

## **ABBREVIAZIONI**

A $\beta$ 42: Amiloide beta 42  
AACD: Age-Associated Cognitive Decline  
AAMI: Age-Associated Memory Impairment  
AD: Alzheimer's Disease  
ADL: Activities of Daily Living  
aMCI: amnesic MCI  
CDT: Clock Drawing Test  
CIND: Cognitive Impairment no Dementia  
CPMR: Coloured Progressive Matrices  
DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
FTD: Frontotemporal Dementia  
HIMH: National Institute of Mental Health  
IADL: Instrumental Activities of Daily Living  
ICD-10: International Classification of Disease  
MCI: Mild Cognitive Impairment  
mdMCI: multidomain MCI  
MMSE: Mini Mental State Examination  
NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders Association  
PAL: Paired Associated Learning  
PET: Positron Emission Tomography  
Ptau: proteina Tau fosforilata in posizione 181  
OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità  
sdMCI: single domain MCI no amnesia  
SRT: Story Recall Test  
Tau: proteina Tau totale  
VaD: Vascular Dementia

# ***INDICE***

<b>RIASSUNTO</b> .....	4
<b>INTRODUZIONE</b> .....	7
<b>SCOPO DELLA RICERCA</b> .....	28
<b>POPOLAZIONE E METODI</b> .....	30
<b>RISULTATI</b> .....	32
<b>DISCUSSIONE</b> .....	39
<b>RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI</b> .....	43
<b>APPENDICE 1</b> .....	49
<b>APPENDICE 2</b> .....	50
<b>APPENDICE 3</b> .....	52
<b>APPENDICE 4</b> .....	54
<b>APPENDICE 5</b> .....	55
<b>APPENDICE 6</b> .....	56
<b>APPENDICE 7</b> .....	57
<b>APPENDICE 8</b> .....	57
<b>APPENDICE 9</b> .....	58

**APPENDICE 10**.....58

## ***RIASSUNTO***

Sin dalla fine degli anni cinquanta è nata l'esigenza di definire la categoria di soggetti che presentano un deficit cognitivo che va al di là del fisiologico decadimento età-dipendente ma per il quale, vista la lieve entità del deficit e la sua invariabilità nel tempo, non si è certi di essere di fronte ad un processo dementigeno. La diagnosi clinica di demenza presuppone, infatti, un tipo di evoluzione che progredisce da un precedente stato di normalità, attraverso una fase di compromissione cognitiva lieve, fino ad uno stato di franca demenza. È stata ipotizzata, cioè, l'esistenza di un *continuum* cognitivo che va dall'invecchiamento normale alla demenza passando per una fase di compromissione lieve.

Il concetto di 'Mild Cognitive Impairment' (MCI) è stato introdotto proprio per definire questa fase di transizione tra l'invecchiamento normale e la demenza. Si riferisce, infatti, ad una popolazione di soggetti non compromessi nel loro funzionamento quotidiano ma che manifestano un disturbo cognitivo subclinico ed isolato.

E' noto che i soggetti con MCI hanno una probabilità superiore, rispetto ai soggetti sani, di sviluppare la demenza di Alzheimer (AD) e che la probabilità di conversione aumenta col passare del tempo. Tuttavia, non tutti i soggetti con MCI presentano un'involuzione peggiorativa. Nell'ambito dei soggetti che possono rientrare in questa condizione dovrebbero essere, infatti, distinti i soggetti dementi in fase prodromica ('converters') dai soggetti normali che lamentano deficit di memoria, ma che non evolveranno mai verso quadri di demenza conclamata ('non-converters').

Alla luce di queste ed altre recenti evidenze, Dubois et al (2007) hanno proposto nuovi criteri diagnostici per l'AD che prevedono l'utilizzo di marcatori biologici, tra cui i livelli liquorali di A $\beta$ 42, Tau e Ptau, considerati altamente sensibili e specifici nel predire la progressione dei soggetti con MCI ad AD.

Da un punto di vista neuropsicologico, sembra che i domini cognitivi più predittivi della conversione degli MCI in AD siano la memoria episodica e le funzioni esecutive. Questa ricerca ha l'obiettivo di identificare marcatori cognitivi che possano predire lo sviluppo di demenza in soggetti con MCI. Per raggiungere questo scopo, sono stati reclutati 40 soggetti diagnosticati clinicamente come MCI. Tali soggetti sono stati sottoposti a puntura lombare per la determinazione dei biomarcatori liquorali A $\beta$ 42, Tau e Ptau, che ha permesso di evidenziare i soggetti nei quali era in corso un processo neurodegenerativo (indipendentemente dalla sintomatologia clinica). I soggetti sono stati sottoposti a diverse prove testistiche, tra le quali 4 sono state prese in considerazione come possibili marcatori:

- Coloured Progressive Matrices (CPMR)
- Clock Drawing Test (CDT)
- Paired Associated Learning (PAL)
- Story Recall Test (SRT).

I soggetti sono stati poi monitorati nel tempo dal punto di vista clinico e neuropsicologico, con un follow-up ogni 6-8 mesi per 3 anni. Alla fine di questo periodo il gruppo è stato diviso in 2 sottogruppi: 'converters' (soggetti che hanno manifestato decadimento) e 'non converters' (soggetti stabili senza demenza

conclamata). E' stata effettuata una analisi statistica dei test somministrati al momento della diagnosi di MCI al fine di identificare quale test neuropsicologico fosse stato in grado di predire la conversione da MCI ad AD.

I risultati mostrano come due prove siano più sensibili rispetto alle altre nell'individuare quei soggetti che manifesteranno decadimento cognitivo: il CDT per le funzioni esecutive e il SRT per la memoria episodica anterograda. Anche il MMSE sembra essere utile nel distinguere le due sottopopolazioni.

Non è stata osservata, infine, alcuna correlazione tra marcatori cognitivi e liquorali, a dimostrazione del fatto che le alterazioni biologiche liquorali appaiono precocemente ed indipendentemente dal profilo cognitivo del singolo soggetto.

# ***INTRODUZIONE***

## *Invecchiamento normale*

E' noto che con il progredire dell'età le capacità cognitive subiscono un progressivo deterioramento, e che i domini più colpiti siano principalmente la memoria e la concentrazione (Baroni, 2003).

E' importante essere a conoscenza del quadro neuropsicologico tipico dell'invecchiamento normale per poter inquadrare un'eventuale situazione clinicamente significativa.

Nell'invecchiamento normale sono compromesse quelle abilità legate alle funzioni definite "fluide", come il consolidamento mnesico di nuove informazioni, i tempi di reazione in risposta a degli stimoli, la capacità di risolvere problemi complessi (che richiedano l'uso di più attività in parallelo) o l'apprendimento di nuove strategie.

Da una rassegna di ricerche sperimentali che hanno preso in esame le funzionalità mnestiche degli anziani (Ratti e Amoretti, 1991), sono state individuate delle variabili comuni che ne influenzano le prestazioni interferendo con le abilità mnestiche: un rallentamento della velocità della prestazione (più evidente in compiti complessi e a livello centrale), una preservata efficienza della memoria sensoriale, un calo più evidente nelle prove di rievocazione rispetto a quelle di riconoscimento, una difficoltà nell'uso spontaneo di strategie e nell'elaborazione profonda degli item da memorizzare (dovuta ad un deficit di accesso alla memoria semantica), oltre ad una maggiore

conservazione dei “processi automatici” rispetto a quelli “controllati” (differenza dovuta al minor coinvolgimento attentivo nei primi).

Col passare dell'età si presenta una leggera diminuzione della percezione di informazioni di tipo sensoriale (Craik, Jennings, 1992; Craik et al 1995) e si osserva, poi, un calo notevole nel mantenere delle informazioni che devono essere riorganizzate o rese disponibili successivamente, quelle, cioè, utilizzate dalla memoria di lavoro (Babcock et al, 1990). E' necessario specificare che i processi implicati nella memoria di lavoro interessano oltre alle capacità mnestiche, anche l'attività del sistema esecutivo centrale, e che il deficit può essere a carico di una o più componenti. L'aumento della complessità del compito, inoltre, impone la richiesta di maggiori risorse cognitive e ciò può essere penalizzante per gli anziani (Salthouse, 1991). La memoria a breve termine, quindi, subisce un declino correlato all'età nei compiti in cui siano richieste una rielaborazione o riorganizzazione attiva del materiale proposto, diminuisce, cioè, l'efficienza della memoria di lavoro. A questo proposito è importante sottolineare le problematiche relative alla codifica del materiale da apprendere; ad esempio, nello studio di Stuart-Hamilton et al (2000) è emerso che gli anziani abbiano una notevole difficoltà nell'uso di strategie (ad esempio di categorizzazione degli stimoli) sia nella fase di codifica che in quella di recupero. Il recupero del materiale immagazzinato ha una differente risposta in base al compito di richiamo: la differenza maggiore con gli adulti riguarda i compiti di richiamo piuttosto che di riconoscimento, ciò implicherebbe una perdita di informazioni a livello del recupero piuttosto che a livello di codifica.



Ad essere maggiormente danneggiata è la memoria utilizzata nella vita quotidiana, che riguarda avvenimenti relativamente recenti (memoria episodica). Il danno è chiaramente più evidente nei compiti di rievocazione, piuttosto che nei compiti di riconoscimento (distinguere un elemento appreso da altri elementi nuovi).

Relativamente preservate sono, come già accennato, le abilità “cristallizzate” cioè apprese e organizzate in passato. Di solito, le componenti mnestiche più preservate sono quella retrograda (eventi remoti appresi nel passato), quella semantica (conoscenze acquisite indipendentemente dal tempo e dal luogo - ad esempio, il vocabolario) e quella autobiografica (ricordi personali e pubblici, legati ad una personale esperienza).

Il ricordo di eventi personali e storici introduce un interessante aspetto da tenere in considerazione: gli anziani spesso affermano con certezza di ricordare fatti accaduti nel passato ad esempio, nella propria infanzia, ma di non ricordare avvenimenti recenti. Questa affermazione non è facilmente sostenibile perché nel ricordo di eventi autobiografici subentrano diversi fattori emotivi, quantitativi (numero di volte che il ricordo è stato esplicito e rielaborato) e qualitativi (valenza che l'evento ha avuto sul soggetto). I fattori che subentrano nel determinare i fallimenti relativi alla memoria remota sono stati definiti da Schacter (1999) come sette “peccati” che possono rappresentare anche un sistema di adattamento che permette all'individuo di diminuire la quantità di informazioni da immagazzinare per poi riutilizzare. Tali fattori sono: la difficoltà di accesso alla memoria episodica e gli eventi accaduti molto tempo prima rispetto alla perdita di informazioni, l'assenza di elaborazione e la conseguente incapacità di richiamare l'evento, il blocco di accesso al materiale memorizzato, l'errore

di attribuzione di un evento in relazione al tempo, al luogo o alla situazione in cui è avvenuto, la tendenza a trasformare informazioni fornite da altri in ricordi propri, l'influenza delle conoscenze attuali e delle convinzioni sul ricordo, la persistenza nel ricordare ciò che in realtà il soggetto vorrebbe dimenticare. E' importante tenere in considerazione, come già detto, che questi fattori svolgono un'importante funzione per l'anziano a causa dello stretto rapporto tra tempo trascorso dall'evento e quantità di informazioni acquisite, per la rilevanza che la conoscenza dei meccanismi di memoria può avere nell'anziano, e soprattutto per l'influenza che tale consapevolezza può esercitare sulle attitudini dell'anziano rispetto alla propria memoria.

La memoria prospettica è l'abilità mnestica utilizzata per il ricordo di eventi che devono essere attuati nel futuro. L'aspetto centrale di questa funzione è che l'individuo non deve ricordare soltanto l'evento in sé, ma anche quando tale evento deve essere messo in pratica. Gli anziani presentano un decremento delle capacità di memoria prospettica in quei compiti in cui il tempo funge da variabile determinate (Craik et al., 1995) e in quelli in cui sono richieste risorse cognitive notevoli (Einstein et al., 1992), ma l'uso di ausili esterni come annotazioni o promemoria può alleggerire eventuali difficoltà.

### *Mild Cognitive Impairment (MCI)*

Da più di vent'anni è maturato l'interesse verso quei disturbi considerati 'lievi' ma che in alcuni casi, risultano predittivi di un futuro e conclamato quadro di deterioramento cognitivo.

Nel corso degli anni diversi autori hanno cercato di definire questo 'stato'. Già Kral nel 1992 utilizzava il concetto di 'smemorata benigna'. Nel 1986, poi, il gruppo NIMH (National Institute of Mental Health) ha proposto il termine 'age-associated memory impairment (AAMI)', concetto che distingue il normale invecchiamento da un disturbo di memoria associato all'età (Crook et al, 1986). Più recentemente l'"age-associated cognitive decline (AACD)" è stato proposto dall'"International Psychogeriatric Association" per indicare deficit coinvolgenti multipli domini cognitivi (Levy, 1994). Il 'Canadian Study of Health and Aging' ha coniato il termine 'decadimento cognitivo non configurante demenza' (CIND) per caratterizzare un funzionamento cognitivo intermedio non abbastanza significativo (Graham et al, 1997).

Attualmente il termine più condiviso ed utilizzato è quello coniato Petersen nel 1999: 'Mild Cognitive Impairment' (MCI). Il termine MCI indica uno stato precoce di deterioramento cognitivo interposto tra i cambiamenti cognitivi tipici di un invecchiamento sano e quello che può essere considerato uno stato iniziale di demenza.

(Fig 1)

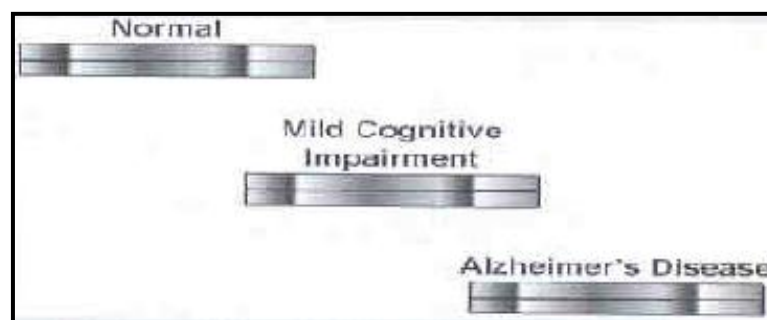


Figura 1: Continuum cognitivo che mostra la sovrapposizione tra il normale invecchiamento, 'mild cognitive impairment' e la demenza di Alzheimer.

In un sottogruppo di persone destinate a convertire in AD c'è un declino delle funzioni cognitive che può apparire subdolo nella fase iniziale.

La distinzione tra invecchiamento normale ed MCI può essere, a volte, problematica e la conversione tra MCI e la fase iniziale di AD può essere non sempre lineare.

Ci sono dei criteri clinici che ci permettono di distinguere un invecchiamento normale da un profilo MCI o AD attraverso l'utilizzo di parametri neuropsicologici, biologici e neuroradiologici. La combinazione di questi elementi è necessaria per un'accurata diagnosi clinica.

Sebbene non ci sia un consenso univoco nella definizione dell'MCI si ritiene in modo quasi unanime che questo stato aumenti il rischio di conversione in demenza in modo più significativo rispetto alla popolazione normale (Petersen et al, 2003). Un soggetto con MCI tipicamente manifesta dei problemi di memoria che lasciano intatti i restanti domini cognitivi; più recentemente si è esteso lo stesso criterio ad altre funzioni cognitive oltre la memoria. Da diverse ricerche presso il 'Mayo Alzheimer's Disease Research Centre' è nato un omonimo metodo per definire questa entità clinica che prevede i seguenti criteri: i) problemi di memoria confermati possibilmente da un familiare, ii) problemi di memoria obiettivati, iii) funzioni cognitive globalmente preservate, iv) preservata autonomia nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, v) assenza di demenza (Petersen et al, 1999). Usando questi criteri, in alcuni studi, si è potuto registrare un peggioramento del quadro cognitivo in circa 12% di casi l'anno (Petersen et al., 2003); in un monitoraggio di 6 anni, circa l'80% di questi casi è poi convertito in demenza. Nel momento in cui si sono valutati i soggetti con MCI,

questi erano in una fase intermedia tra un invecchiamento normale e la fase lieve del decadimento cognitivo. Il gruppo di Mayo ha, inoltre, individuato delle variabili che permettono di predire la rapida progressione in demenza: l'allele 4 delle lipoproteine è quello più evidente (Petersen et al, 1995). Inoltre, l'esito in compiti di memoria e alcuni parametri di neuroimmagine (come la riduzione del volume dell'ippocampo) sono indici altrettanto affidabili (Jack, 2003; Killiany et al 2000).

Tierney e colleghi hanno condotto uno studio simile nel 1996; anche questo gruppo è stato seguito per due anni: 29 persone sono convertite in AD e 94 sono rimaste stabili. Hanno rilevato che i test di memoria episodica con compiti di rievocazione sono i migliori predittori della progressione, e che lo stato dell'apolipoproteina E4 è un indicatore attendibile solo se combinato con i test di memoria.

Lo studio francese PAQUID ha anche seguito longitudinalmente una coorte di 1265 soggetti (Larrieu et al., 2002).; il gruppo di MCI può progredire in AD, ma può anche mantenere un quadro stabile per diverso tempo. Questi ricercatori hanno utilizzato un test neuropsicologico di memoria non verbale per valutare il deficit mnesico. Hanno osservato che il 40% dei soggetti rimanevano stabili, evidenziando come quello degli MCI sia un gruppo eterogeneo. Comunque, hanno utilizzato un singolo test di memoria non-verbale che può aver contribuito a rendere questo campione poco stabile.

#### *Neuropsicologia del Mild Cognitive Impairment*

E' evidente che esistano diverse tipologie di MCI (Petersen et al., 2001; 2003); molte ricerche sono focalizzate sull'aMCI ma sono state individuate altre categorie. Un

secondo gruppo è quello multidominio che include vari deficit cognitivi come quelli a carico di linguaggio, attenzione, funzioni esecutive e visuo-spaziali con o senza coinvolgimento di memoria. L'ultima tipologia è sdMCI, in cui i soggetti hanno un deficit cognitivo coinvolgente un dominio diverso dalla memoria. Questi ultimi soggetti hanno un esito clinico differente rispetto a quelli con deficit mnesico. E' importante sottolineare che tutti questi sottotipi di MCI abbiano un minimo impatto funzionale nella vita quotidiana e non incontrino i criteri per demenza. Inoltre, ci possono essere diverse eziologie per ogni sottotipo [Tabella 1].

CLASSIFICAZIONE CLINICA	EZIOLOGIA			
	DEGENERATIVA	VASCOLARE	PSICHIATRICA	TRAUMA
MCI AMNESICO [a-MCI]	AD		DEPRESSIONE	
MCI MULTIPLO DOMINIO CON AMNESIA [md-MCI-a]	AD	VaD	DEPRESSIONE	
MCI MULTIPLO DOMINIO SENZA AMNESIA [md-MCI- na]	DLB	VaD		
MCI SINGOLO DOMINIO SENZA AMNESIA [sd-MCI-na]	FTD DLB			

Tabella 1: Classificazione dei sottotipi clinici dell'MCI con la presunta eziologia.

Presumibilmente il sottotipo aMCI sottende un'eziologia degenerativa che probabilmente è rappresentata da una forma prodromica di AD. Ciò, però, non esclude che un mdMCI possa avere una progressione in AD (Petersen et al 2004). Gli altri sottotipi che enfatizzano delle difettualità in altri domini cognitivi, ad esempio nelle

funzioni esecutive o visuo-spaziali, possono avere una più alta conversione in demenze di tipo diverso da AD (Boeve et al 2004).

I criteri diagnostici per l'MCI amnesico sono i seguenti: i) difficoltà mnestiche confermate da un familiare, ii) obiettivo deficit di memoria associato all'età, iii) restanti funzioni cognitive generalmente preservate, iv) assenza di impatto ecologico, v) assenza di conclamata demenza.

Il percorso diagnostico più corretto, per riportare un esempio concreto, è il seguente: se sono presenti deficit coinvolgenti diverse funzioni cognitive che limitano la funzionalità nella vita quotidiana e si ha un punteggio al MMSE di 20 su 30, allora si tratta di un quadro di demenza. Se, invece, un soggetto ha un MMSE di 29, non mostrando un impatto ecologico allora probabilmente si tratterà di una persona con assenza di demenza (Petersen, 2004).

Soggetti con aMCI hanno una più alta probabilità rispetto a quelli non amnesici di progredire in AD. La percentuale di progressione dei primi, infatti, è del 48,7% in 2 anni e mezzo, che corrisponde ad una conversione annuale del circa 19% (Fleischer et al., 2007) [Figura 2].

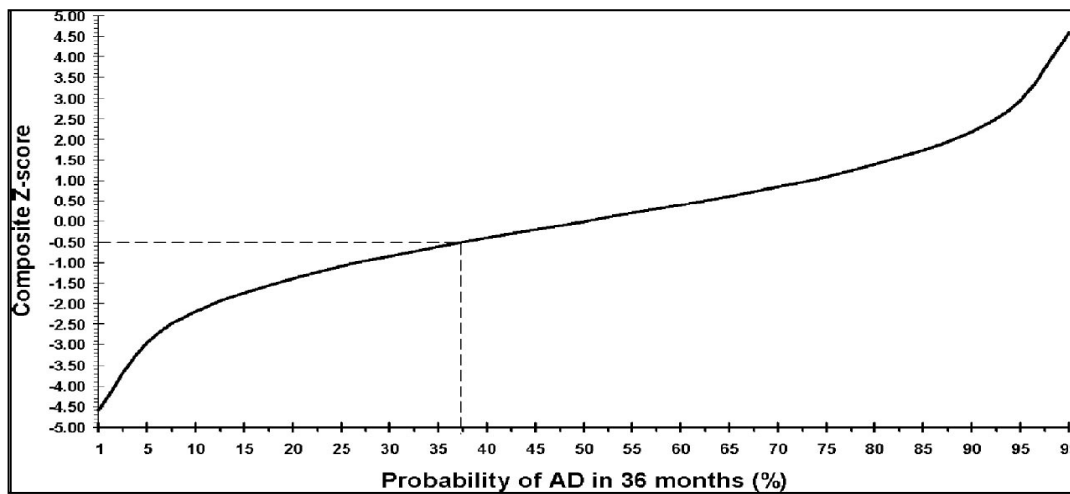


Figura 2: Grafico rappresentante la formula logaritmica della probabilità di conversione dei soggetti a-MCI in AD in un periodo di 36 mesi. Sull'asse Y andrebbero inserito il punteggio Z individuale per calcolare la corretta probabilità corrispondente all'asse X.

La progressione da aMCI ad AD può essere predetta dalla combinazione di diversi fattori genetici e neuropsicologici. Attualmente l'allele ApoE rappresenta il fattore di rischio genetico più predittivo rispetto alla storia familiare, l'età, il sesso o l'educazione. I marcatori cognitivi significativamente più sensibili nel predire la conversione sono la memoria episodica e le funzioni esecutive (Artero et al 2003; Aggarwal et al., 2005; Tierney et al., 2005). Nonostante i deficit di memoria episodica siano predominanti, appaiono altrettanto dimostrativi della progressione quelli coinvolgenti la pianificazione, l'organizzazione e l'inibizione (Bennett et al., 2002; Rapp et al., 2005). I deficit appena menzionati, quindi, sembrano essere degli indici predittivi della conversione in AD (Badie S. et al., 2006).

Evidenze suggeriscono che in soggetti MCI il deficit di memoria episodica sia associato ad un danno coinvolgente le strutture del lobo mediale temporale (ippocampo, paraippocampo, corteccia entorinale e corteccia peririnale). Queste aree, come è noto,



sono dedite alla formazione di ‘nuove memorie’. Tuttavia, è possibile identificare e quantificare i deficit anche in uno stadio considerato preclinico attraverso misure neuropsicologiche. Deficit in compiti di memoria episodica, infatti, sono in grado di discriminare pazienti con AD da soggetti sani, e soggetti pre-AD da pazienti AD. Questi suggerimenti sono supportati da studi strutturali in pazienti con AD che mostrano l’atrofia dell’ippocampo ed una disfunzione della stessa area in soggetti MCI (Collie et al, 2000).

### *Demenza di Alzheimer*

L’allungamento della vita media, il rapido progredire delle scoperte scientifiche, lo stato di benessere di cui gode il nostro paese permettono di raggiungere la “terza età”. Col passare degli anni, però, il benessere e l’equilibrio psico-fisico della persona diventano sempre più labili, così come le capacità cognitive. Tutto ciò determina un aumento delle patologie definite ‘degenerative’ o più comunemente chiamate ‘demenze’, in cui si ha un deterioramento progressivo del tessuto cerebrale con conseguenti deficit cognitivi e disturbi del comportamento; alcune sono di ampia diffusione, altre invece piuttosto rare. La definizione che meglio connota queste malattie è quella di ‘declino cognitivo globale’: uno stato acquisito di progressiva e irreversibile alterazione di più di un aspetto del funzionamento cognitivo.

L’AD è la malattia degenerativa più comune e meglio conosciuta, tanto da essere considerata il prototipo delle demenze di tipo corticale. E’ così definita perché da un punto di vista neuropatologico si ha un addensamento di lesioni degenerative intra- ed

extra-neuronali soprattutto nelle aree corticali, e da un punto di vista comportamentale si ha un quadro strettamente legato alle strutture corticali dell'encefalo come i deficit di memoria, linguaggio, prassie, percezione, e cognizione spaziale. Alla base di tali deficit sottostà la morte delle cellule nervose e la selettività con cui tale processo si sviluppa e determina i deficit caratteristici. E' importante sottolineare che l'AD è una patologia con insorgenza e decorso molto variabili: ogni paziente è da considerarsi un caso a sè. Le varie classificazioni e la presentazione così delineata di quadri sintomatologici sono esemplificazioni didattiche che, in realtà, riducono l'effettiva eterogeneità dei pazienti, ma sono fondamentali per una corretta indagine clinica.

Nel corso del tempo sono stati elaborati diversi criteri diagnostici per inquadrare il profilo AD. Sono tre i criteri diagnostici più accreditati:

I) ICD-10: l'OMS nel 2000 a Ginevra ha revisionato i criteri diagnostici dando origine all'ICD-10. Tradotto e approvato anche da Roma nel 2001;

II) DSM-IV: anche il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-IV) delinea i criteri per l'AD (Masson, 1999) [Appendice 1];

III) NINCDS-ADRDA: il 'National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke' e l'"Alzheimer's Disease and Related Disorder Association' hanno elaborato nel 1984 dei criteri contemplando la presenza di deficit cognitivi associati a demenza (per la diagnosi di AD probabile), e la successiva presenza di reperti istopatologici (per la diagnosi certa di AD). E' possibile anche stabilire una diagnosi di 'AD possibile' nel caso in cui vi sia la presenza di una patologia neurologica

concomitante sufficiente a causare demenza ma non identificante come causa primaria (McKhann G., et al, 1984) [Appendice 2].

I tre criteri contemplano la presenza di amnesia anterograda associata a deficit in uno o più domini cognitivi, con insorgenza insidiosa e con decorso progressivamente ingravescente nel tempo. La demenza non deve essere causata da altre patologie coinvolgenti il sistema nervoso centrale, affezioni psichiatriche o affezioni indotta da sostanze. I sintomi non devono manifestarsi nel corso di un *delirium* né devono essere giustificati da un disturbo psichiatrico.

Recentemente sono stati elaborati dei nuovi criteri diagnostici da Dubois e collaboratori, revisionando quelli NINCDS-ADRDA sopra descritti. (Dubois et al, 2007) [Appendice 3]. Ci sono dei criteri 'primari' (A): 1) graduale e progressivo cambiamento della memoria riportato dal soggetto o da un informatore negli ultimi 6 mesi. E' noto, infatti, che un'autoidentificazione dei problemi di memoria sia associata ad un alto rischio di conversione in AD (Geerlings et al., 1999). Per soddisfare questo criterio i deficit di memoria devono iniziare gradualmente e mostrare un lento peggioramento negli ultimi 6 mesi. 2) Evidenza obiettiva di deficit di memoria ai test. Una diagnosi di AD richiede un obiettivo deficit ai test cognitivi (deficit di rievocazione con intrusioni). I test mnesici di rievocazione discriminano un lieve AD da un anziano in salute con un'accuratezza superiore al 90% (Welsh et al., 1991). Questo test, quindi, è un valido predittore nei soggetti con MCI (Arnaiz et al., 2004). Un selettivo deficit nella memoria episodica non è, però, da solo indicativo di un chiaro disturbo correlato ad AD. Difficoltà nei processi di codifica ed immagazzinamento tipici dell'AD devono essere

distinti da altri quadri clinici che contemplano altri disturbi come, ad esempio, il disturbo d'attenzione nella depressione o il deficit associativo nell'FTD. L'accuratezza diagnostica dell'AD attraverso la quantificazione dei deficit di memoria può essere rafforzata dall'uso di una batteria testistica che approfondisca il livello di codifica, attraverso la rievocazione libera o associata (Grober et al., 2006). 3) I deficit di memoria episodica possono essere isolati o associati ad altri disturbi cognitivi all'esordio o ad una fase avanzata di AD. In molti casi anche nelle fasi iniziali i deficit di memoria sono associati ad altre modificazioni cognitive. In uno stato avanzato questi cambiamenti possono coinvolgere le funzioni esecutive (deficit di astrazione, memoria di lavoro), il linguaggio (difficoltà di denominazione e comprensione), la prassia (deficit di imitazione, produzione o riconoscimento di gesti), i processi visuo-spaziali e la gnosi (mancato riconoscimento di oggetti e facce). L'insorgenza dei sintomi neuropsichiatrici, inclusa apatia ed allucinazioni, può essere caratteristica del quadro clinico (Robert et al., 2005).

Ci sono, poi, dei criteri supportivi alla diagnosi: B) atrofia delle strutture temporali-mediali (MTL) alla risonanza. Questa particolarità neuroradiologica pare sia comune negli AD (71-96%), frequente nel MCI (59-78%) ma meno frequente nell'anziano sano (29%) (Visser et al., 2005). La quantificazione della misura ippocampale include una valutazione qualitativa del grado di atrofia o l'uso di tecniche quantitative. Entrambe le tecniche possono realmente separare il gruppo AD dal gruppo normale con una specificità e una sensibilità superiore all'85% (Scheltens et al., 2002). Negli studi sull'MCI l'accuratezza dell'atrofia del MTL nell'identificare un AD prodromico è

generalmente più bassa. Un'analisi qualitativa può identificare un AD prodromico, ma la sensibilità e la specificità sono piuttosto basse (rispettivamente 51-70% e 68-69%) (Visser et al., 1999).

C) Anormalità dei marcatori liquorali. L'utilità dell'analisi dei marcatori biologici liquorali (A $\beta$ 42, Tau e Ptau) è attualmente riconosciuta (Hu et al., 2002). Negli AD la concentrazione di A $\beta$ 42 nel liquor è più bassa e quella della Tau è più alta rapportata agli anziani sani (Motter et al., 1995). La concentrazione di A $\beta$ 42, ad esempio, è normale nei pazienti con depressione, e diminuisce nella demenza a corpi di Lewy, nella degenerazione lobare fronto-temporale e nella demenza vascolare (Blennow et al., 2003). La concentrazione di Tau è normale nei depressi, può essere lievemente aumentata nella demenza a corpi di Lewy e nella degenerazione lobare fronto-temporale, ed è molto più elevata nella Creutzfeldt-Jakob (Andreasen et al., 2005). La sensibilità e la specificità di A $\beta$ 42 negli AD rispetto ai controlli sono rispettivamente dell'80% e del 90%. Per quanto riguarda la Tau la sensibilità è dell'81% e la specificità del 90%; combinando entrambi i fattori (A $\beta$ 42 e Tau) la sensibilità si aggira tra l'85 e il 94% e la specificità tra l'83 e il 100% (Blennow et al., 2003). L'utilizzo di questo strumento diagnostico associato alla valutazione neuropsicologica è altamente specifico anche nell'MCI.

D) Specifico metabolismo cerebrale alla PET. Nel caso dell'AD è spesso rilevata una riduzione del metabolismo glucidico alla PET nelle regioni temporali parietali bilaterali e nel cingolo posteriore (Coleman et al., 2005).

E) Mutazione genetica familiare. Sono state identificate tre mutazioni autosomiche dominanti sul cromosoma 21 (proteina precursore dell'amiloide), 14 (presenilina 1) e 1

(presenilina 2) (Minoshima et al, 2001). La presenza in un probando di una di queste mutazioni è considerata fortemente supportiva alla diagnosi di AD.

Per rafforzare la diagnosi di AD dev'essere esclusa un'insorgenza improvvisa dei sintomi e la presenza agli esordi di sintomi focali o motori, comportamentali, neuropsichiatrici. Ai deficit mnesici non devono essere associate diagnosi di altri tipi di demenza, una depressione maggiore, disturbi cerebrovascolari, anomalie tossiche e metaboliche. Presenza, inoltre, di anomalie vascolari alla risonanza.

### Neuropsicologica della Demenza di Alzheimer

Il quadro neuropsicologico caratterizzante l'AD è composto da svariati deficit, primo tra tutti il disturbo di memoria, tratto essenziale e caratteristico per l'inquadramento diagnostico di questa patologia. L'importanza del deficit mnesico è massima nelle fasi iniziali dell'AD, in cui la gravità della compromissione mnestica primeggia tra le altre capacità cognitive. Questi deficit di memoria sono riscontrabili nelle attività quotidiane che l'anziano svolge, e più del 90% dei pazienti con AD compare davanti al medico o allo specialista proprio per i disturbi mnestici percepiti.

Il sintomo tipico è rappresentato da 'un'ingravescente smemoratezza', cioè da un'alterata competenza ecologica mnestica anterograda nel ricordare nuove informazioni acquisite (Spinnler, Dalla Sala, 1996). L'oblio di tali informazioni compromette, poi, il ricordo di piccoli fatti quotidiani correnti, e anche l'insieme di associazioni contestuali che normalmente si formano intorno ad un contenuto. Con la

progressione della malattia, anche i fatti insoliti, con un alto carico di attenzione, vengono inesorabilmente persi.

La memoria di lavoro è un sistema di memoria a breve termine che può mantenere e manipolare temporaneamente l'informazione mentre vengono eseguiti vari compiti cognitivi. Tenendo in considerazione il modello della memoria di lavoro di Baddley e Hitch (1974) il deficit di memoria a breve termine presente nell'AD è considerato come una compromissione dell' "esecutivo centrale". Ciò implica che il magazzino della memoria a breve termine sia preservato nelle fasi precoci della patologia, almeno per le sottocomponenti 'circuito articolatorio' e 'taccuino visuo-spaziale' deputate rispettivamente alla memoria di materiale verbale e visuo-spaziale. Nelle fasi lieve e moderata della patologia, la memoria a breve termine in alcuni casi è danneggiata e ne consegue la compromissione della qualità di apprendimento, in altri casi, invece, risulta essere sostanzialmente in norma, almeno nella prima fase della patologia.

L'apprendimento e il ricordo di liste di parole risultano marcatamente compromessi nelle fasi iniziali della patologia (Masur 1989); ad influire sui deficit di apprendimento vi è una codifica imperfetta delle informazioni, che a sua volta è dovuta all'insuccesso nel ricordare il processo di decodifica adatto. Il riscontrato deficit nell'apprendimento di una lista di parole risulta essere molto efficace nel differenziare i pazienti con AD; infatti questi pazienti mostrano uno scarso apprendimento (Ferraro et al., 1991), la perdita delle informazioni anche dopo pochi minuti e un alto numero di intrusioni nei compiti di memoria (Moss, Albert, Butters et al., 1986).

Poiché un'informazione si deposita nel magazzino di memoria a lungo termine sono necessarie tre fasi: codifica, elaborazione e recupero. La fase di codifica è quella più compromessa nei pazienti con AD (Nebes, 1992); ciò implica che il deficit di apprendimento tipico dei pazienti con questa patologia sia una codifica imperfetta delle informazioni, che a sua volta pare sia dovuta all'insuccesso nel ricordare o nel risvegliare il processo di codifica adatto (Becker, 1988). In questo tipo di compiti i suggerimenti verbali, la sintesi, la categorizzazione semantica, l'alta immaginabilità del contenuto non si rivelano un aiuto valido per i pazienti. È importante anche sottolineare che in prove di identificazione del materiale appreso i pazienti con AD non siano in grado di discriminare gli stimoli target dagli stimoli distrattori, e compiano un alto numero di "falsi positivi", ciò è attribuito ad una forte tendenza alla risposta positiva. Il costante riaffiorare di "vecchie memorie" nel ricordo dei pazienti con AD è dovuto ad una maggiore disponibilità di quegli eventi rispetto a quelli più recenti, implicando l'importanza del gradiente temporale sia nelle informazioni pubbliche che in quelle personali.

Il grande magazzino in cui sono depositate tutte le conoscenze possedute, tutte le informazioni apprese e consolidate dall'infanzia è la memoria semantica. La categoria e l'origine delle tracce mnestiche sono piuttosto eterogenee e contribuiscono a fornire all'individuo tutte le conoscenze sul mondo; tali conoscenze sono universali e comuni a tutti i membri della medesima realtà sociale e culturale. È fondamentale sottolineare che il recupero della traccia non è da intendersi come il recupero di un evento, ma come il recupero di una conoscenza, di un dato universale, questo avviene in modo diretto e del



tutto indipendente dal contesto in cui la nozione è stata appresa. L'utilizzo della memoria semantica, quindi, è esteso a tutte le attività che l'individuo compie ed è sotteso alla conoscenza generale del mondo. Nei pazienti affetti da AD questo tipo di memoria risulta pesantemente danneggiata; già dalle prime fasi della patologia, infatti, si evince nel paziente una certa 'titubanza cognitiva' che secondo Spinnler et al (1985) dipenderebbe dalla compromessa disponibilità delle tracce sulla conoscenza generale del mondo contenute nella memoria semantica. Questo stato di incertezza crea un notevole impatto nella vita quotidiana e rende insormontabili situazioni anche banali e già affrontate in precedenza. I deficit di denominazione e di fluenza semantica o fonemica rispecchiano pienamente il compromesso stato della memoria semantica nei pazienti con AD.

Inoltre, nei pazienti con deterioramento cognitivo risulta significativo il disorientamento personale, legato alla perdita delle nozioni autobiografiche che contribuiscono a definire l'identità di ognuno e permettono un confronto con i propri simili. Il danno a carico della memoria autobiografica nei pazienti affetti dalla patologia si riscontra nell'estrema e pervasiva difficoltà di mettere in atto uno sforzo diretto alla ricerca sistematica di un'informazione remota, come quelle di natura autobiografica. E' la mancanza di disponibilità delle proprie informazioni autobiografiche che contribuisce all'incertezza sulla propria identità personale tipica della malattia (Fitzgerald, 1992).

L'unica capacità mnestica che pare essere preservata quella procedurale. Il paziente con AD, infatti, non ha difficoltà nel quotidiano a mettere in atto delle procedure motorie. E' anche noto che pazienti in uno stato iniziale di demenza siano in grado di apprendere

nuove procedure, non discostandosi significativamente dalla performance di soggetti sani. Questo è dovuto alla nota dissociazione tra memoria dichiarativa compromessa e memoria procedurale conservata sia in senso anterogrado che retrogrado.

E' importante sottolineare, infine, la prestazione dei pazienti con AD nelle prove di memoria implicita. Questa memoria si riferisce ad un diverso insieme di fenomeni in cui gli effetti di un'esperienza precedente si manifestano inconsapevolmente nel comportamento e nella risposta successiva anche senza un riferimento del primo nel secondo.

Gli studi che utilizzano paradigmi di 'priming' mostrano un normale 'effetto priming' nei compiti di denominazione, di decisione lessicale e categoriale, tale effetto si verifica anche nei test di apprendimento di abilità motorie. Nei compiti di priming con completamento di frasi o compiti affini (lessicale o percettivo) si ha però una riduzione significativa della prestazione.

Per una più chiara esemplificazione è possibile collocare ogni disturbo in uno stadio più o meno avanzato della patologia: le anomalie, la difficoltà a ritrovare gli oggetti e a rievocare dettagli personali sono inquadrabili come deficit iniziali della demenza; successivamente insorgono i deficit della memoria episodica (difficoltà nel memorizzare materiale nuovo e nel muoversi in ambienti noti e non). Col progredire della patologia, inoltre, tendono ad insidiarsi difficoltà nell'uso di associazioni e nella rievocazione di categorie, tutti deficit tipici della memoria semantica.

I disturbi legati a deficit pre-frontali sono presenti nell'AD sin dalle prime fasi con chiare manifestazioni dis-esecutive. I dispositivi neuronali con funzione strumentale

vengono progressivamente compromessi dal processo degenerativo (Saffran, 1990). Ciò si traduce, nella fase iniziale della patologia, in un infittirsi di errori non-sistematici con aumento di latenza nelle risposte, anche le azioni automatizzate subiscono una regressione richiedendo una supervisione sempre maggiore. Vengono via via ridotti gli automatismi e aumenta l'effetto interferenza tra più compiti o tra soggetto ed ambiente circostante.

Secondo il modello del Sistema Attentivo-Supervisore di Norman e Sallice (1987) il soggetto con AD si troverebbe a regredire in ogni compito dapprima ben automatizzato ad una continua e diffusa erogazione di controllo; ad essa conseguirebbe un'insufficienza attentiva da eccesso di richieste ancor prima che le strutture pre-frontali siano gravemente intaccate dalla degenerazione neuronale. Nella prima fase d'esordio della patologia i dispositivi neuro-strutturali 'strumentali' vengono progressivamente compromessi dal processo degenerativo. Divengono più frequenti gli errori non-sistematici con aumento della latenza nelle risposte; anche le azioni da tempo automatizzate via via regrediscono a prestazioni controllate richiedendo uno sforzo attentivo maggiore. Solo a prezzo di un alto consumo attentivo vengono ancora sostenute azioni o sequenze d'azioni in precedenza automatizzate. Le prestazioni controllate già richiedenti uno sforzo attentivo superiore decadono bruscamente.

## *Scopo della ricerca*

E' noto che i soggetti con 'Mild Cognitive Impairment' (MCI) hanno una probabilità superiore, rispetto ai soggetti sani, di sviluppare la demenza di Alzheimer (AD) e che la probabilità di conversione aumenta col passare del tempo. Tuttavia, non tutti i soggetti con MCI presentano un'involuzione peggiorativa. Da un punto di vista neuropsicologico, sembra che i domini cognitivi più predittivi della conversione degli MCI in AD siano la memoria episodica e le funzioni esecutive, sebbene i dati in tal senso non siano univoci.

In tale contesto, questa ricerca ha l'obiettivo di individuare marcatori cognitivi che possano essere discriminanti in fase di valutazione e monitoraggio del quadro clinico.

Gli obiettivi specifici includono:

- reclutamento di 40 soggetti diagnosticati clinicamente come MCI. L'iter diagnostico include la puntura lombare per la determinazione dei biomarcatori liquorali A $\beta$ 42, Tau e Ptau;
- somministrazione delle seguenti prove testistiche:
  - Coloured Progressive Matrices (CPMR),
  - Clock Drawing Test (CDT),
  - Paired Associated Learning (PAL),
  - Story Recall Test (SRT);
- follow-up longitudinale ogni 6-8 mesi per 3 anni e, alla fine di questo periodo, suddivisione della coorte in due sottogruppi: 'converters' (soggetti che hanno

manifestato decadimento) e 'non converters' (soggetti stabili senza conclamata demenza);

- analisi statistica dei tests effettuati al momento della diagnosi di MCI al fine di identificare quale test neuropsicologico fosse stato in grado di predire la conversione da MCI ad AD.

## *Popolazione e metodi*

### Campione sperimentale

Sono stati inclusi nel disegno sperimentale 40 soggetti con ‘Mild Cognitive Impairment’ (MCI) (secondo i criteri diagnostici di Petersen et al, 2003) seguiti clinicamente presso l’Unità Valutativa Alzheimer della Fondazione Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano. I soggetti sono afferiti all'ambulatorio di neurologia per disturbi di memoria autoriportati o riferiti da un familiare nel contesto di una normale autonomia nella vita quotidiana, valutata attraverso le scale ADL e IADL (Katz et al., 1963; Lawton et al., 1969) [Appendice 4, Appendice 5].

Il campione è costituito da 18 maschi e 22 femmine, di età media di 71 anni ( $\pm 7.04$ ) e con una scolarità media di circa 10 anni ( $\pm 4.77$ ) [Tabella 2].

<b>NUMERO DI SOGGETTI</b>	40
<b>ETA’ (M(ds))</b>	71( $\pm 7.04$ ) RANGE: 52-81 Anni
<b>SCOLARITA’ (M(ds))</b>	10.8 ( $\pm 4.77$ ) RANGE: 3- 18 Anni
<b>GENERE (m/f)</b>	18/22
<b>MMSE (Mini Mental State Examination) (M(ds))</b>	27.2 ( $\pm 1.4$ ) RANGE: 25.20-29.40

Tabella 2: caratteristiche descrittive (numero di soggetti, età, scolarità, sesso e punteggio al MMSE) del gruppo totale di soggetti

### Prove somministrate

I 40 soggetti sono stati sottoposti alle seguenti valutazioni:

- visita neurologica completa, con Esame Obiettivo Neurologico negativo per sintomi focali o sospetto di altre patologie;

- analisi di laboratorio (ematologia e biochimica) per escludere patologie metaboliche o tossiche;

- valutazione neuropsicologica completa per valutare l'efficienza cognitiva globale ed identificare il profilo cognitivo compatibile con MCI. Le prove testistiche somministrate includono:

○ Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975) per il funzionamento cognitivo globale [Appendice 6]

○ Coloured Progressive Matrices (CPMR; Basso et al, 1987) per le funzioni esecutive (ragionamento logico-deduttivo) [Appendice 7]

○ Clock Drawing Test (CDT; Royal et al., 1998) per le funzioni esecutive (ragionamento e pianificazione) [Appendice 8]

○ Paired Associated Learning (PAL; De Renzi et al., 1977) per la memoria anterograda episodica verbale [Appendice 9]

○ Story Recall Test (SRT; Novelli et al., 1986) per la memoria anterograda episodica verbale [Appendice 10].

In 36 soggetti su 40 è stato possibile eseguire l'analisi del liquido cerebrospinale prelevato attraverso la puntura lombare per valutare la concentrazione di A $\beta$ 42, Tau e Ptau, determinati con metodica ELISA (Innogenetics, Ghent, Belgio).

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una rivalutazione ogni 6-8 mesi per 3 anni.

# *Risultati*

## Follow up clinico

Alla fine dei 3 anni di osservazione, la coorte di pazienti con ‘Mild Cognitive Impairment’ (MCI) è stata divisa in 2 sottogruppi: ‘converters’ (soggetti che hanno manifestato decadimento) e ‘non converters’ (soggetti senza un conclamato quadro di demenza) [Tabella 3].

	<b>CONVERTERS</b>	<b>NON CONVERTERS</b>
<b>NUMERO DI SOGGETTI</b>	22	18
<b>ETA’ (M(ds))</b>	70 ( $\pm 6.2$ )	71 ( $\pm 8$ )
<b>SCOLARITA’ (M(ds))</b>	10 ( $\pm 4.8$ )	11 ( $\pm 4.7$ )
<b>GENERE (m/f)</b>	7/15	11/7
<b>MMSE (Mini-Mental State Examination) (M(ds))</b>	26.4 ( $\pm 2.1$ )	27.6 ( $\pm 1.8$ )

Tabella 3: caratteristiche descrittive (numero di soggetti, età, scolarità, sesso e punteggio nel MMSE) del gruppo di soggetti MCI ‘converters’ e ‘non converters’.

Dei 18 soggetti che hanno mantenuto un quadro clinico stabile nel tempo, 14 mostravano un profilo liquorale con un dosaggio di A $\beta$ 42 nei limiti di normalità. I restanti 4, invece, avevano un profilo liquorale compatibile con decadimento cognitivo di tipo Alzheimer (bassi livelli di A $\beta$ 42); verosimilmente questi soggetti sono a rischio



di conversione, solo un ulteriore monitoraggio nel tempo potrà confermare questa ipotesi.

L'analisi eseguita sui 22 soggetti che alla rivalutazione hanno sviluppato un decadimento cognitivo mostra un tempo medio di conversione di circa 16 mesi.

Tredici soggetti sono convertiti in demenza entro 12 mesi dalla diagnosi di MCI e ben 8 già nei primi 6 mesi. Dei restanti soggetti, 4 sono progrediti a demenza entro 24 mesi, 3 in 36 mesi e 1 in 48 mesi [Grafico 5].

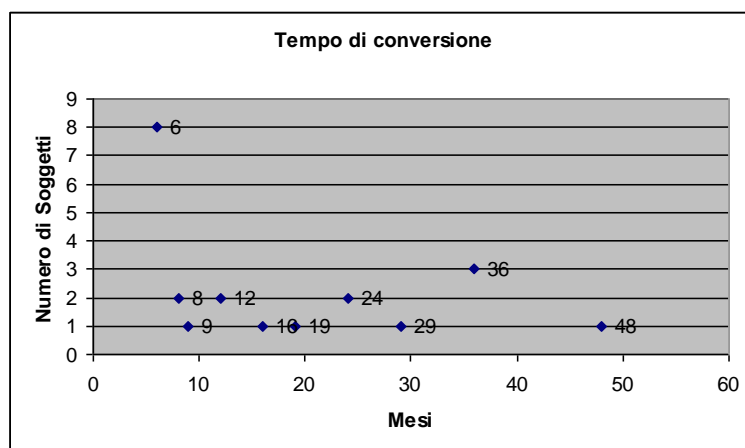


Grafico 5: tempo di conversione in mesi.

E' stata, inoltre, effettuata un'analisi sul gruppo 'converters' per valutare l'esito di conversione dei diversi soggetti. E' emerso che sui 22 soggetti 15 sono convertiti in malattia di Alzheimer (AD), 2 in demenza mista, 3 in Demenza Frontotemporale, 1 in decadimento cognitivo con Parkinsonismo e 1 in Demenza Vascolare. [Grafico 6]

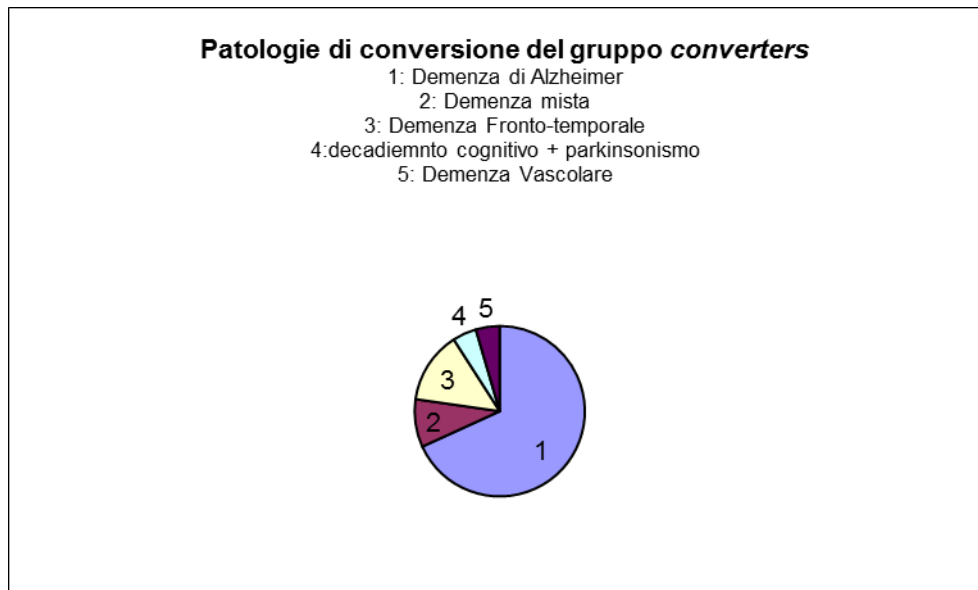


Grafico 6: patologie di conversione del gruppo dei 'converters'.

Dall'analisi del profilo liquorale è emerso che dei 15 soggetti convertiti in AD, 12 mostravano un profilo tipico (bassi livelli di A $\beta$ 42 e alti livelli di Tau), 2 avevano bassi livelli di A $\beta$ 42 ma livelli normali di Tau ed uno aveva livelli normali di entrambi i biomarcatori. E' da notare come il parametro più sensibile (A $\beta$ 42) era fosse già alterato in fase di MCI in 14 su 15 (93%) soggetti convertiti ad AD. Gli altri 7 soggetti con diagnosi, alla rivalutazione, positiva per altre patologie dementigene, mostravano, invece, un profilo liquorale atipico per AD.

#### Confronto tra gruppi converters / non-converters

I risultati di seguito riportati sono limitati ai soggetti convertiti ad AD verso i 'non

converters'. Tra questi due gruppi è stato eseguito un confronto in tutti i parametri e le differenti prove neuropsicologiche somministrate al momento della diagnosi di MCI.

Entrambi i gruppi non mostrano significative differenze d'età, sesso e scolarità [Tabella 3].

In tutte le prove, effettuate al momento della diagnosi di MCI, il gruppo 'converters' ha ottenuto punteggi inferiori rispetto al gruppo 'non-converters'. I punteggi registrati in tutte le prove dai due gruppi sono rappresentati schematicamente nella tabella 4 e nel grafico 1.

<b>PROVA NEUROPSICOLOGICA</b>	<b>CUT-OFF</b>	<b>PUNTEGGIO CONVERTERS (M(ds))</b>	<b>PUNTEGGIO NON-CONVERTERS (M(ds))</b>	<b>INDICE SIGNIFICATIVITA' STATISTICA</b>
Mini Mental State Examination (MMSE)	>24	26,4 (±2,1)	27,6 (±1,8)	<i>P</i> <.05*
Matrici Progressive Colorate di Raven (CPMR)	>18,6	23,8 (±6,6)	29,5 (±4,1)	<i>NS</i>
Clock Drawing Test (CDT)	>3	2,5 (±1,7)	4,3 (±1,2)	<i>P</i> < 0.003**
Apprendimento di Coppie di Parole (PAL)	>6,5	7,1 (±2,6)	8,9 (±3,1)	<i>NS</i>
Apprendimento di un Breve Racconto (SRT)	>8,00	5,8 (±2,9)	8,3 (±3,7)	<i>P</i> = 0,03*

Tabella 4: punteggi registrati dai due gruppi 'converters' e 'non-converters' nelle prove somministrate: Mini Mental State Examination (MMSE), Matrici Progressive Colorate di Raven (CPMR), Clock Drawing Test (CDT), Apprendimento di Coppie di Parole (PAL), Apprendimento di un Breve Racconto (SRT). NS= non significativo.

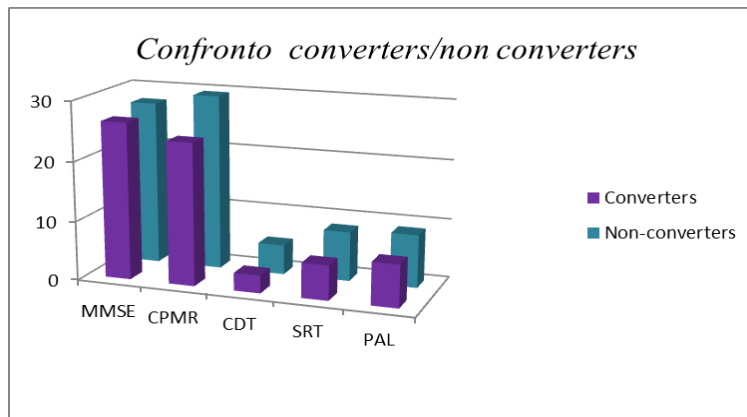


Grafico 1: confronto tra i gruppi ‘converters’ e ‘non converters’ nelle prove somministrate.

In particolare, il gruppo ‘converters’ ha ottenuto un punteggio inferiore statisticamente significativo in tre prove:

- Mini Mental State Examination (MMSE): indice di efficienza cognitiva globale ( $p < 0,05$ ) [Grafico 2],

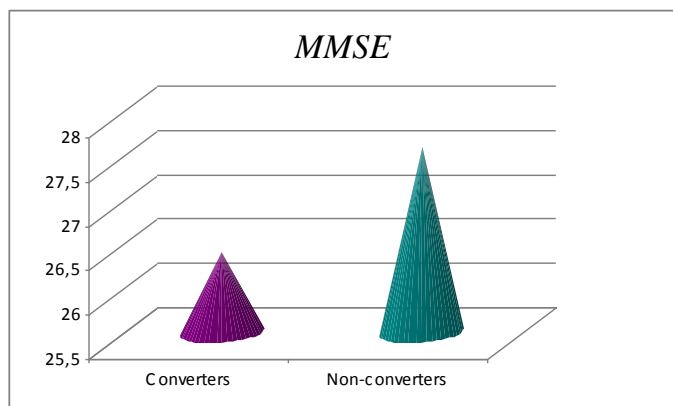


Grafico 2: Confronto del Mini Mental State Examination (MMSE) tra i gruppi ‘converters’ e ‘non-converters’.

- Clock Drawing Test (CDT): indice delle funzioni esecutive ( $p < 0.003$ ) [Grafico 3]

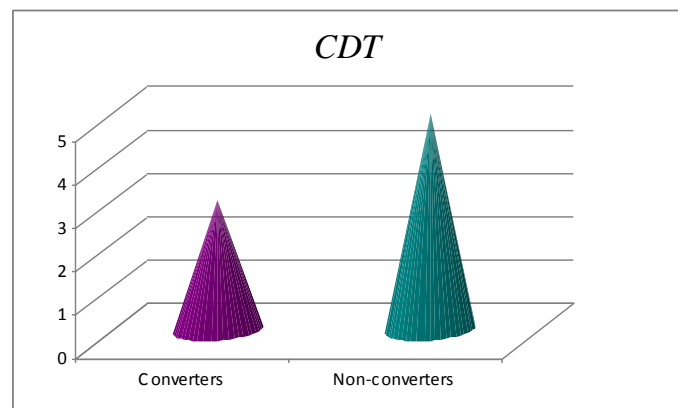


Grafico 3: Confronto del test clock drawing test (CDT) tra i gruppi 'converters' e 'non-converters'.

- Story Recall Test (SRT): indice di memoria episodica anterograda verbale ( $P=0,03$ ) [Grafico 4]

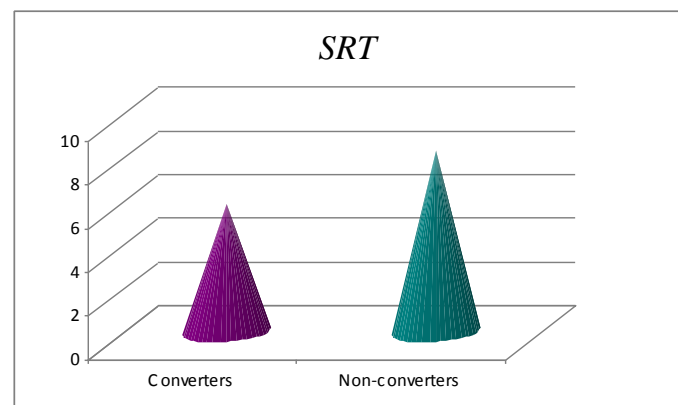


Grafico 4: Confronto del test apprendimento di un breve racconto (SRT) tra i gruppi 'converters' e 'non-converters'.

### Correlazione tra marcatori biologici e neuropsicologici

Considerando l'intero campione, è stata effettuata una correlazione tra i parametri liquorali A $\beta$ 42 , Tau e Ptau e le cinque prove neuropsicologiche MMSE, CPMR, CDT, PAL, SRT somministrate. Utilizzando la correlazione di *Spearman* non è emersa alcuna correlazione statisticamente significativa tra le due classi di marcatori.

## *Discussione*

Il concetto di ‘Mild Cognitive Impairment’ (MCI) è stato introdotto da Petersen e collaboratori nel 1999. Il termine MCI indica uno stato precoce di deterioramento cognitivo interposto tra i cambiamenti cognitivi tipici di un invecchiamento sano e quella che può essere considerato uno stato iniziale di demenza. Da allora, l’interesse scientifico per questa entità clinica è cresciuto, e tuttora si ricercano marcatori utili alla sua precoce individuazione.

E’ noto che alcuni indici liquorali (A $\beta$ 42, Tau e PTau) abbiano un’alta sensibilità e specificità nell’individuare i soggetti con MCI che convertiranno in demenza (Fleischer et al., 2007).

Non è altrettanto noto, invece, se esistano marcatori neuropsicologici efficaci. Lo scopo di questa ricerca è dunque di individuare test cognitivi che più di altri siano specifici e sensibili. Si è partiti dalla consapevolezza che i domini cognitivi maggiormente compromessi nel MCI siano la memoria episodica e le funzioni esecutive. Si sono, infatti, selezionate cinque prove: una di efficienza cognitiva globale (Mini Mental State Examination [MMSE]), due prove di memoria episodica (Paired Associated Learning [PAL] e Story Recall Test [SRT]) e due prove esecutive (Clock Drawing Test [CDT] e Coloured Progressive Matrices [CPMR]).

Attraverso un monitoraggio ogni 6-8 mesi per 3 anni si è, poi, suddiviso il campione totale in due sottocampioni: ‘converters’ (con declino cognitivo) e ‘non converters’. Confrontando questi due gruppi, quindi, è emerso che tre test sui cinque considerati

hanno un punteggio statisticamente differente: MMSE, CDT e SRT. Perciò, queste tre prove sembrano essere dei validi marcatori nell'individuazione di quei soggetti con MCI destinati a convertire in un decadimento. Ovviamente questi dati necessitano una replicazione su una popolazione più ampia. E' da sottolineare, però, come la possibilità di avere dei marcatori biologici abbia permesso di predire con una buona accuratezza la conversione in AD verso la non conversione (o la conversione verso un altro tipo di demenza).

Il risultato ottenuto all'indice di deterioramento globale (Mini Mental State Examination) appare in linea con la maggior 'debolezza cognitiva' emersa nel gruppo 'converters' rispetto ai 'non converters' [converters < non converters]. Questa prova, largamente utilizzata in tutto il mondo per la sua alta sensibilità nell'individuare il decadimento cognitivo, è altrettanto criticata a causa della sua bassa specificità nell'individuare la tipologia. Rimane tuttavia, e i nostri risultati lo confermano, un indice importante da tenere in considerazione nella pratica clinica in fase di diagnosi precoce.

Il CDT è un test coinvolgente in gran parte le funzioni attentivo-esecutive e in misura minore la memoria. Questa prova appare molto più sensibile rispetto ad altre prove che cimentano le medesime funzioni a discriminare i due gruppi [converters < non converters]. Di sicuro la componente mnestica ha un peso importante sulla riuscita finale della prova.

Tra le due prove di memoria, invece, appare più discriminante la prova di rievocazione nel SRT rispetto a quella nel PAL. Probabilmente la valenza semantica del materiale



episodico nel racconto permette l'utilizzo di strategie alternative, comunque valide, nel resoconto di informazioni ad esso relative in quei soggetti con una maggiore riserva cognitiva [converters < non converters].

Sarebbe di sicuro interessante continuare a monitorare i soggetti 'non converters' con il profilo liquorale positivo per deterioramento cognitivo al fine di verificarne l'effettiva conversione e l'esito clinico.

Aumentare il numero del campione, poi, aiuterebbe ad individuare correlazioni attualmente non osservate tra marcatori biologici e neuropsicologici.

A questo riguardo, un test cognitivo recentemente validato nella popolazione Italiana è il Free and Cued Selective Reminding Test, che sembra essere utile ad individuare soggetti con AD prodromico (Frasson et al., 2011).

Potrebbe, inoltre, risultare interessante aumentare gli indici osservati aggiungendo, ad esempio, esami neuroradiologici strumentali o funzionali, al fine di cercare correlazioni tra più tipologie di marcatori.

Riguardo la correlazione tra marcatori biologici e cognitivi, non è stata osservata nessuna correlazione, a dimostrazione del fatto che le alterazioni biologiche liquorali appaiono precocemente ed indipendentemente dal profilo cognitivo del singolo soggetto.

In conclusione, il lavoro illustrato dimostra che i risultati dei test MMSE, CDT, SRT in soggetti con MCI sono predittivi di sviluppo di AD nel tempo. Obiettivo ulteriore sarà quello di determinare dei valori soglia per ciascuno di essi che ne permettano un largo

utilizzo in fase diagnostica, soprattutto in contesti clinici in cui non sia possibile determinare i biomarcatori liquorali.

## Riferimenti bibliografici

Aggarwal N.T., Wilson R.S., Beck T.L., Bienias J.L., Bennett D.A., 'Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease.' *Journal of Neurology and Neurosurgical Psychiatry* 2005, 76: 1479-1484;

Andreasen N., Blennow K., 'CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease', *Clin Neurol Neurosurg*, 2005; 107: 165-73;

Arnaiz E., Almkvist O., Ivnik R. J., et al., 'Mild Cognitive Impairment a cross-national comparison.' *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1275-80;

Artero S., Tierney M.C., Touchon J., Ritchie K., 'Predictor of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study.' *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003, 107: 390-393;

Babcock R.L., Salthouse T.A., (1990), 'Effect of increased processing demands on age differences in working memory', *Psychology and Aging*, 5: 421-428;

Baroni M. R., (2003), 'I processi psicologici dell' invecchiamento', Carocci (capitolo 4);

Becker J.T., (1988), 'Working memory and secondary memory deficits in Alzheimer's disease', *Journal of clinical and Experimental Neuropsychology*, 10: 739-753;

Baddley A.D., Hitch G., (1974), 'Working memory', in Bower G.H. (ed.), "The psychology of learning and motivation. Advances in research and theory", New York: Academic Press, 47-89;

Badie S., Barba G.D., Thibauder M.C., Smagghe A., Remy P., Traykov L., 'Executive function deficits in early Alzheimer's and their relations with episodic memory.' *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21:15-21;

Basso, A., Capitani, E., Laiacona, M., (1987) *Functional Neurology*, 2, 189-194;

Bennett D.A., Wilson R.S., Schneider J.A., et al 'Natural history of mild cognitive impairment in older person.' *Neurology* 2002; 59:198-205;

Blennow K., Hampel H., 'CSF marker for incipient Alzheimer's disease ' *Lancet Neurology* 2003; 2: 605-13;

Boeve B.F., Ferman T.J., Smith G.E., et al 'Mild Cognitive Impairment preceding dementia with Lewy bodies.' *Neurology* (abstract) 2004; 62: A86;

Coleman R.E., 'Positron emission tomography diagnosis of Alzheimer's disease' *Neuroimaging Clin N Am* 2005; 15: 837-46;

Collie A., Maruff P., 'The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive' *Neuroscience and biobehavioural reviews* 2000, 24: 265-374;

Craik F.I.M., Anderson N.D., Kerr S.A., Li K.Z.H., (1995), 'Memory change in normal aging', in A.D. Baddeley, B.A. Wilson, F.N. Watts (eds.), *Handbook of Memory Disorders*, Wiley, Chichester;

Craik F.I.M., Jennings J.M. (1992), 'Human Memory', in Craik, Salthouse (1992);

Craik F.I.M., Salthouse T.A., (1992), 'The handbook of aging and cognition', Lawrence Erlbaum, Hillsdale (NJ);

Crook T., Bartus R.T., Ferris S.H., Whitehouse P., Cohen G.D., Gershon S., 'Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change – Report of a National Institute of Mental Health Work Group' *Dev Neuropsychology* 1986; 2: 261-276;

De Renzi, E. Faglioni, P. & Ruggerini, C. (1977) Prove di memoria verbale di impiego clinico per la diagnosi di amnesia. *Archivio di Psicologia, Neurologia, Psichiatria*, 38, 303-318;

Dubois B., Feldman H. H., Jacova C., DeKasky S.T., Barberger-Gateau P., Cummings J., Delacourte A., Galasko D., Gauthier S., Jicha G., Magura K., O'Brien J., Pasquier F., Robert P., Rossor M., Salloway S., Stern Y., Viesser P. J., Scheltens P., 'Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria' *Neurology* 2007, 6: 734-746;

Einstein G.O. McDaniel M.A., Guynn M.J., 'Age-related deficit in prospective memory, the influence of task complexity', *Psychology and Aging*, 1992, 7:471-478;

Fitzgerald J.M., (1992), 'Autobiographical memory and conceptualization of the self', in Conway M.A., Rubin D.C., Spinnler H., Wagenaar W.A., (eds.), "Theoretical perspectives of autobiographical memory", Dordrecht: Kluwer Academic, 99-114;

Fleisher A.S., Jungwirth S., Zehetmayer S., Weissgram S., Hoenigschnabi S., Gelpi., Krapla W., Tragi K. H., 'Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia' *Neurology* 2007, 68: 288-291;

Fleischer, A. S., Sowell, B. B., Taylor, C., et al. (2007). 'Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment', *Neurology*, 68, 1588-1595;

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.,(1975), 'Mini-Mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical' *Journal of Psychiatric Research* 12: 189-198;

Frasson P, Ghiretti R, Catricalà E, Pomati S, Marcone A, Parisi L, Rossini PM, Cappa SF, Mariani C, Vanacore N, Clerici F., 'Free and Cued Selective Reminding Test: an Italian normative study', *Neurol Sci.* 2011; 32(6):1057-62;

Geerlings M. I., Jonker C., Bouter L. M., Ader H. J., Schmand B., 'Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition' *Am J Psychiatry*, 1999, 156: 531-537;

Graham J.E., Rockwood K., Beattie B.L. et al. 'Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population' *Lancet* 1997; 349: 1793- 6;

Grober E., Bushke H., 'Genuine memory deficit in dementia' *Dev Neuropsychol* 2006; 3: 13-36;

Hu Y. Y, He S. S., Wang X. C., et al., 'Elevated levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients', *Neurosci Lett* 2002; 320: 156-60;

Jack C.R. Jr., 'Magnetic resonance imaging.' In: Petersen R.C. ed *Mild Cognitive Impairment : Aging to Alzheimer's Disease* New York: Oxford University Press. Inc., 2003: 105-32;

Katz S., Ford A.B., Moskowitz R.W., Jackson B.A., Jaffe M.W., 'Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function.', *Journal of the American Medical Association*, 1963; 185: 914-919;

Kral VA. 'Senescent forgetfulness: benign and malignant' *Canadian Medical Association Journal*, 1962; 86: 257-60;

Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J.M., et al., 'Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population –based prospective cohort' *Neurology* 2002; 59: 1594-9;

Levy R., 'Aging-associated cognitive decline' *Int Psychogeriatric*, 1994; 6: 63-8;

Lawton M.P., Brody E.M., 'Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.', *Gerontologist*, 9:179-186;

Masson 'DSM-IV Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali', 1999;

Masur D.M., Fuld P.A., Blau A.D., Tal L.J., Levin H.S., Aronson M.K., (1989) 'Distinguishing normal and demented elderly with selective reminding test.', *Journal of clinical and Experimental Neuropsychology*, 11: 615-630;

Minoshima S., Foster N.L., Sima A. A., Frey K. A., Albin R.L., Kuhl D. E., 'Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation', *Ann Neurol* 2001; 50: 358-65;

Motter R., Vigo-Pelfrey C., Kholodenko D., et al., 'Reduction of betamyloid peptide-42 in the cerebrospinal fluid of patient with Alzheimer's disease' *Ann Neurol* 1995; 38:643-48;

McKhann G., et al., 'Criteri clinici (NINCDS-ADRDA) per la diagnosi di Malattia di Alzheimer' *Neurology* 1984; 34: 939-44;

Nebes R.D., (1992), 'Cognitive dysfunction in Alzheimer's disease', in Craik F.I.M. Salthouse T. (eds.) 'The handbook of aging and cognition', Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey, 373-446;

Norman D.A., Shallice T. (1987) 'Attention to action. Willed and automatic control of behavioural.' In Davidson R. J., Schwartz F.E., Shapiro D. (ads.) *Consciousness and self-regulation. Advances in research and theory*, New York: Plenum Press;

Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., Laiacina M., Cappa, S.F., Vallar, G. (1986) Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 47, 2, 278-296;

Petersen R.C., Conceptual Overview. In: Petersen R.C., ed *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York: Oxford University Press. Inc., 2003: 1-14;

Petersen R.C., 'Mild cognitive impairment' *Continuum* 2004; 10: 9-28;

Petersen R.C., Doody R., Kurz A. Et al., 'Current concepts in mild cognitive impairment.' *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92;

Petersen R.C., Ivnik R.J., Boeve B.F., Knopman D.S., Smith G. E., Tangalos E.G., 'Outcome of clinical subtypes of mild cognitive impairment.' *Neurology*, (abstract) 2004; 62: A29S;

- Petersen R.C., Morris J.C., Clinical features. In: Petersen R.C., ed. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's disease*. New York: Oxford University Press Inc., 2003; 15-44;
- Petersen R.C., Smith G.E., Ivnik R.J. et al., 'Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals.' *JAMA* 1995; 273: 1274-8;
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E., 'Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome' *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8;
- Rapp M.A., Reischiers F.M., 'Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE)' *Am J Geriatric Psychiatry* 2005; 13:134-141;
- Ratti M.T., Amoretti G., (1991), 'Le funzioni cognitive nella terza età' *La nuova Italia scientifica*, Roma;
- Robert P. H., Verhey F. R., Byrne E. J., et al., 'Grouping for behavioural and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects: consensus paper of the European Alzheimer disease consortium', *Eur Psychiatry* 2005; 20: 490-96;
- Royall, D. R., Cordens, J. A., & Polk, M. (1998) 'CLOX: an executive clock drawing task.' *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64, 588-594;
- Saffran E.M., Fitzpatrick – De Salame E. J., Coslett H. B., (1990), 'Visual disturbance in dementia', in Schwartz M.F. (ed.) *Modular deficits in Alzheimer type dementia*. Cambridge (Mass.) Mit Press, pp 297-327;
- Salthouse T.A., (1991), 'Mediation of age differences in cognition by reduction in working memory and speed of processing', *Psychological Science*, 2: 179-183;
- Schacter D.L., (1999), 'The seven sins of memory. Insight from Psychology and Cognitive Neuroscience', *American Psychologist*, 54: 182-203;
- Scheltens P., Fox N., Barkhof F., De Carli C., 'Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion.' *Lancet Neurology* 2002; 1: 13-21;
- Spinnler H., (1985), 'Il decadimento demenziale. Inquadramento neurologico e neuropsicologico', Roma, Il pensiero Scientifico;

Spinnler H., Dalla Sala S., (1996), 'Il concetto di "Demenza" e l'approccio diagnostico SDAT essa', in Denes G., Pizzamiglio L., *Manuale di neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi* (seconda edizione), Zanichelli, (capitolo 30);

Spinnler, H., Tognoni, G., (1987), 'Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici', in *The Italian Journal of Neurological Science*, suppl. 8;

Stuart –Hamilton I.,(2000), 'The psychology of ageing, an introduction', Kingsley, London (3th edition);

Tierney M.C., Yao C., Kiss A., McDowell I., 'Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years.' *Neurology* 2005; 64: 1853-1859;

Tierney M.C. Szalai J.P., Snow W.G., et al., 'A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment' *Neurology* 1991; 46: 149-54;

Visser P. I., Scheltens P., Pelgrin E., Verhey F. R., 'Medial temporal lobe atrophy and APOE genotypedo not predict cognitive improvement upon treatment with rivastigmine in Alzheimer's disease patients.' *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 126-33;

Visser P. I., Scheltens P., Verhey F. R., 'Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment', *J Neurol* 1999; 246: 477-85;

Welsh K. A., Butters N., Hughes J., Mohs R. C., Heyman A., 'Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures' *Arch Neurol* 1991; 48: 278-281.



## *Appendice*

### **Appendice 1**

#### **CRITERI DIAGNOSTICI PER LA DEMENZA - DSM IV**

#### **CRITERI DIAGNOSTICI PER LA DEMENZA TIPO ALZHEIMER**

Da "DSM-IV Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali", Masson 1999

- A.** Sviluppo di deficit cognitivi multipli, manifestati da entrambe le condizioni seguenti:
- 1) deficit della memoria (compromissione della capacità di apprendere nuove informazioni o di ricordare informazioni già acquisite)
  - 2) una (o più) delle seguenti alterazioni cognitive:
    - a) afasia (alterazione del linguaggio)
    - b) aprassia (alterazione della capacità di eseguire attività motorie nonostante l'integrità della funzione motoria)
    - c) agnosia (incapacità di riconoscere o di identificare oggetti nonostante l'integrità della funzione sensoriale)
    - d) disturbo delle funzioni esecutive (cioè, pianificare, organizzare, ordinare in sequenza, astrarre).
- B.** Ciascuno dei deficit cognitivi dei Criteri A1 e A2 causa una compromissione significativa del funzionamento sociale o lavorativo, e rappresenta un significativo declino rispetto ad un precedente livello di funzionamento.
- C.** Il decorso è caratterizzato da insorgenza graduale e declino continuo delle facoltà cognitive.
- D.** I deficit cognitivi dei Criteri A1 e A2 non sono dovuti ad alcuno dei seguenti fattori:
- 1) altre condizioni del sistema nervoso centrale che causano deficit progressivi della memoria e delle facoltà cognitive (per es., malattia cerebrovascolare, malattia di Parkinson, malattia di Huntington, ematoma sottodurale, idrocefalo normoteso, tumore cerebrale)
  - 2) affezioni sistemiche che sono riconosciute come causa di demenza (per es., ipotiroidismo, deficienza di vitamina B12 o acido folico, deficienza di niacina, ipercalcemia, neurosifilide, infezione HIV)
  - 3) affezioni indotte da sostanze.
- E.** I deficit non si presentano esclusivamente durante il decorso di un delirium.
- F.** Il disturbo non risulta meglio giustificato da un altro disturbo dell'Asse I (per es., Disturbo Depressivo Maggiore, Schizofrenia).

## Appendice 2

### CRITERI CLINICI (NINCDS-ADRDA) PER LA DIAGNOSI DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

(McKhann G. et al, Neurology 1984;34:939-44)

La diagnosi di Malattia di Alzheimer probabile in base ai seguenti criteri:

- demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da MMSE, dalla Blessed Dementia Scale o da esami simili, e con la conferma di test neuropsicologici
- deficit di 2 o più aree cognitive
- peggioramento progressivo della memoria e di altre funzioni cognitive
- assenza di disturbi di coscienza
- esordio tra i 40 e i 90 anni, più spesso dopo i 65
- assenza di patologie sistemiche o di altre malattie cerebrali responsabili di deficit cognitivi e mnesici di tipo progressivo

La diagnosi di AD probabile è inoltre supportata da:

- deterioramento progressivo di funzioni cognitive specifiche quali il linguaggio (afasia), la gestualità (aprassia), la percezione (agnosia)
- compromissione delle attività quotidiane ed alterate caratteristiche di comportamento
- familiarità positiva per analoghi disturbi, soprattutto se confermati neuropatologicamente
- conferme strumentali di: normalità dei reperti liquorali standard, EEG normale o aspecifico, come aumento dell'attività lenta, atrofia cerebrale alla TAC con progressione documentata dopo ripetute osservazioni

Altre caratteristiche cliniche compatibili con la diagnosi di AD probabile, dopo aver escluso cause alternative di demenza:

- plateau nella progressione della malattia
- sintomi associati quali depressione, insonnia, disturbi di personalità, incontinenza sfinterica, reazioni verbali emotive o fisiche di tipo catastrofico, disturbi sessuali, calo ponderale
- altre anomalie neurologiche, soprattutto nei casi con malattia in fase avanzata, comprendenti segni motori quali ipertono, mioclonie, disturbi della marcia
- crisi epilettiche in fase avanzata di malattia
- TAC normale per l'età

Caratteristiche che rendono la diagnosi di AD probabile incerta:

- esordio acuto.
- presenza di segni neurologici focali nelle fasi precoci di malattia.
- disturbi della marcia all'esordio o in fase iniziale.

La diagnosi di Malattia di Alzheimer possibile in base ai seguenti criteri:

- presenza di deficit cognitivo isolato, progressivo e grave, evidenziabile in assenza di altre cause identificabili.
- sindrome demenziale in assenza di disturbi neurologici, psichiatrici o sistemici in grado di causare demenza e in presenza di variazioni nell'esordio, nella presentazione o nel decorso clinico.
- presenza di una patologia neurologica o sistemica concomitante sufficiente a produrre demenza, ma non considerata la vera causa della demenza. (coesistono altre patologie oltre a quella dementigena)
- 

Diagnosi di Malattia di Alzheimer certa:

- presenza dei criteri clinici per la diagnosi di AD probabile ed evidenza delle caratteristiche neuropatologiche all'autopsia.

## Appendice 3

### CRITERI DIAGNOSTICI PER AD

(Dubois et al, 2007)

AD probabile: A più una o più criteri supportivi B, C, D o E.

Criteri principali:

- A) Presenza di un precoce e significativo deficit di memoria episodica che include i seguenti:
- 1) Graduale e progressivo cambiamento nelle funzioni mnestiche, riportato dal paziente o da un caregiver negli ultimi 6 mesi
  - 2) Oggettiva evidenza di deficit significativi ai test di memoria episodica: generalmente prove di rievocazione che rimangono deficitarie anche con degli aiuti o con una prova di riconoscimento
  - 3) I deficit di memoria episodica devono essere isolati o associati ad altri deficit all'inizio del decadimento cognitivi come in quello avanzato.

Criteri supportivi

- B) Presenza di atrofia del lobo mediale temporale (Ridotto volume dell'ippocampo, corteccia entorinale o amigdala, evidenziati alla risonanza con analisi qualitativa)
- C) Anormalità del dosaggio del liquido cerebrospinale (Basso livello di concentrazione dell'amiloide  $\beta$ 42, un aumento della concentrazione di Tau totale, o un aumento della concentrazione di phospho-tau, o lacombinazioni di tutte e tre). Altri markers che saranno validati in futuro.
- D) Specifici pattern alle neuroimmagini funzionali della PET (Ridotto metabolismo glucidico nelle regioni temporali bilaterali. Altri ligandi validati.)
- E) Provata mutazione autosomica dominante per AD con familiarità positiva.

Criteri di esclusione

Storia

- Insorgenza improvvisa
- Insorgenza precoce dei seguenti sintomi: alterazioni nella deambulazione, crisi, disturbi comportamentali

Indici clinici

- Deficit neurologici focali incluse emiparesi, perdita sensoriale, difetti del campo visivo
- Precoci segni piramidali

Altre condizioni mediche severe abbastanza da giustificare i conclamati deficit di memoria

- Demenza non-AD
- Depressione maggiore
- Disturbi cerebrovascolari
- Anormalità tossiche o metaboliche

- Segni di anormalità alla risonanza (FLAIR e T2) nella zona dei lobi temporali mediali che siano causati da infezioni o insulti vascolari

L'AD è considerato definito se sono presenti:

- Entrambe le evidenze cliniche e istopatologiche (autopsia cerebrale o autopsia), come richiesto dai criteri NIA-Reagan alla diagnosi post-mortem
  - Entrambe le evidenze cliniche e genetiche (mutazione del cromosoma 1,14, 21) AD.
- Entrambi i criteri devono essere soddisfatti.

## Appendice 4

### SCALA ADL (ACTIVITIES OF DAILY LIVING)

Katz et al, 1963

#### **A) FARE IL BAGNO (vasca, doccia, spugnature) Punteggio**

- 1) Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo). 1
- 2) Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. dorso). 1
- 3) Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo. 0

#### **B) VESTIRSI (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti, inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature e delle bretelle se utilizzate)**

- 1) Prende i vestiti e si veste completamente senza bisogno di assistenza. 1
- 2) Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe. 1
- 3) Ha bisogno di assistenza nel prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito. 0

#### **C) TOILETTE (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)**

- 1) Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di supporto come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino). 1
- 2) Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda. 0
- 3) Non si reca in bagno per l'evacuazione 0

#### **D) SPOSTARSI**

- 1) Si sposta dentro e fuori dal letto e in poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore). 1
- 2) Compie questi trasferimenti se aiutato. 0
- 3) Allettato, non esce dal letto. 0

#### **E) CONTINENZA DI FECI ED URINE**

- 1) Controlla completamente feci e urine. 1
- 2) "Incidenti" occasionali. 0
- 3) Necessità di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere, è incontinente 0

#### **F) ALIMENTAZIONE**

- 1) Senza assistenza. 1
- 2) Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane. 1
- 3) Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale. 0

#### **PUNTEGGIO TOTALE (A+B+C+D+E+F)**

## Appendice 5

### **SCALA IADL (INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING)**

Lawton et al., 1969

#### **A) USARE IL TELEFONO**

- 1) Usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero e lo compone **1**
- 2) Compone solo alcuni numeri ben conosciuti **1**
- 3) E' in grado di rispondere al telefono, ma non compone i numeri **1**
- 4) Non è capace di usare il telefono **0**

#### **B) FARE LA SPESA**

- 1) Si prende autonomamente cura di tutte le necessità di acquisti nei negozi **1**
- 2) E' in grado di effettuare piccoli acquisti nei negozi **0**
- 3) Necessita di essere accompagnato per qualsiasi acquisto nei negozi **0**
- 4) E' del tutto incapace di fare acquisti nei negozi **0**

#### **C) PREPARARE IL CIBO**

- 1) Organizza, prepara e serve pasti adeguatamente preparati **1**
- 2) Prepara pasti adeguati solo se sono procurati gli ingredienti **0**
- 3) Scalda pasti preparati o prepara cibi ma non mantiene dieta adeguata **0**
- 4) Ha bisogno di avere cibi preparati e serviti **0**

#### **D) GOVERNO della CASA**

- 1) Mantiene la casa da solo o con occasionale aiuto (ad es. lavori pesanti) **1**
- 2) Esegue solo compiti quotidiani leggeri ma livello di pulizia non sufficiente **1**
- 3) Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa **0**
- 4) Non partecipa a nessuna operazione di governo della casa **0**

#### **E) FARE IL BUCATO**

- 1) Fa il bucato personalmente e completamente **1**
- 2) Lava le piccole cose (calze, fazzoletti) **1**
- 3) Tutta la biancheria deve essere lavata da altri **0**

#### **F) MEZZI di TRASPORTO**

- 1) Si sposta da solo sui mezzi pubblici o guida la propria auto **1**
- 2) Si sposta in taxi ma non usa mezzi di trasporto pubblici **1**
- 3) Usa i mezzi di trasporto se assistito o accompagnato **1**
- 4) Può spostarsi solo con taxi o auto e solo con assistenza **0**
- 5) Non si sposta per niente **0**

#### **G) ASSUNZIONE FARMACI**

- 1) Prende le medicine che gli sono state prescritte **1**
- 2) Prende le medicine se sono preparate in anticipo e in dosi separate **0**
- 3) Non è in grado di prendere le medicine da solo **0**

#### **H) USO DEL DENARO**

- 1) Maneggia le proprie finanze in modo indipendente **1**
- 2) E' in grado di fare piccoli acquisti **1**
- 3) E' incapace di maneggiare i soldi **0**

**PUNTEGGIO TOTALE (A+B+C+D+E+F+G+H)**

## Appendice 6

### MINI MENTAL STATE EXAMINATION

(Folstein et al.1975)

Indice di efficienza cognitive globale, indaga le seguenti aree:

- Orientamento temporale: giorno del mese, giorno della settimana, mese, stagione, anno
- Orientamento spaziale: luogo, piano/ reparto, città, regione, nazione
- Ripetizione e Memoria a breve termine: richiamo di tre parole (PANE, GATTO, CASA)
- Concentrazione: numerazione al contrario (da 100 sottrarre 7 per 5 volte)
- Memoria a lungo termine: rievocare le tre parole precedenti (PANE, GATTO,CASA)
- Linguaggio
  - (2) denominazione di matita e orologio
  - (1) ripetere "*non c'è se né ma che tenga*"
  - (3) esecuzione del comando in 3 tempi ("prenda il foglio con la mano destra, lo pieghi in due usando entrambe le mani e lo posi sulle ginocchia")
  - (1) esecuzione del comando scritto
  - (1) scrittura della frase
- Prassia costruttiva: copia del disegno (due pentagoni incrociati)

Il Mini Mental State Examination (MMSE) è un test proposto da Folstein nel 1975 e rappresenta un valido strumento di valutazione di base per individuare gli anziani che presentano un decadimento cognitivo. Il cut-off tra patologia ed efficienza cognitiva è 24 [ $<24$  = decadimento cognitivo,  $>24$  = efficienza cognitiva].



## **Appendice 7**

### **MATRICI PROGRESSIVE COLORATE DI RAVEN (CPMR)**

(Basso et al., 1987)

Utilizzato anche come un test intellettuale, questa prova richiede il coinvolgimento di funzioni cognitive di tipo attentivo-esecutivo. Questo test è costituito da tre serie di matrici o figure, per complessivi 36 item. Si richiede la soluzione di problemi visuo-spaziali che implicano processi di pensiero percettivo-analogico e logico-astratto.

## **Appendice 8**

### **CLOCK DRAWING TEST (CDT)**

(Royal et al., 1998)

Al soggetto viene presentato un foglio con un cerchio già disegnato e gli si dice di inserire le ore come se quel cerchio fosse, per l'appunto, un orologio.

Al termine dell'inserimento delle ore, all'esaminato verrà chiesto di inserire due lancette (ore e minuti) indicanti un determinato orario (11.10).

La valutazione quantitativa e qualitativa viene, quindi, fatta sia sul posizionamento dei numeri e ovvero sulla capacità di pianificare ed organizzare visivamente lo spazio del disegno, sia sulla logica utilizzata nell'inserimento delle lancette.

## Appendice 9

### APPRENDIMENTO DI COPPIE DI PAROLE (PAL)

(Spinnler et al., 1987)

L'esaminatore legge 10 coppie di parole nell'ordine fissato, al ritmo di una coppia di parole ogni due secondi con l'intervallo di un secondo tra ogni coppia.

L'esaminatore legge il primo membro della coppia, mentre il paziente deve rispondere con il secondo membro della coppia; la procedura viene ripetuta 3 volte, variando l'ordine delle coppie:

FRUTTA – UVA	SCUSA – FEDE
MESE – ANNO	PONTE – VINO
ALTO – BASSO	BACIO – MURO
NORD – SUD	PESCE – MARE
ARCO – NOME	LOTTA – DITO

Per cinque coppie le associazioni sono “facili” (ad esempio: mese anno) e per cinque coppie sono “difficili” (ad esempio arco nome). Si assegna un punto se il soggetto risponde correttamente nel caso di coppie “difficili”; si assegna mezzo punto per ogni risposta esatta nel caso di coppie “facili”. Il punteggio va da 0 a 22,5 (prestazione perfetta).

## Appendice 10

### APPRENDIMENTO DEL BREVE RACCONTO

(Spinnler et al., 1987)

L'esaminatore legge ad alta voce il seguente racconto, spiegando al paziente che vanno rievocati quanti più elementi è possibile:

Anna / Pesenti / di Bergamo / che lavora / come donna delle pulizie / in una ditta / di costruzioni / riferì / al maresciallo / dei carabinieri / che la sera / precedente / mentre rincasava / era stata aggredita / e derubata / di 50.000 Lire. / La poveretta / aveva quattro / bambini / piccoli / che non mangiavano / da due / giorni / e doveva pagare / l'affitto /. I militari / commossi / fecero una colletta /.

Il punteggio è in 28esimi ed è ricavato dalla media del numero di elementi correttamente rievocati subito dopo la prima presentazione, e 10 minuti dopo la seconda presentazione del racconto.