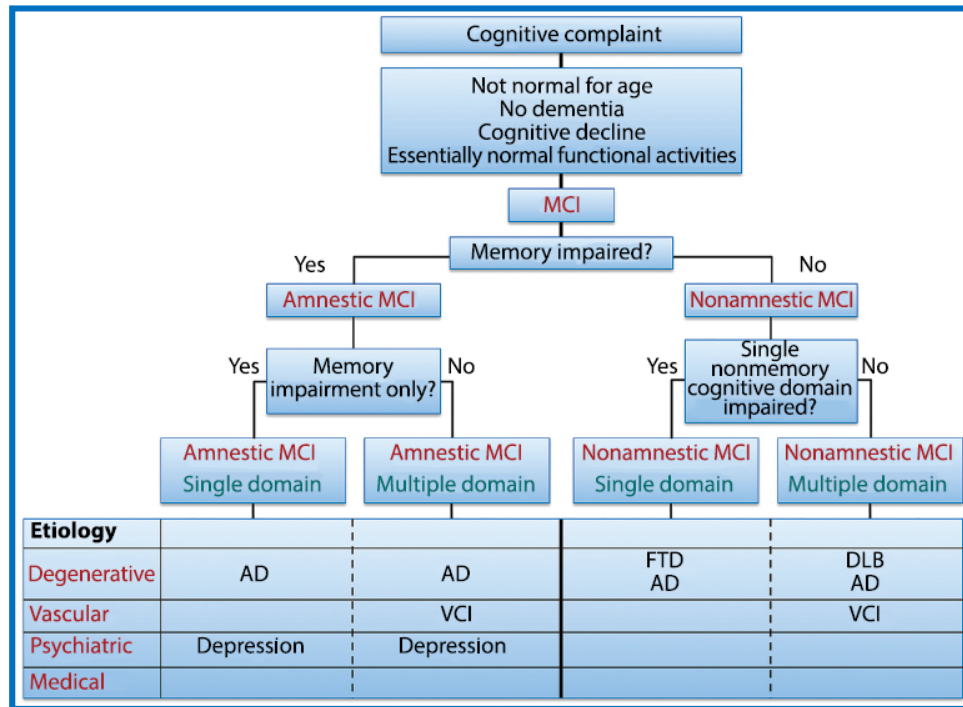


Figure 4. Formes cliniques des MCI, d'après Petersen et coll [18].

5. DIAGNOSTIC DES MCI :

Il est souvent plus difficile de diagnostiquer un MCI et de le différencier d'un déclin cognitif ou de « l'oubli » que l'on voit dans le vieillissement normal. En général, le diagnostic est évoqué lorsque le patient ou un aidant se plaignent que les troubles de la mémoire soient invalidants comme l'oubli d'événements, de conversations ou de dates importantes. Le clinicien procèdera alors à un interrogatoire minutieux (patient et entourage) ainsi qu'un screening complet objectif (tests neuropsychologiques) de toutes les fonctions cognitives. Néanmoins, de nombreux cliniciens plaident en faveur d'un dépistage plus large, voire universel chez tout patient âgé de plus de 70 ans [19]. Un bilan plus poussé recherchant les causes réversibles (discutées plus haut) doit être effectué. Il faudrait s'atteler à dépister une dépression latente, un syndrome d'apnée du sommeil, rechercher la notion de prises médicamenteuses susceptibles d'affecter la cognition, ainsi que le dosage de la vitamine B12 et de la TSH.

6. ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE :

De nombreux outils de dépistage des différents domaines cognitifs peuvent être utilisés en pratique. Nous les aborderons brièvement, car un chapitre dédié aux outils diagnostiques est rapporté dans ce numéro thématique. Le MMSE (Mini Mental State Exam) est un questionnaire en 30 points, qui s'administre rapidement (moins de 10 minutes), et est validé pour le dépistage d'un MCI et toute démence. Néanmoins, il n'évalue que globalement l'ensemble des fonctions cognitives. D'autres tests s'avèrent alors utiles afin d'affiner le screening neuro psychologique. Nous en citerons la BREF (Batterie Rapide d'Évaluation Frontale) pour les fonctions exécutives, l'Empan des chiffres (direct et indirect) pour l'attention et la mémoire de travail, la DSM 48 pour les fonctions visuo spatiales, le MOCA (Montréal Cognitive Assessment) est similaire au MMSE et ne prend également que 10 minutes de temps de

passation, mais il serait plus sensible que le MMSE dans la détection des MCI [20]. Il existe également des tests adaptés aux personnes analphabètes tel que le test des neuf images (TNI). Ces tests sont, de ce fait, très utiles dans la distinction d'un trouble de la mémoire d'un vieillissement dit normal, et notamment dans les cas où les déficits sont assez subtils.

7. BIOMARQUEURS BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DES MCI

Petersen en 2016 a proposé un algorithme sur l'évaluation du risque de conversion d'un MCI en MA (voir figure 5) [18]. Ce classement a établi un risque de conversion dit : incertain, intermédiaire ou élevé en se basant sur des données biologiques (les biomarqueurs : protéine AB42, Tau et phospho Tau), et radiologiques (IRM et/ou le PET scanner : tomographie par émission de Positons à la Fluorodeoxyglucose FDG-PET). La présence d'anomalies des deux types de biomarqueurs (biologique et radiologique) est à l'origine d'un risque élevé de conversion. L'anomalie d'un des deux est à risque intermédiaire, et leur normalité est classée à risque incertain.

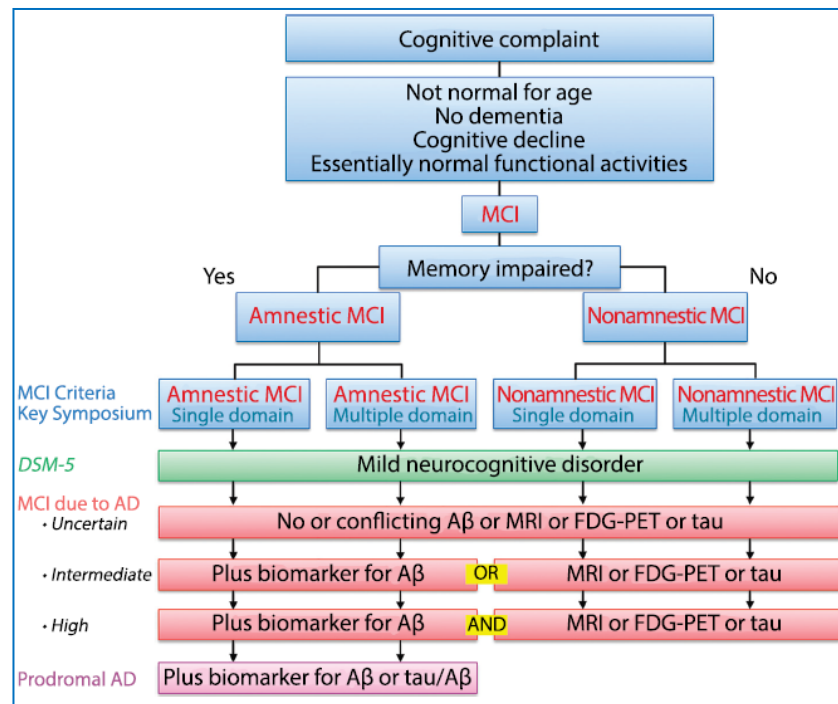


Figure 5. risque de conversion des MCI, d'après Petersen et coll [18].

L'imagerie permet, par ailleurs, d'exclure d'autres pathologies telles que les tumeurs cérébrales, l'hydrocéphalie à pression normale, les malformations vasculaires, et les AVC. Elle permet également d'éliminer des hypersignaux de la substance blanche en rapport avec des lésions ischémiques des petits vaisseaux (leuco encéphalopathie vasculaire), qui évoqueraient plutôt une cause vasculaire (VCI). Le PET Scanner, quant à lui, évalue l'hypométabolisme du glucose par certaines zones cérébrales (pariétales, frontales ou temporales), et qui est synonyme de neuro dégénérescence [21]. Le FDG-PET est, par ailleurs, plus sensible que l'IRM dans la détection d'une atteinte précoce type MCI [22], mais malheureusement, cette technique radiologique n'est pas disponible partout.

Concernant les biomarqueurs biologiques, dosés dans le LCR. Des taux bas de Protéine AB42 sont retrouvés classiquement dans la MA, et cela étant dû au dépôt de plaques amyloïdes dans le cerveau. Par contre, les taux de protéine Tau et phospho Tau sont élevés dans le LCR chez les patients Alzheimer, et sont classés comme des facteurs hautement prédictifs de la conversion des MCI en MA [23]. Ce risque de conversion peut également être corrélé au volume hippocampique à l'IRM, qui est considéré comme un autre indicateur de neurodégénérescence [24].

8. MCI STABLE VERSUS MCI INSTABLE

De nombreux auteurs se sont penchés sur la notion de détecter précocement les patients MCI dits « stables », et les patients dits « instables », donc à haut risque de conversion. Petersen en a donné un algorithme en 2016, que nous avons détaillé plus haut ; mais qu'en est-il des données de vie réelle et du suivi évolutif de ces patients au long cours. Un travail dans ce sens a été pratiqué au service Neurologie du CHU Mustapha Bacha d'Alger [17], dans lequel 40 patients MCI ont été suivis durant 5 ans, et chez lesquels nous avons testé leurs fonctions cognitives tous les six mois durant cette période. Six patients ont bénéficié d'un dosage des biomarqueurs dans le LCR. Les principaux résultats portaient sur le fait que les patients diagnostiqués avec MCI stable ont évolué vers un VCN dans 39% des cas, alors que tous les MCI instables de la série ont évolué vers une MA. Les facteurs prédictifs identifiés étaient un score MMSE plus bas lors de la 1^{re} consultation, une atteinte précoce des fonctions exécutives, un score IADL significativement supérieur lors de la 1^{re} consultation et la présence d'une atrophie hippocampique. Une série Suédoise [25] portant sur 349 patients MCI, suivis initialement sur 6 ans, a retrouvé 193 patients (55.3%) qui ont basculé vers un statut « absence d'atteinte cognitive », 42% sont restés stables (VCN) et seulement 18 patients se sont convertis en MA. Les patients restés stables (67 patients) ont été suivis encore sur six autres années et aucun d'entre eux ne s'est converti en ME. De ce fait, le diagnostic de MCI ne signifie pas obligatoirement une conversion en MA. Ces résultats, de vie réelle, sont donc rassurants et peuvent aider à évoquer ce diagnostic avec plus de sérénité qu'avant.

9. TRAITEMENT DES MCI

Il est clair que le traitement des formes secondaires à une autre affection (dépression, hypothyroïdie, apnées du sommeil, hypotension et causes médicamenteuses) permettra potentiellement une réversion du statut MCI vers un statut de cognition normale. Par ailleurs, la prise en charge des facteurs de risque vasculaires tels l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'arythmie par fibrillation auriculaire, le diabète et le tabagisme ; reste essentielle et pourrait grandement ralentir, voire stopper la progression d'un MCI [26].

Actuellement, aucun traitement médicamenteux n'a été approuvé pour le traitement des MCI. La prise en charge est axée essentiellement sur le régime alimentaire, l'exercice physique et la stimulation cognitive. De nombreux essais ont été menés avec les inhibiteurs de la Cholinestérase (Donépézil, Rivastigmine et Galantamine), vu que ces molécules sont approuvées dans le traitement des formes légères à modérées de MA. Malheureusement, les principaux essais étaient négatifs et n'ont pas démontré d'effet clair sur un éventuel retard d'apparition de démence [27,28]. Une étude américaine récente [29] a évalué les effets potentiels du Donépézil sur les MCI, en fonction des différents sous-types d'imagerie par IRM. En effet, quatre modèles IRM distincts ont été évalués : l'aspect typique d'une MA avec atrophie hippocampique d'emblée et une atrophie marquée des différents lobes ; l'aspect avec atteinte limbique prédominante ; l'aspect avec atrophies lobaires, mais avec épargne hippocampique ; et l'aspect avec atrophie minimale .

Il s'avère, après 24 semaines de suivi, que les patients présentant les deux derniers sous-types (3 et 4) sont ceux qui répondent au mieux au Donépézil avec un effet net sur le délai d'apparition de la MA. Cette étude a également démontré que la prise en compte de la biologie sous-jacente (biomarqueurs de la MA) est importante afin d'optimiser un traitement et une prise en charge, devenus de plus en plus personnalisés. Il s'agit d'une nouvelle étape vers la médecine de précision dans les affections neuro dégénératives, telles que la MA.

À noter que de nombreuses études se basant sur de nombreuses vitamines, antioxydants et suppléments alimentaires, sont tout aussi décevantes. La vitamine E [30], la vitamine C [31], la vitamine B12 [32], le Ginkgo Biloba [33] et les associations de vitamines [34] n'ont démontré aucun bénéfice sur la cognition, ou sur le délai d'apparition de la MA, et cela, même en présence d'un déficit vitaminique objectivé par son dosage. Néanmoins, leur prescription reste très large en pratique quotidienne, indication dans un but de confort de vie et parfois, à visée adjuvante.

La Citicoline a également été étudiée dans une revue systématique Italienne avec méta-analyse récente [35]. En effet, les patients MCI traités par Citicoline ont amélioré significativement le score MMSE (en moyenne de 2,4 points). Ceci ayant été retrouvé dans une étude de cette méta-analyse [36] et nécessiterait d'autres séries afin de conforter cet effet, à plus grande échelle.

De nombreux essais cliniques sont, par ailleurs, en cours. Ils se basent sur des anticorps monoclonaux anti-amyloïdes, qui agiraient en amont de la « cascade amyloïde », physiopathologique de la MA [37]. La plupart sont en phase 3, mais les résultats de l'immunothérapie anti Tau semble déjà décevants.

Certaines modifications des habitudes de vie ont également démontré un effet prometteur sur le ralentissement de la progression et la conversion d'un MCI. Nous en citons le « régime méditerranéen » fait d'aliments d'origine végétale tels les légumineuses, les céréales, le vin rouge, le poisson et les graisses monoinsaturées [38], qui ralentit le déclin des troubles cognitifs. L'exercice physique protège également contre le déclin cognitif, avec une réduction du risque d'au moins le tiers chez les personnes physiquement actives

[39]. Par ailleurs, une stimulation mentale et une activité intellectuelle (mots croisés, puzzle...) protègent également contre la progression d'un MCI [40]. La stimulation cognitive peut également concerner la population MCI. Il s'agit d'une thérapie de groupe le plus souvent, faisant participer les personnes atteintes, tout en leur offrant une socialisation. Cette thérapie améliore cognition et qualité de vie des patients [41].

En conclusion, le MCI semble se placer dans un continuum entre cognition normale et démence. Il a été récemment démontré que ce n'était plus un précurseur obligatoire de MA, ce résultat en fait un potentiel réconfort aux patients nouvellement diagnostiqués. Le diagnostic devant être le plus précoce possible afin d'envisager une prise en charge personnalisée et optimale, fonction des données cliniques, radiologiques, biologiques et neuropsychologiques.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This research received no external funding.

REFERENCES

1. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*. 1991;41(7):1006–9. doi:10.1212/wnl.41.7.1006
2. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303–8. doi:10.1001/archneur.56.3.303
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1994.
4. Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM. Cognitive impairment in the nondemented elderly: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol*. 1995;52(6):612–9. doi:10.1001/archneur.1995.00540300086018
5. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179–86. PMID:5349366
6. Sanford AM. Mild cognitive impairment. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(3):325–37. doi:10.1016/j.cger.2017.02.005
7. Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225–33. doi:10.2147/CIA.S5358
8. Morley JE. Anticholinergic medications and cognition. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(8):543–3.e1. doi:10.1016/j.jamda.2011.07.008
9. Elmståhl S, Widerström E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skåne. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1993–2002. doi:10.2147/CIA.S72316
10. Johnson LA, Hall JR, O'Bryant SE. A depressive endophenotype of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013;8(7):e68848. doi:10.1371/journal.pone.0068848
11. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol*. 2004;61(8):1290–3. doi:10.1001/archneur.61.8.1290
12. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2010;75:889–97. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f11d85
13. Hänninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(3):148–54. doi:10.1034/j.1600-0404.2002.10603.x
14. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men. *Neurology*. 2012;78(5):342–51. doi:10.1212/WNL.0b013e3182452862
15. Caselli RJ, Dueck AC, Osborne D, et al. Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE ε4 effect. *N Engl J Med*. 2009;361:255–63. doi:10.1056/NEJMoa0809437
16. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, et al. Metabolic syndrome and the risk of mild cognitive impairment and progression to dementia: follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study cohort. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):456–63. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0002
17. Kediha MI, Belarbi S, Mostefaoui F, Ali Pacha L. Mild cognitive impairment: profil évolutif de 40 patients. *Alger J Health Sci*. 2023;4(2):81–90.
18. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2 Dementia):404–18. doi:10.1212/CON.0000000000000313
19. Morley JE, Morris JC, Berg-Weger M, et al. Brain health: the importance of recognizing cognitive impairment: an IAGG consensus conference. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(9):731–9. doi:10.1016/j.jamda.2015.06.017
20. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
21. Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. FDG-PET, SPECT, and MRI for prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in patients with MCI: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):404–10. doi:10.3174/ajnr.A1350
22. Karow DS, McEvoy LK, Fennema-Notestine C, et al. Relative capability of MR imaging and FDG PET to depict changes associated with prodromal and early Alzheimer disease. *Radiology*. 2010;256(3):932–42. doi:10.1148/radiol.10091462

23. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with MCI: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):228–34. doi:10.1016/S1474-4422(06)70355-6
24. Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid and MRI atrophy both predict time-to-progression from MCI to Alzheimer's disease. *Brain*. 2010;133(11):3336–48. doi:10.1093/brain/awq277
25. Overton M, Pihlsgård M, Elmståhl S. Diagnostic stability of mild cognitive impairment, and predictors of reversion to normal cognitive functioning. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;48(5–6):317–29. doi:10.1159/000506255
26. Ganguli M, Fu B, Snitz BE, et al. MCI: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology*. 2013;80(23):2112–20. doi:10.1212/WNL.0b013e318295d6e1
27. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N. Cholinesterase inhibitors in MCI: a systematic review of randomized trials. *PLoS Med*. 2007;4(11):e338. doi:10.1371/journal.pmed.0040338
28. Cooper C, Li R, Lyketsos C, et al. A systematic review of treatments for mild cognitive impairment. *Br J Psychiatry*. 2013;203(3):255–64. doi:10.1192/bjp.bp.112.113159
29. Diaz-Galvan P, Lorenzon G, Mohanty R, et al. Differential response to donepezil in MRI subtypes of MCI. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):117. doi:10.1186/s13195-023-01253-2
30. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2379–88. doi:10.1056/NEJMoa050151
31. Naeini AM, Elmadfa I, Djazayeri A, et al. The effect of vitamins E and C on cognitive performance of elderly with MCI in Isfahan: a double-blind, randomized trial. *Eur J Nutr*. 2014;53(5):1255–62. doi:10.1007/s00394-013-0609-0
32. Li MM, Yu JT, Wang HF, et al. Efficacy of B vitamins on MCI and Alzheimer's: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(9):844–52. doi:10.2174/1567205011666140716122130
33. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302(24):2663–70. doi:10.1001/jama.2009.1913
34. Krause D, Roupas P. Effect of vitamin intake on cognitive decline in older adults: evaluation of the evidence. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(7):745–53. doi:10.1007/s12603-015-0475-5
35. Bonvicini M, Travaglini S, Lelli D, et al. Is Citicoline effective in preventing and slowing dementia? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(2):386. doi:10.3390/nu15020386
36. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131–7. doi:10.2147/CIA.S38880
37. Delrieu J, Bateman RJ, Touchon J, et al. The future of AD clinical trials with anti-amyloid therapies: a CTAD Task Force report. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(3):393–9. doi:10.14283/jpad.2022.48
38. Solfrizzi V, Panza F. Mediterranean diet and cognitive decline: a lesson from the whole-diet approach. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):283–6. doi:10.3233/JAD-131029
39. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011;269(1):107–17. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x
40. Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, et al. Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. *Neurology*. 2009;73(5):356–61. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b04ae3
41. Aguirre E, Woods RT, Spector A, et al. Cognitive stimulation for dementia: a systematic review of effectiveness from randomized controlled trials. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):253–62. doi:10.1016/j.arr.2012.07.001