



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO**

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cliniche “Luigi Sacco”

SCUOLA DI DOTTORATO

**Scienze fisiopatologiche, neuropsicologiche e assistenziali del ciclo di vita**

Ciclo XXVII

Tesi di Dottorato di Ricerca

**Valutazione dell’accuratezza diagnostica di tre test per la Malattia  
di Alzheimer: Memory Binding, Free and Cued Selective  
Reminding Test e Dual Task**

Settore Scientifico Disciplinare Med – 26

Dottorando: Dr.ssa **Elena SARTORIO**

Matricola: R09555

Tutor: Chiar.mo Prof. **Claudio MARIANI**

Coordinatore: Chiar.mo Prof. **Roberto L. WEINSTEIN**

# INDICE

1. Introduzione
2. La Malattia di Alzheimer
  - 2.1 Fase preclinica della Malattia di Alzheimer e concetto di Mild Cognitive Impairment
3. Accuratezza di un test diagnostico
4. I test di memoria
  - 4.1 Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)
    - 4.1.1 Descrizione dell'FCSRT
  - 4.2 Dual Task (DT)
  - 4.3 Short Term Memory Binding (STMB)
    - 4.3.1 Memoria per le forme
    - 4.3.2 Memoria per il binding forma-colore
  - 4.4 Teoria della detezione del segnale
    - 4.4.1 La sensibilità del sistema: l'indice d'
    - 4.4.2 Il criterio della risposta: l'indice c
    - 4.4.3 Calcolo dell'indice di sensibilità d'
    - 4.4.4. Il rapporto di probabilità  $\beta$
- 5 Valutazione dell'accuratezza diagnostica di tre test per la malattia di Alzheimer: Memory Binding, Free and Cued Selective Reminding Test e Dual Task
  - 5.1 Premesse, paradigmi sperimentali e obiettivi dello studio
  - 5.2 Materiali e metodi
    - 5.2.1 Partecipanti
    - 5.2.2 Work-up diagnostico
    - 5.3.3 Somministrazione dei test sperimentali
- 6 Analisi statistiche
- 7 Risultati
- 8 Discussione
- 9 Tabelle
- 10 Bibliografia

# 1 Introduzione

L'accuratezza e la precocità della diagnosi di demenza sono cruciali sia per il paziente e la sua famiglia che per la ricerca medica tesa a studi di epidemiologia ed allo sviluppo di strategie terapeutiche efficaci basate su meccanismi molecolari ben definiti.

La sindrome di demenza, infatti, raggruppa molte malattie che riconoscono diversi meccanismi eziopatogenetici e che vengono formalmente definite dopo la verifica patologica; si stima che la concordanza tra la diagnosi clinico-strumentale in vita e diagnosi *post-mortem* sia del 70-80% (Cavallaro T, 2008).

La progressiva disintegrazione delle funzioni cognitive e del comportamento costituisce l'essenza delle sindromi demenziali, ma tale disintegrazione assume aspetti diversi nelle varie forme di demenza, in funzione della specifica localizzazione lesionale che le diverse forme di demenza hanno nelle loro fasi iniziali.

La diagnosi differenziale fra le demenze in fase precoce deve quindi basarsi su tre tipi di conoscenze: (a) le strutture anatomiche selettivamente colpite nelle prime fasi di evoluzione delle varie forme di demenza; (b) il ruolo svolto da queste strutture nell'architettura funzionale dei processi cognitivi; (c) i test neuropsicologici che studiano nel modo più efficace le componenti colpite dei processi cognitivi.

Mentre nella maggior parte delle forme secondarie di demenza la diagnosi si basa su criteri estrinseci alla neuropsicologia, essendo desumibile in base a dati anamnestici, laboratoristici o neuro radiologici, nelle forme degenerative i dati neuropsicologici assumono un ruolo fondamentale.

Infatti, nella maggior parte dei casi, tutte le principali forme di demenza hanno, almeno nelle loro fasi iniziali, una precisa localizzazione lesionale e a questa diversità di localizzazioni anatomiche corrispondono sul piano clinico una specifica costellazione di disturbi neuropsicologici e comportamentali (Gainotti G, 2008).

L'enfasi sulla diagnosi differenziale fra le demenze in fase precoce ha orientato la necessità di individuare nuovi criteri diagnostici rivolgendosi in particolare al ruolo dei *biomarker* nella diagnosi di malattia in fase prodromica oppure anche in fase preclinica (Dubois B, 2010).

Tuttavia mentre la ricerca ha dedicato degli sforzi considerevoli a delle questioni centrali sull'uso dei *biomarker* e delle tecniche di *neuroimaging* gli studi sui markers cognitivi sono ancora relativamente scarsi.

Questo è sorprendente se si considera che l'unico criterio clinico che supporta l'utilizzo dei *biomarker* in soggetti che lamentano un disturbo cognitivo è la presenza di un declino delle funzioni cognitive oggettivato dalla somministrazione di test neuropsicologici.

Per esempio, tra i criteri diagnostici per il *Mild Cognitive Impairment* (MCI; Albert MS, 2011; APA, 2013) l'evidenza di una prestazione deficitaria in uno o più domini cognitivi è considerata quale *core criterion*.

La valutazione della memoria, quindi, assume un ruolo centrale in quanto la compromissione della memoria episodica è più comunemente misurata in soggetti con MCI che successivamente evolvono nella diagnosi di Malattia di Alzheimer (MA; Albert MS, 2011).

Tuttavia non è disponibile alcun *gold standard* per la valutazione della memoria nella MA.

E' chiaro per tanto il bisogno di test neuropsicologici specifici per il decadimento cognitivo a carico della memoria nella MA in fase prodromica e in fase precoce e predittivi dell'evoluzione del paziente in demenza.

Sono stati identificati in letteratura tre test che sembrano essere dei candidati promettenti per diventare i *gold standard* della valutazione neuropsicologica nella MA: *Short Term Memory Binding Test*, *Dual Task* e *Free and Cued Selective Reminding Test*.

Il primo è il *Short Term Memory Binding Test* (STMBT).

La compromissione dei meccanismi responsabili di consolidare informazioni integrate nella traccia di memoria a breve termine verbale è selettivamente compromessa nella MA di grado

lieve e moderato se comparata alle condizioni di invecchiamento sano (Brockmole JR, 2008) e di depressione cronica nell'anziano (Parra MA, 2010).

Uno studio successivo rileva una *performance* deficitaria a delle prove di memoria a breve termine verbale in soggetti portatori della mutazione della presenilina-1 e con quadri clinici asintomatici (Parra MA, 2010).

Questi dati supportano l'ipotesi che una performance deficitaria al STMB potrebbe essere un *marker* cognitivo precoce di MA sporadico.

Il secondo è il Dual Task (DT; Baddeley AD, 1986; Baddeley AD, 1991; Della Sala S, 2010).

La performance al DT risulta discriminare efficacemente la MA dall'invecchiamento sano e dalla depressione (Kaschel R., 2009).

La performance al DT, inoltre, sembra essere preservata nei soggetti con diagnosi di MCI, suggerendo che il test è un valido strumento per lo studio della progressione della malattia piuttosto che per la diagnosi precoce (Foley JA, 2011).

Il terzo test è il *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT; Grober E, 1988).

Questo tradizionale test di memoria ha un elevato valore predittivo della progressione in MA in soggetti con deficit isolati di memoria.

In particolare Dubois (2007) ritiene che la perdita di memoria episodica di "tipo ippocampale" (caratterizzata da un deficit nella rievocazione libera che non si normalizza a seguito della fase di codifica dell'informazione) possa essere indicato quale criterio cardine per la diagnosi di MA in fase prodromica.

Questa ipotesi è supportata da uno studio che indica il ruolo predittivo della performance deficitaria al test FCSRT nella progressione a MA in soggetti con quadri sintomatologici che soddisfano i criteri per la diagnosi di MCI (Sarazin M, 2007).

## 2 Malattia di Alzheimer

Un ruolo molto importante nella comprensione degli aspetti clinici ed evolutivi della Malattia di Alzheimer (MA) è stato svolto dal modello di stadiazione neuropatologica proposto da Braak H e Braak E (1991).

Secondo questi autori la degenerazione neuro fibrillare inizia a livello della corteccia entorinale e dell'ippocampo e si diffonde successivamente alle aree associative neocorticali, risparmiando soltanto le aree di proiezione sensori-motoria della corteccia.

I sintomi clinici corrispondenti a questi stadi anatomici consistono in un disturbo selettivo della memoria episodica nello stadio entorino-ippocampale ed in un deficit cognitivo conclamato e polisettoriale (disturbi semantico-lessicali e delle funzioni attenzionali/esecutive, aprassia costruttiva, disturbi di riconoscimento e di orientamento spaziale), nello stadio di coinvolgimento delle aree associative neocorticali.

Dubois B (2007) ha proposto che le caratteristiche del deficit mnesico che contraddistinguono la malattia di AD fin dalle sue fasi precoci siano:

- (a) deficit di memoria episodica;
- (b) nessun miglioramento della prestazione mnesica con facilitazione o riconoscimento, una volta controllato che sia avvenuta l'effettiva codifica dell'informazione.

Questo *pattern neuropsicologico* viene considerato come il deficit centrale “della fase prodromica della MA” (Dubois B, 2010).

La garanzia dell'effettiva codifica delle informazioni può essere ottenuta attraverso una “specificità codificante”, ovvero associando l'elemento a delle categorie semantiche durante la fase di codifica e di recupero.

È noto che nei soggetti normali, un apprendimento controllato induce specifici processi semantici per gli item che devono essere ricordati (Tulving, 1973).

Se lo stesso suggerimento semantico impiegato per imparare gli elementi da memorizzare viene poi utilizzato per ricordare quegli item non recuperati dalla rievocazione libera, si dovrebbe ottenere la massima prestazione mnemonica.

La codifica è una potente tecnica che garantisce un efficiente apprendimento e la conseguente memorizzazione nei soggetti sani (Ivnik RJ, 1997).

L'uso di tecniche di apprendimento controllato nel valutare testisticamente la memoria, si è dimostrato utile nel distinguere tra deficit di apprendimento e immagazzinamento tipici della MA da deficit mnemonici risultanti da difficoltà di attenzione o strategie di *recall* inefficienti.

Nel primo caso, il suggerimento semantico produce un effetto ridotto o assente (Petersen RC, 1994; Petersen RC, 1995; Tuokko H, 1991).

Nel secondo caso, sempre attraverso il suggerimento semantico, si verifica un miglioramento o addirittura una normalizzazione della prestazione (Fossati P, 2002).

Le prove di esame dell'apprendimento più efficaci per lo studio dei deficit di memoria nella MA sono quelle basate sulle liste di parole per quanto riguarda la memoria verbale e sulla riproduzione a distanza di tempo di materiale visuo-spaziale per quanto riguarda la memoria visiva.

Sia nel primo che nel secondo caso sono molto usati i test costruiti da Rey, vale a dire il test di apprendimento di 15 parole non correlate fra di loro e la riproduzione a memoria della Figura complessa di Rey-Osterrieth.

Questi test comunemente usati nelle *memory clinic* o non contemplano una prova di rievocazione con facilitazione e riconoscimento, oppure non prevedono la verifica dell'avvenuta codifica dell'informazione. Sorge quindi l'esigenza di un test di memoria avente le caratteristiche idonee ad identificare i deficit mnemonici precoci che caratterizzano la MA.

## 2.1 Fase preclinica della Malattia di Alzheimer e concetto di Mild Cognitive Impairment

L'esistenza di una fase preclinica della MA sembra essere accettata soprattutto in virtù di due considerazioni: (a) la MA è una patologia lentamente progressiva quindi è possibile che la sua insorgenza possa precedere il periodo in cui i sintomi si manifestano chiaramente consentendo la diagnosi clinica; (b) nelle forme ereditarie la malattia è presente in maniera potenziale sin dalla nascita ma si manifesta nell'età adulta, quindi esiste un periodo in cui la malattia è presente ma asintomatica.

Small BJ (2000) ha analizzato la durata della fase preclinica prendendo in esame per sei anni, attraverso valutazioni cognitive successive, una popolazione di soggetti che all'inclusione non presentava demenza, dimostrando che le performance cognitive dei soggetti che sviluppano la MA si deteriorano poco prima che la malattia sia clinicamente diagnosticabile.

Il termine "*Mild Cognitive Impairment*" (MCI) venne introdotto da Petersen RC nel 1999, nel contesto del concetto di "*continuum cognitive*" tra normalità e demenza.

In particolare il MCI venne proposto come la fase di transizione tra la normalità e la MA.

La definizione di MCI (Petersen RC, 1999) prevede la presenza di:

- (a) disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente corroborato dai familiari o dal medico curante;

associato a tutte le seguenti caratteristiche:

- (b) disturbo oggettivo di memoria;
- (c) completa autonomia nelle attività della vita quotidiana;
- (d) normalità dei test di cognitivà globale;
- (e) assenza di demenza, i cui criteri secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (APA, 1994) comprendono: deficit di memoria, afasia e/o aprassia, agnosia o compromissione delle funzioni esecutive e livello di compromissione tale da



interferire in modo significativo con il funzionamento sociale o occupazionale del paziente e da costituire un cambiamento rispetto ad un precedente livello di performance.

Questa definizione, in seguito pubblicata nel 2001 dalla Quality Standards Sub Committee of the American Academy of Neurology, identifica il decadimento cognitivo lieve essenzialmente con il disturbo a carico della memoria e viene rivista nel 2004 dall'International Working Group on MCI in considerazione della maggior complessità di detta condizione con il riconoscimento di più sottotipi.

I criteri diagnostici identificati dall'International Working Group on MCI (2004) sono i seguenti:

- (a) la persona non è né normale né demente;
- (b) è evidente un deterioramento cognitivo nel tempo dimostrato da misure oggettive;
- (c) il declino cognitivo è percepito dal paziente e/o da un congiunto;
- (d) l'autonomia nella vita di tutti i giorni è preservata e le attività strumentali complesse della vita quotidiana sono o preservate o solo lievemente compromesse.

In base al diverso profilo neuropsicologico vengono, inoltre, identificati dall'International Working Group on MCI, 3 sottotipi di MCI:

- (a) MCI amnestico, caratterizzato da deficit di memoria, che viene a coincidere con la prima definizione di MCI di Petersen RC (1999);
- (b) MCI singola funzione non memoria, in cui è compromessa una singola funzione cognitiva diversa dalla memoria;
- (c) MCI multi-dominio, che comprende vari gradi di compromissione in più funzioni cognitive (linguaggio, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali), con o senza il coinvolgimento della memoria.

Studi su soggetti MCI afferenti a *memory clinics* (Kluger A, 1999; Geslani T ,2005) hanno dimostrato che non tutti i soggetti evolvono a demenza, ma solo una percentuale variabile dal 12 al 30 % annuo.

I dati raccolti in uno studio longitudinale multicentrico (Perri RJ, 2007) dimostrano che il 40 % dei soggetti MCI amnestici alla *baseline* è evoluto in MA dopo due anni di follow-up, il 24.1% ha mantenuto un profilo cognitivo stabile, il 13% ha mantenuto un deficit cognitivo di grado lieve modificando il profilo cognitivo mentre il 17% ha normalizzato l'assetto cognitivo.

### 3 Accuratezza di un test diagnostico

La diagnosi, insieme alla prognosi e alla terapia, è uno dei tre processi decisionali della medicina clinica.

I test diagnostici ideali o *gold standard* discriminano perfettamente i malati dai sani, cioè, una volta eseguito il test, gli individui vengono classificati con assoluta certezza come affetti o non affetti dalla malattia di interesse.

Quando un determinato test diagnostico non discrimina in maniera netta i malati dai sani, cioè quando le distribuzioni dei risultati del test sono parzialmente sovrapposte negli individui affetti e non affetti da una specifica malattia, è necessario calcolare il grado di incertezza della classificazione.

Se il risultato del test diagnostico di interesse è una variabile binaria (affetto/non affetto), è sufficiente calcolare la sensibilità, la specificità, il potere predittivo positivo, il potere predittivo negativo e l'accuratezza.

Il potere diagnostico di un test è di per sé un concetto multidimensionale, in quanto include la sensibilità, la specificità, il potere predittivo positivo, il potere predittivo negativo e l'accuratezza.

Per comprendere il significato di questi indici consideriamo la Tabella 1 che mette in rapporto, in termini generali, i risultati di un ipotetico test diagnostico (che può essere positivo o negativo) con la presenza/ assenza di una specifica malattia.

Utilizzando i dati riportati in ciascuna cella della Tabella 1 (denominata Tabella di Contingenza) è possibile calcolare i 5 indici che esprimono il potere diagnostico di un test, cioè:

- (a) la *sensibilità*: la proporzione di pazienti con *test* positivo tra tutti quelli che hanno la malattia  $[a/(a+c)]$ , cioè la proporzione di veri positivi;

- (b) la *specificità*: la proporzione di pazienti con *test* negativo tra tutti quelli che sono sani  $[d/(b+d)]$ , cioè la proporzione di veri negativi;
- (c) il *potere predittivo positivo*: la proporzione di pazienti malati tra tutti quelli che sono positivi al *test*  $[a/(a+b)]$ ;
- (d) il *potere predittivo negativo*: la proporzione di pazienti sani tra tutti quelli che sono negativi al *test*  $[d/(c+d)]$ ;
- (e) l'*accuratezza*: la proporzione di pazienti correttamente classificati  $[(a+d)/N]$ .

**TABELLA 2 X 2 TRA I RISULTATI DI UN IPOTETICO TEST DIAGNOSTICO  
(POSITIVO/NEGATIVO) E LA PRESENZA/ASSENZA DI UNA SPECIFICA**

**MALATTIA**

<b>Risultato del test</b>	<b>Malattia</b>		
	<b>Presenza</b>	<b>Assenza</b>	
<b>Positivo</b>	a	b	a+b
<b>Negativo</b>	c	d	c+d
<b>Totale</b>	a+c	b+d	N

**Tabella 1: Tabella di Contingenza**

La sensibilità e la specificità sono misure indipendenti dalla prevalenza della malattia, cioè non sono influenzate dalla frequenza con cui una certa patologia è presente in uno specifico campione di individui.

Viceversa, il potere predittivo negativo e positivo sono invece strettamente dipendenti dalla frequenza della malattia di interesse (D'Arrigo G, 2011).

## 4 I test di memoria

Le prove di esame dell'apprendimento più efficaci per lo studio dei deficit di memoria nella MA sono quelle basate sulle liste di parole e sul materiale semanticamente strutturato per quanto riguarda la memoria verbale e sulla riproduzione a distanza di tempo di materiale visuo-spaziale per quanto riguarda la memoria visiva.

La Rievocazione di un breve racconto (Novelli G, 1986) prevede la rievocazione immediata e differita e misura la memoria a lungo termine verbale.

La Lista delle 15 parole di Rey (Carlesimo GA, 1996) è una prova di apprendimento e rievocazione di una lista di parole utilizzata per studiare la memoria verbale.

Mentre la rievocazione differita è espressione unicamente di processi di memoria a lungo termine episodica, la rievocazione immediata coniuga verosimilmente processi di memoria a breve e lungo termine.

Il test fornisce così due punteggi: uno per la rievocazione immediata ed uno per quella differita. Esistono tre liste di parole parallele che possono essere alternativamente utilizzate nei controlli successivi per evitare effetti di apprendimento nei follow-up successivi.

Per valutare la memoria visuo-spaziale è frequentemente utilizzata la riproduzione a memoria della Rievocazione della Figura di Rey (Osterrieth PA, 1944; Cafarra P, 2002), un test che valuta l'abilità mnestica visuo-spaziale a breve termine e a lungo termine.

Il soggetto ha il compito di copiare una figura geometrica complessa priva di significato e, dopo una pausa di 3 minuti, di riprodurla a memoria.

Questi test comunemente usati nelle *memory clinic* o non contemplano una prova di rievocazione con facilitazione e riconoscimento, oppure non prevedono la verifica dell'avvenuta codifica dell'informazione.

#### **4.1 Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)**

Questo test di memoria ha un elevato valore predittivo della progressione in MA in soggetti con deficit isolati di memoria.

In particolare Dubois B. (2007) ritiene che la perdita di memoria episodica di “tipo ippocampale” (caratterizzata da un deficit nella rievocazione libera, che non si normalizza a seguito della fase di codifica dell’informazione), possa essere indicato quale criterio cardine per la diagnosi di MA in fase prodromica.

Questa ipotesi è supportata da uno studio che indica il ruolo predittivo della performance deficitaria al test FCSRT nella progressione a MA in soggetti con quadri sintomatologici che soddisfano i criteri per la diagnosi di MCI (Sarazin M, 2007).

Il FCSRT (Buschke H, 1984; Grober E, 1987) ha le premesse neuropsicologiche per essere idoneo a tale scopo. L’FCSRT è un test di memoria in cui viene garantita e controllata l’effettiva codifica degli stimoli e viene valutato l’impatto della facilitazione, attraverso il suggerimento semantico, sulla rievocazione.

Il test è suddiviso in due parti, una fase di studio e una fase di memoria.

Nella prima fase, viene chiesto ai soggetti di indicare e nominare l’elemento corrispondente alla categoria semantica fornita dall’esaminatore.

Questa fase fornisce la garanzia dell’effettiva codifica degli stimoli.

Successivamente, nella fase di memoria, il soggetto è sottoposto a una serie di trials di rievocazione libera e facilitata.

È stato dimostrato che il FCSRT risulta essere in grado di predire la presenza di demenza (Grober E, 2000), distinguendo tra la malattia di Alzheimer e altre demenze (Pasquier F, 2001; Pillon B, 1994) e prevedendo la progressione da Mild Cognitive Impairment (MCI) a demenza di AD (Sarazin M, 2007).

Recentemente è stato riscontrato che i punteggi all'FCSRT correlano con la misura strutturale della grandezza dell'atrofia dell'ippocampo (Sarazin M, 2010).

Tuttavia, la superiorità dell'FCSRT rispetto alle altre classiche misure di memoria senza facilitazione nella differenziazione fra pazienti con MCI e AD e anziani sani è ancora oggetto di dibattito (Grober E, 1987; Carlesimo GA, 2011; Grober E, 1988; Saka E, 2006).

Diverse versioni dell'FCSRT sono usate nella pratica clinica.

Le versioni del test possono differire per numero di items, 12 (Buschke H, 1984; O'Connell M, 2002) o 16 (Ivnik JR, 1997; Grober E, 1987; Sarazin M, 2007; Grober E, 1998; Pena-Casanova J, 2009), per le caratteristiche fisiche degli stimoli, ad esempio la versione che utilizza i disegni (Grober E, 1987) di Snodgrass JG (1980) oppure parole stampate (Sarazin M, 2007; Auriacombe S, 2010; Lekeu S, 2003; Tounsi H, 1999) e in ultimo possono differire per la procedura di somministrazione.

In particolare le versioni differiscono nel numero di trial nella fase di memoria, 3 (Sarazin M, 2007; Grober E, 1998; Pena-Casanova J, 2009; Grober E, 1997) o 6 (Ivnik JR 1997; Petersen RC, 1994), e nell'inclusione o meno di una fase di riconoscimento (Tounsi H, 1999).

Dati normativi per soggetti anziani sono stati prodotti dal progetto MOANS (Ivnik JR, 1997), dal progetto NEURONORMA (Pena-Casanova J, 2009) e dal The Aging Project of the Einstein College of Medicine (Grober E, 1998).

#### 4.1.1 Descrizione dell'FCSRT

12 fotografie a colori di stimoli appartenenti a categorie semantiche differenti, 6 stimoli appartengono al dominio dei living e 6 a quello dei non living, sono state selezionate da un database pubblico (Viggiano, 2004). Di seguito la lista di stimoli utilizzati:

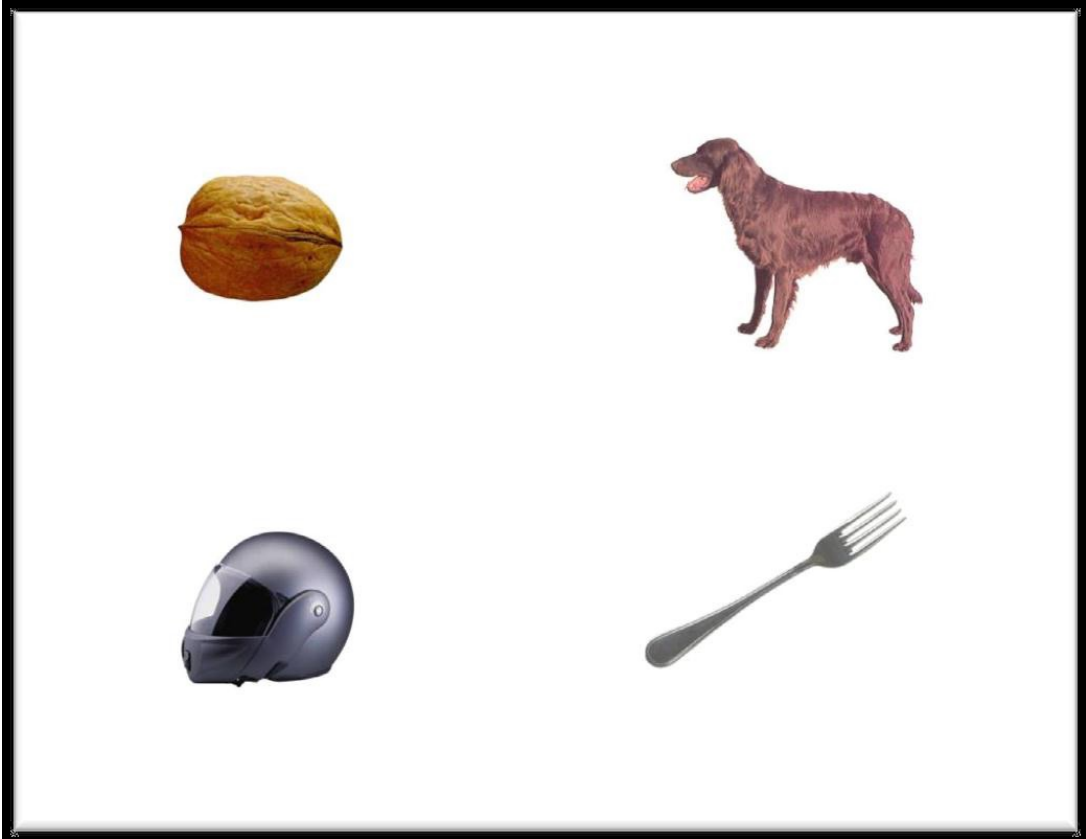
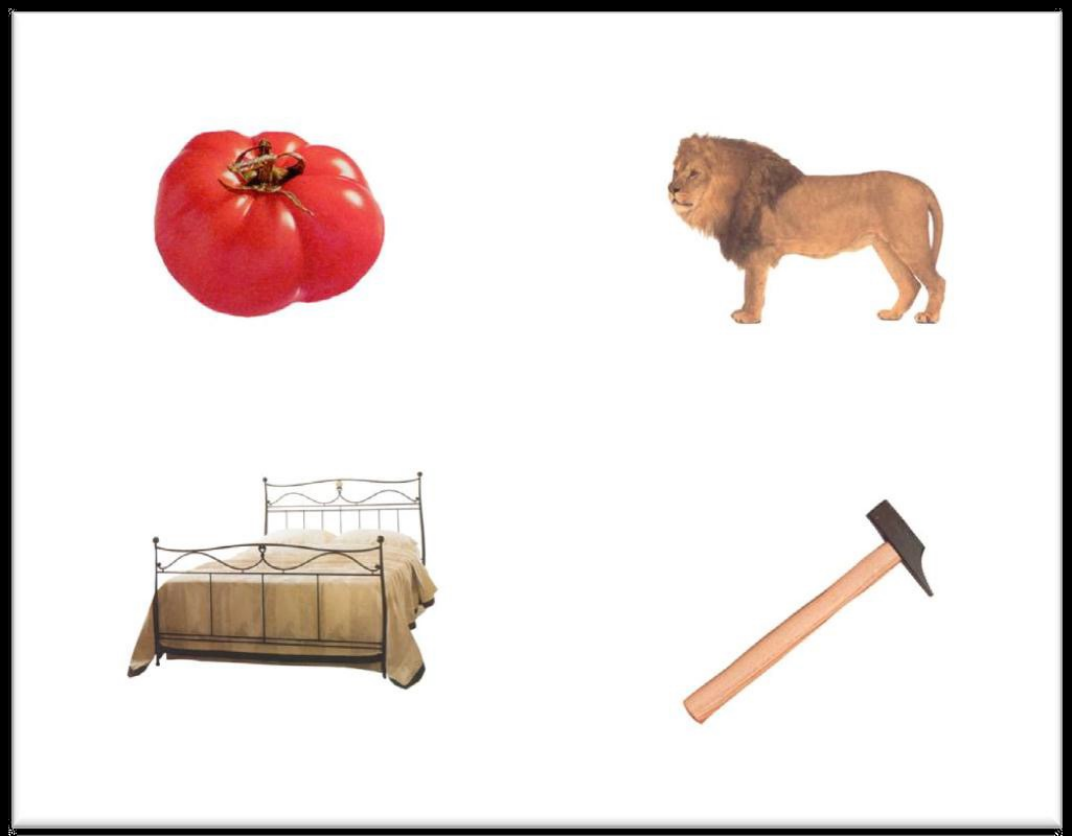
	Elemento	Categoria semantica
<b>Foglio 1</b>	Pomodoro	Verdura
	Leone	Animale feroce
	Letto	Mobile
<b>Foglio 2</b>	Martello	Attrezzo
	Noce	Frutta secca
	Cane	Animale domestico
	Casco	Cosa che si indossa
<b>Foglio 3</b>	Forchetta	Utensile da cucina
	Mela	Frutta fresca
	Rosa	Fiore
	Tromba	Strumento musicale
	Aereo	Mezzo di trasporto

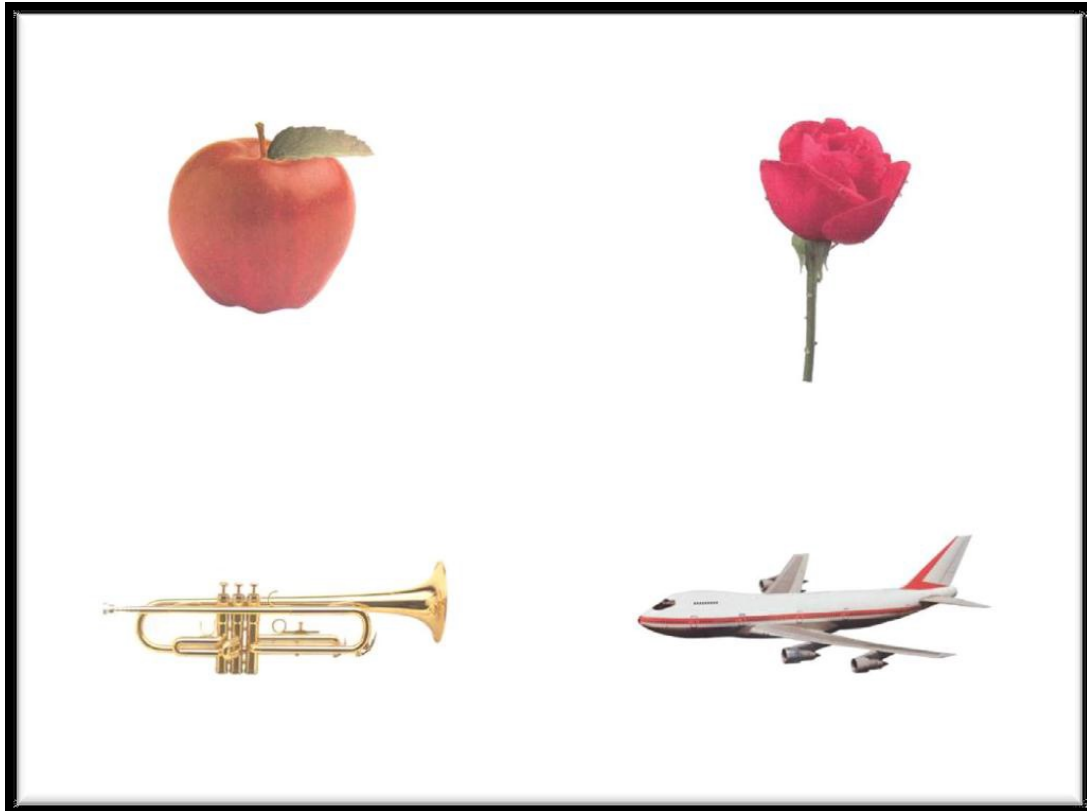
Gli stimoli sono controllati per le variabili che si pensa influenzino la memorizzazione: frequenza ( $p = 0.173$ ), età di acquisizione del concetto ( $p = 0.115$ ), familiarità visiva ( $p = 0.345$ ), complessità visiva ( $p = 0.753$ ), accordo sul nome della figura ( $p = 0.109$ ) (Dell'Acqua R, 2000).

Gli stimoli da imparare sono presentati quattro per volta, in tre trial consecutivi. I quattro stimoli usati in ogni trial sono stati bilanciati per complessità visiva ( $p = 0.618$ ), familiarità visiva ( $p = 0.491$ ), accordo sul nome ( $p = 0.119$ ), frequenza d'uso ( $p = 0.683$ ), età d'acquisizione ( $p = 0.986$ ) e numero di lettere ( $p = 0.352$ ).



Di seguito, le fotografie degli stimoli utilizzati nel test.





Frasson P. (2011) ha sviluppato una nuova versione del FCSRT e raccolto i dati normativi per la popolazione italiana. Questa versione del test si caratterizza per il superamento di svariati problemi metodologici cruciali presenti nelle diverse versioni attualmente in uso.

In primo luogo, è stata posta l'attenzione sul peso che variabili differenti possano avere su in una prova di apprendimento, inclusa la frequenza lessicale e l'età di acquisizione dei concetti.

In secondo luogo, è stato preso in considerazione il fatto che la MA possa presentare un effetto-categoria specifico come ad esempio una più scarsa prestazione per entità viventi piuttosto che per gli oggetti (Silveri MC,1991).

Questo fenomeno può essere un artefatto dovuto a uno sbilanciamento degli stimoli utilizzati come variabili.

Invece i 12 stimoli della versione del test utilizzata, 6 dal dominio degli esseri viventi e 6 da quello dei non viventi, sono stati bilanciati per altre potenziali variabili interferenti come la familiarità e complessità visiva.

Età, scolarità e sesso sono risultate fattori interferenti con la prestazione in diverse versioni del FCSRT (Grober E., 1998; Pena-Casanova J, 2009).

Ad esempio Ivnik RJ (1997), hanno scoperto che la prestazione al FCSRT è fortemente influenzata dall'età ma solo in modo modesto da sesso e scolarità.

		Età											
		40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95
<b>(a) Rievocazione</b>													
<b>immediata libera</b>													
<b>Maschi<sup>1</sup></b>													
<b>Scolarità</b>													
<b>5</b>		-3,66	-2,9	-2,13	-1,37	-0,6	0,16	0,93	1,69	2,46	3,22	3,99	4,75
<b>8</b>		-4,28	-3,51	-2,75	-1,98	-1,22	-0,45	0,31	1,08	1,84	2,61	3,37	4,14
<b>13</b>		-5,09	-4,32	-3,56	-2,79	-2,03	-1,26	-0,5	0,27	1,03	1,8	2,56	3,33
<b>17</b>		-5,63	-4,86	-4,1	-3,33	-2,57	-1,8	-1,04	-0,27	0,49	1,26	2,02	2,79
<b>Femmine<sup>2</sup></b>													
<b>Scolarità</b>													
<b>5</b>		-2,39	-1,62	-0,86	-0,09	0,67	1,44	2,2	1	1,77	2,53	3,88	6,03
<b>8</b>		-3,01	-2,24	-1,48	-0,71	0,05	0,82	1,58	3,73	4,5	5,26	4,64	5,41
<b>13</b>		-3,82	-3,05	-2,29	-1,52	-0,76	0,01	0,77	3,11	3,88	4	3,83	4,6
<b>17</b>		-4,35	-3,59	-2,82	-2,06	-1,29	-0,53	1,54	2,3	3,07	2,53	3,3	4,06
<b>(b) Rievocazione</b>													
<b>differita libera<sup>3</sup></b>													
		-1,44	-1,17	-0,9	-0,63	-0,36	-0,09	0,18	0,45	0,72	0,99	1,26	1,53

**Tabella 2. Fattori di correzione da aggiungere o sottrarre ai punteggi grezzi.**

<sup>1</sup> Punteggio corretto = punteggio grezzo + [(età – 66.61) x 0.153] – [(vscolarità – 3.24) x 1.042] + 0.637

<sup>2</sup> Punteggio corretto = punteggio grezzo + [(età – 66.61) x 0.153] – [(vscolarità – 3.24) x 1.042] - 0.637

<sup>3</sup> Punteggio corretto = punteggio grezzo + 0.054 x (età – 66.61)

<b>Equivalent Scores</b>	<b>IFR a</b>	<b>ITR b</b>	<b>DFR c</b>	<b>DTRb</b>	<b>ISC b</b>	<b>Number of Intrusion b</b>
<b>0</b>	0-19.59	< 35	0-6.31	< 11	< 0.9	< 0
<b>1</b>	19.60- 22.53	-	6.3-7.66	-	-	-
<b>2</b>	22.54- 25.46	-	7.67-9.00	-	-	-
<b>3</b>	25.47- 28.40	-	9.01-10.34	-	-	-
<b>4</b>	28.41-36	-	10.35-12	-	-	-

**Tabella 3. Valori che definiscono i punteggi equivalenti per IFR e DFR e i punteggi di cut off per ITR, DTR, ISC e il numero di intrusioni.**

Legenda:

- IFR = rievocazione immediata libera;
- ITR = rievocazione immediata totale;
- DFR = rievocazione differita libera;
- DTR = rievocazione differita totale;
- ISC = indice di sensibilità al suggerimento semantico;
- a = punteggi equivalenti calcolati dopo la correzione per età, sesso e scolarità
- b = a causa della della distribuzione dei valori osservati, solo i punteggi di "cut off" sono stati calcolati
- c = punteggi equivalenti calcolati dopo la correzione per età.

Ghiretti R. (2012) ha indagato in maniera specifica la validità di costrutto dell'FCSRT dimostrando che il test correla con gli altri classici test di memoria episodica usati nella pratica clinica, più specificatamente la rievocazione di un breve racconto e la lista delle 15 parole di Rey mentre risulta indipendente da fattori come il linguaggio e le funzioni esecutive, indipendenza emersa dal confronto con test che valutano tali funzioni come il Trail Making Test (A) (TMT-A; Giovagnoli AR, 1996), le Matrici di Raven (PM47; Measso G, 1993), la copia della Figura di Rey (Cafarra P, 2002), il tempo al Test di Stroop (Cafarra P, 2002) e le Fluenze per lettera (Novelli G, 1986) e per categoria (Carlesimo GA, 1996).

Inoltre Ghiretti R (2012) ha dimostrato che l'FCSRT è un test utile nel discriminare i soggetti con MCI che progrediscono a demenza entro 1 anno dalla diagnosi da quelli che non progrediscono. In particolare il subitem di FCSRT più utile è risultato il accurati il DFR. Ad una prestazione patologica al DFR, infatti, corrispondono una specificità del 81% (ovvero un basso numero di falsi positivi) ed un rischio di progressione a demenza 8 volte maggiore. Anche ISC è risultato un buon predittore di progressione a demenza, anche se meno potente rispetto a DFR (OR 0.001; 95% CI 0.00-0.47).

In conclusione, i risultati preliminari di questo studio consentono di affermare che la versione italiana dell' FCSRT validata per la popolazione italiana, è uno strumento promettente per lo screening dei soggetti con MCI, consentendo esso di individuare i soggetti a rischio di progressione a demenza che devono essere candidati ad accertamenti più approfonditi.

## **4.2 Dual Task (DT)**

Il *Dual Tasking* è la capacità di eseguire due compiti contemporaneamente.

I paradigma del DT sono stati utilizzati per realizzare alcuni modelli di controllo attentivo (Fernandes MS, 2000; Naveh-Benjamin M, 2005) e nell'indagine di deficit a carico del

controllo attento a seguito di lesioni cerebrali focali o diffuse, tra le quali anche le patologie neurodegenerative (Baddeley AD 2001; Balota DA 2001; Logie RH, 2004).

Comunque, il suo uso nella pratica clinica è stato limitato dall'assenza di una versione del compito spendibile e facile da usare e dalla mancanza di dati normativi (Della Sala S, 2010).

I paradigmi sperimentali valutano l'abilità del Dual Tasking esaminando l'abilità di eseguire due compiti prima separatamente e poi insieme.

La differenza tra la performance su ciascun compito specifico e nella condizione di DT fornisce un indicatore dell'abilità di Dual Tasking.

La natura dei due compiti è per tanto un fattore importante nella valutazione dell'abilità del DT (MacPherson SE, 2007).

Il DT dovrebbe valutare, inoltre, la performance contemporanea su due compiti che non competono nell'utilizzo dello stesso processo sotteso (Allport A, 2000; Monsell S, 2003), ad esempio la presentazione di stimoli per il richiamo verbale associati ad un compito di tracking oculomotorio (Logie RH, 2004).

Così una valutazione accurata dell'abilità del DT dovrebbe includere una misura dell'impatto del DT nell'esecuzione di entrambi i compiti (Della Sala S, 2010).

Diversi studi riportano che il DT è più compromesso in soggetti adulti sani che in soggetti adulti giovani (Della Sala S, 2010) e in particolare il DT è compromesso dall'età quando uno dei due compiti coinvolge il tempo di reazione (Logie RH, 2007).

Numerosi studi hanno rilevato una compromissione nell'abilità di DT in soggetti con MA confrontati con controlli sani *matched* per età (Della Sala S, 2010).

Il deficit nelle prove di DT diviene più pronunciato con lo sviluppo della malattia e l'aumento della sua gravità (Della Sala S, 1995).

La specificità del peggioramento del DT nei soggetti con MA è messa in evidenza dalla mancanza di deficit a carico del DT in soggetti anziani con depressione cronica anche quando

presentano la stessa compromissione della memoria a breve termine dei soggetti con MA (Kaschel 2009).

Così, la memoria episodica sembra essere sensibile alla MA, ma non specifica alla malattia, mentre la compromissione di DT sembra essere specifica alla MA se confrontata con la depressione cronica e con l'età anziana.

Le funzioni cognitive pensate per essere richieste nell'esecuzione di due compiti contemporaneamente appartengono al dominio delle funzioni esecutive nel modello di *working model* (Baddeley AD, 2001; Logie RH, 2004), con la compromissione del DT nella MA che riflette il deficit specifico di questa funzione (Della Sala S, 2001; Sebastian MV, 2006).

Benchè i risultati sono chiari e replicati in un ampio spettro di studi, la letteratura si concentra sull'uso di metodi computerizzati nella valutazione dell'abilità del DT.

Questi metodi hanno un'utilità clinica limitata perchè richiedono un equipaggiamento costoso che necessita un adeguato training.

### **4.3 Short Term Memory Binding (STMB)**

Il binding è una funzione cognitiva responsabile dell'integrazione di più caratteristiche differenti che rendono complessi alcuni stimoli o eventi (Treisman AM, 2006; Zimmer HD, 2006).

Nella memoria, il binding assicura un'accurata rappresentazione e ritenzione della relazione tra gli *item* (es. facce e nomi) oppure l'unione di caratteristiche all'interno di oggetti (per esempio la forma e il colore).

Le funzioni relazionali e cognitive del binding agiscono sia a livello della memoria a breve termine (Piekema C, 2006; Piekema C, 2009; Piekema C, 2010) sia della memoria a lungo

termine (Moses SN, 2006) e sono tutte compromesse nella MA (Gallo DA, 2004; Granholm E, 1988; O'Connell H, 2004; Parra MA, 2009; Parra MA, 2011; Swainson R, 2001).

Il binding nella memoria a lungo termine è stato ampiamente studiato nei soggetti con MA (Lindeboom J, 2002; Lowndes G, 2007; O'Connell H, 2004).

Un esempio è rappresentato dall'apprendimento associativo, una funzione cognitiva responsabile della ritenzione a lungo termine della relazione tra componenti di informazione diversi quali gli oggetti e la loro posizione, nomi e facce (Lee AC, 2003; Lindeboom J, 2002).

L'apprendimento associativo, inoltre, diminuisce in efficienza con l'età in soggetti sani (de Jager CA, 2005; de Jager CA, 2002; Naveh-Benjamin M, 2000; Naveh-Benjamin M, 2007; Old SR, 2008) e numerosi studi hanno messo in evidenza una sua compromissione in altre forme di demenza - non MA quali la Demenza Vascolare (Clague F, 2005), la Demenza Fronto-Temporale (Dimitrov M, 1999) e la Demenza associata al Morbo di Parkinson (Taylor AE, 1990).

L'apprendimento associativo è sensibile e specifico nei soggetti con MA. Mentre la memoria associativa è responsabile della formazione di rappresentazioni complesse derivate dall'associazione di eventi o item ciascuno dei quali mantiene la propria identità, il binding associativo consente di integrare caratteristiche differenti all'interno di oggetti e di formare una nuova identità. Comunque il binding nella memoria a breve termine è specificamente compromesso nei soggetti con MA se confrontati con i controlli sani o altre condizioni come la depressione cronica che risultano, quindi, non influenzare la performance al STMBT (Brockmole JR, 2008; Brown LA, 2010; Parra MA, 2009; Parra MA, 2010).

Parra MA (2012) mostra che, confrontando le performance al STMBT e ad una batteria di test neuropsicologici standard, solo il campione di soggetti affetti da MA confrontati con campioni di soggetti affetti rispettivamente da Demenza Fronto-Temporale, Demenza Vascolare, Demenza a Corpi di Lewy e demenza associata al Morbo di Parkinson mostra un



deficit a carico del binding nella memoria a breve termine, mentre tutti i campioni esaminati presentano deficit neuropsicologici a carico della memoria, dell'attenzione e delle funzioni esecutive.

Il binding associativo nella memoria a breve termine richiede un modesto coinvolgimento delle funzioni esecutive e sembra essere sotteso da componenti del network mnesico che sono compromesse dalla MA ma non dalle demenze non-MA.

Il processo di integrazione di singole caratteristiche all'interno di rappresentazioni di oggetti nella working memory potrebbe basarsi su alcune componenti del network della memoria a lungo termine che sono gravemente compromessi nei soggetti con MA se comparati con soggetti affetti da demenza -non MA.

I potenziali candidati sono le regioni extra-ippocampali (per esempio le cortecce entorinale o peririnale) (Haskins AL, 2008) che sono compromesse precocemente nella MA e meno estese nelle demenze -non MA (Parra MA, 2012).

Esistono delle evidenze in studi con pazienti con lesioni ippocampali focali e in studi di neuroimaging funzionale che suggeriscono che il STMB non dipende dall'integrità dell'ippocampo (Baddeley AD, 2010; Baddeley AD, 2011; Piekema C, 2010) ma da strutture cerebrali che sembrano essere o non compromesse oppure riorganizzate nell'invecchiamento sano (Grady CL, , 2008; Insausti R, 1998).

Il STMB binding è sensibile agli effetti della MA sporadica (Parra MA,2009; Parra MA, 2010; Parra MA, 2011) e della MA familiare (Parra MA, 2010; Parra MA, 2011). Inoltre il STMB è l'unica funzione cognitive che si è trovato essere compromessa in soggetti con carriera completamente asintomatica in presenza di una mutazione della Preseniline-1 E280A più di dieci anni prima dell'età media relativa all'esordio della MA (Parra MA, 2010; Parra MA, 2011).

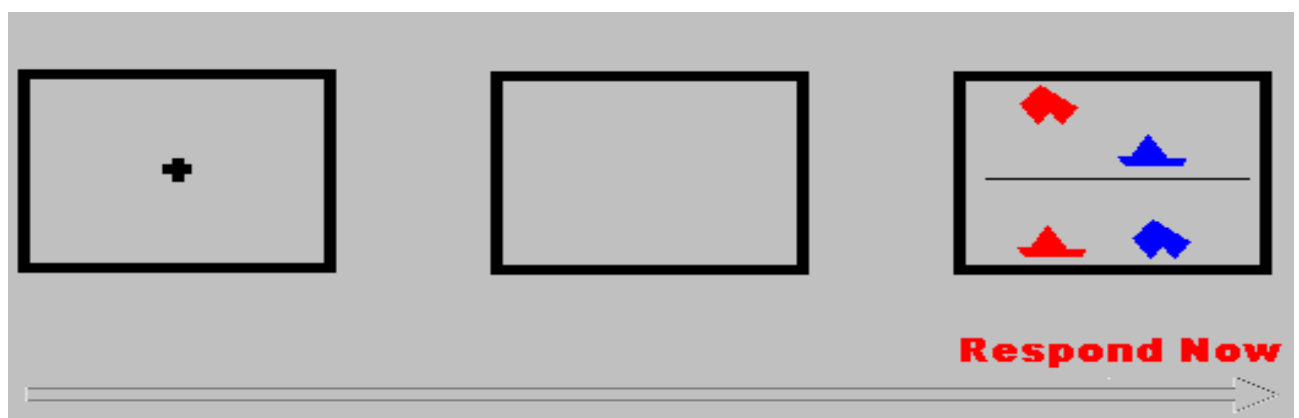
Per indagare il *binding* percettivo, nel presente studio, si usa un compito di *Ricerca visiva*. In questo compito ai partecipanti sono presentati due *pattern* di item sullo schermo del computer.

Lo schermo è diviso in modo simmetrico in due metà da una linea orizzontale bianca. Due *pattern* di forme colorate sono presentate simultaneamente in ciascuna delle due metà dello schermo.

Nel 50% delle prove, i due insiemi sono costituiti dalle stesse forme colorate collocate in posizioni differenti.

Nel restante 50% delle prove, invece, gli item saranno diversi perché in un *pattern* le forme sono scambiate con i colori. Ai partecipanti è chiesto di rispondere velocemente e accuratamente se i due insiemi (quello sopra e quello sotto la linea nera) sono costituiti dalle stesse o diverse forme colorate.

Gli insiemi di item restano sullo schermo fino a che il partecipante risponde. L'esaminatore conferma la scelta del partecipante usando due tasti predefiniti sulla tastiera. L'accuratezza e il tempo di risposta sono registrati per ciascuna singola prova.



**Figura 1. Esempio della sequenza di prova prevista nel Compito di Ricerca Visiva**

Per misurare il *binding* dell'informazione nella *working memory*, si usa il paradigma della detenzione del segnale, di seguito approfondito.

Ciascuna prova consiste in due pattern di item, uno di studio seguito da uno di test che potrebbe essere identico al pattern di studio (50% delle volte) o differente per una caratteristica dei due item presentati.

I pattern consistono in due item presentati in diverse posizioni sullo schermo comparando quello di studio a quello di test. Questo rende la posizione una caratteristica non informativa, così non può essere usata come un facilitatore di memoria. Ogni prova consiste nella seguente sequenza: è presentata una croce di fissazione per 500 ms seguita da una visualizzazione di studio per 2000 ms.

Questa è seguita a sua volta da un intervallo nero di ritenzione dell'informazione per 1000 ms dopo il quale è presentata la visualizzazione di valutazione.

Quest'ultima rimane fino a quando il partecipante non ha risposto verbalmente dicendo "uguale" o "diverso" a seconda che sia individuato un cambio tra lo schermo di studio e quello di valutazione. L'esaminatore conferma queste risposte usando due tasti predefiniti della tastiera.

Le condizioni sperimentali del test sono le seguenti e constano di 32 prove (64 prove in totale):

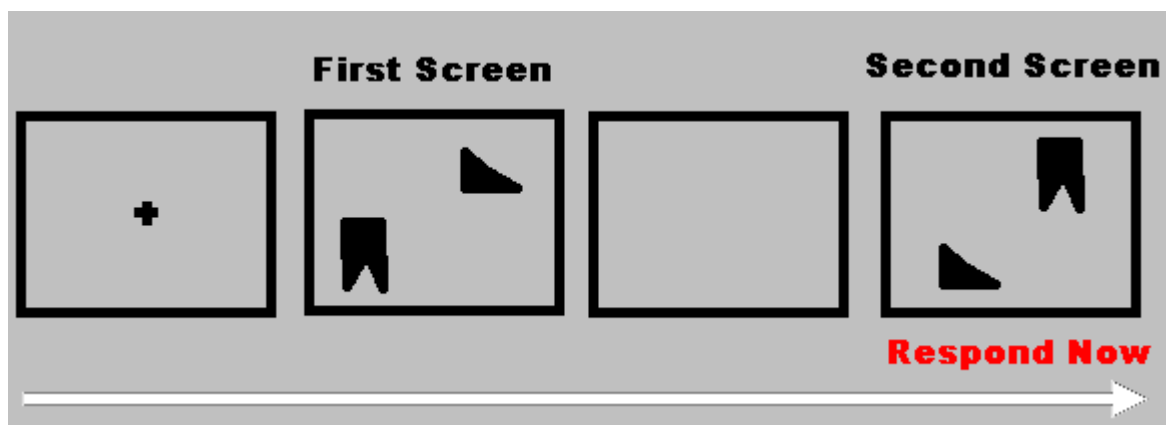
- *Memoria per le forme*
- *Memoria per il binding forma-colore.*

#### **4.3.1 Memoria per le forme**

Questa condizione è presentata ai partecipanti con due forme nere, come raffigurato nella figura sottostante.

Ai partecipanti è chiesto di ricordare queste due forme. Dopo lo schermo iniziale essi decidono se lo schema di test consta di forme uguali o diverse alle precedenti due presentate.

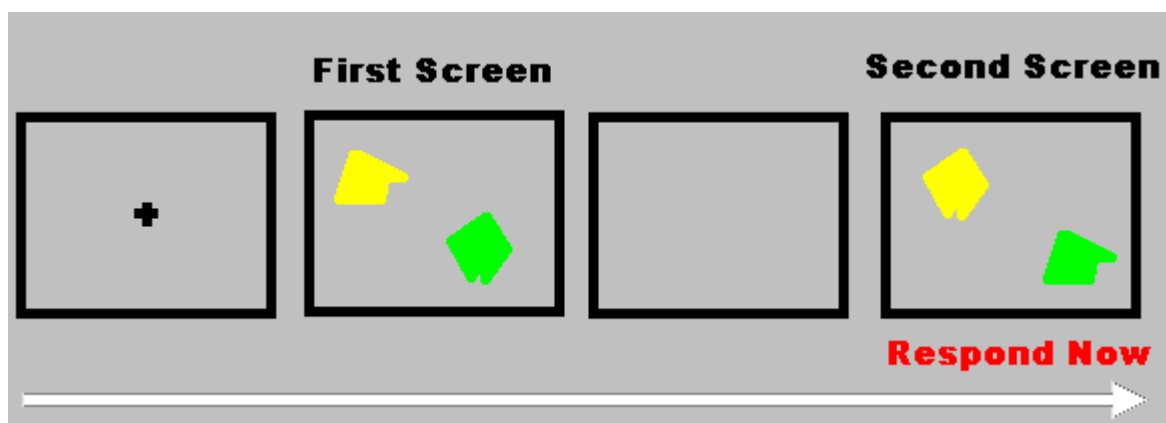
Nelle prove successive due forme nuove sostituiranno quelle precedentemente studiate.



**Figura 2. Esempio della sequenza di prova prevista nella condizione sperimentale: memoria per le forme**

#### 4.3.2 Memoria per il binding forma-colore.

Questa condizione è presentata ai partecipanti con due forme ciascuna di un colore diverso. Ai partecipanti si chiede di ricordare la combinazione di forme e colori. Dopo la presentazione iniziale essi decidono se la seconda presentazione consta delle stesse o differenti combinazioni di forme e colori. Nelle prove successive le forme scambieranno i colori. Perché le forme e i colori siano le stesse sia nella prova di studio sia nella prova di test, si chiede al partecipante di ricordare di quale colore era la forma durante la presentazione di studio al fine di individuare le differenze attraverso le due presentazioni.



**Figura 3. Esempio della sequenza di prova prevista nella condizione sperimentale: memoria per il binding forma-colore**

#### 4.4 Teoria della detezione del segnale

La teoria della detezione del segnale (TDS), sposta l'attenzione dalla misurazione diretta delle soglie sensoriali, alla determinazione delle modalità secondo le quali un soggetto decide che un certo stimolo è presente o assente.

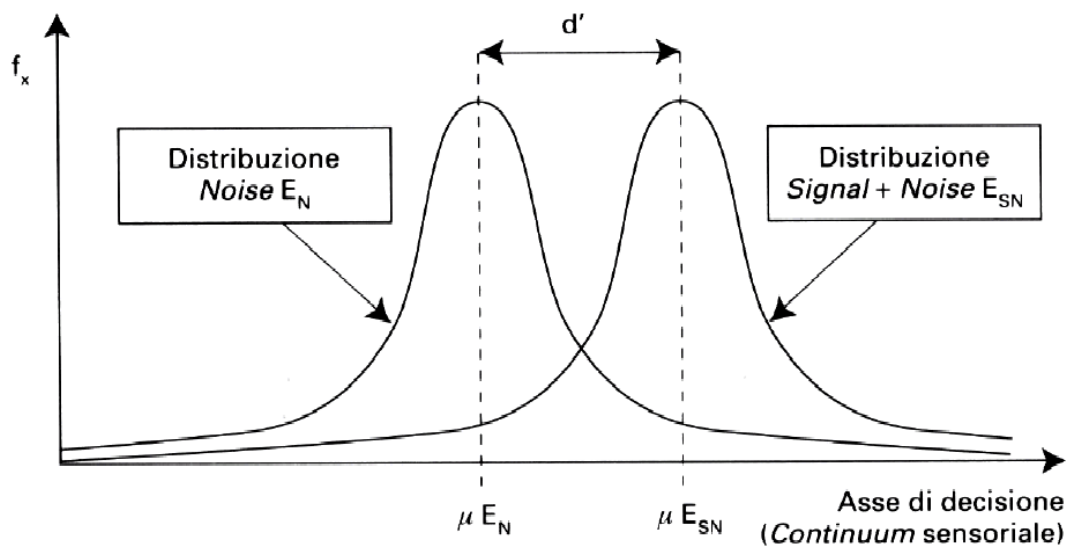
Un rifiuto del concetto di *soglia dello stimolo* (= valore fisico, statisticamente determinato, in grado di elicitare una reazione il 50% delle volte che viene presentato. E' considerata punto 0 sul continuum delle sensazioni).

Al centro di questo vi è una logica considerazione: solo una assenza totale di stimolo non origina alcuna sensazione ed esistono sempre sensazioni elicitate, anche se non vi è alcuno stimolo fisico ben identificabile. Se si impedisce alla vista di cogliere un evento chiudendo gli occhi, è errato dire che non percepisce nulla: si vede il grigio oculare.

L'osservatore non percepisce uno stimolo per il fatto che questo è d'un valore inferiore ad un certa soglia fisica, ma perché il criterio adottato dal soggetto per stabilirne la presenza, è stato fissato ad un livello troppo alto ai fini d'una risposta emettibile. Si passa, quindi, dal concetto di *soglia dello stimolo* a quello di *soglia di risposta*, considerato il vero punto 0 sul continuum delle sensazioni.

La convinzione che qualsiasi prestazione discriminativa possa essere vista come il risultato dell'interazione tra due componenti: la *sensibilità del sistema* percettivo, ovvero la sua capacità di rilevare la presenza di una sorgente stimolante nell'ambiente esterno (funzione sia dei parametri fisici dello stimolo che dell'apparato sensoriale del soggetto) ed il *criterio di risposta*, ovvero l'insieme di tutte quelle variabili che possono influenzare il soggetto, quali la motivazione, la conoscenza di alcuni fatti, le convinzioni implicite circa la probabilità di comparsa di certi stimoli e la valutazione in termini di costi / benefici associati ad alcune risposte. Essenzialmente, il *criterio di risposta*, è una misura della tendenza del soggetto a scegliere una tra le due possibili risposte: stimolo assente – stimolo presente.

La rilevazione, nel caso di stimoli di entità molto modesta, è disturbata dalla presenza di altre sorgenti di stimolazione specifica. Il complesso degli stimoli presenti può essere quindi definito da due distribuzioni normali di cui una,  $N$ , rappresenta il disturbo, e l'altra,  $SN$ , rappresenta l'insieme dei segnali (**Figura 4**).



**Figura 4**

Se lo stimolo è nettamente sovra-sottoliminare, il problema non sorge ma se esso è paralinare il soggetto potrà compiere due tipi di errori a seconda dell'atteggiamento che egli assume di decidere, cioè del criterio di cui si serve nella valutazione. Così, se il soggetto decide di essere molto prudente (criterio conservativo) commetterà diverse omissioni; se decide invece di rischiare (criterio lasso) commetterà diverse identificazioni erronee (falsi allarmi) (**Tabella 4**).

		<b>RISPOSTA DEL SOGGETTO</b>	
		<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>SEGNALE</b> (condizione di stimolazione)	<b>SN</b> (segnale presente)	<b>H</b> (corrette)	<b>M</b> (omissioni)
	<b>N</b> (segnale assente)	<b>FA</b> (falsi allarmi)	<b>CR</b> (rigetti corretti)

**Tabella 4**

#### **4.4.1 La sensibilità del sistema: l'indice d'**

La teoria della detezione del segnale permette l'identificazione del parametro in grado di definire la sensibilità di un soggetto ( $d'$ ,  $d'$ -primo).

Si immagini un soggetto dotato di cuffie a cui venga chiesto di rilevare la presenza di un segnale acustico all'interno di un contesto – sottofondo costituito da rumore bianco continuativamente udibile. Le condizioni di stimolazione sono due:

- 1) *Noise* (N) – presenza, nel campo percettivo, del solo rumore di fondo;

2) *Signal + noise* (SN) – presenza, nel campo percettivo, del segnale acustico sovrapposto al rumore di fondo.

Si noti come questo semplice paradigma possa essere esteso a tutte le situazioni percettive essendo di fatto ineliminabile la presenza di “rumore”.

Una prima fondamentale assunzione della TDS consiste nel ritenere che, nonostante la condizione N e la condizione SN siano fisicamente sempre costanti, i loro effetti sensoriali non lo siano e cambino, da momento a momento, in un modo che può essere adeguatamente descritto dalla distribuzione normale di Gauss.

In una seconda assunzione si ritiene che la distribuzione di N possa essere rappresentata assieme alla distribuzione di SN lungo uno stesso continuum detto *asse di decisione*.

Si veda la **Figura 4** in cui è rappresentato il caso più semplice e a cui si farà riferimento per la spiegazione: quello con distribuzioni N ed SN di varianza omogenea (**Figura 4**).

Ragionevolmente, la presenza del segnale sarà tanto più facilmente individuabile quanto minore sarà l'area di sovrapposizione delle due distribuzioni N ed SN.

La distanza lineare tra due punti corrispondenti delle distribuzioni considerate (ad esempio i due picchi come indicato in (**Figura 4**)) può essere considerata un'efficace misura della *sensibilità del sistema* (se vi è omogeneità tra le varianze delle due distribuzioni). Tale distanza prende il nome di *indice di sensibilità d'*.

#### **4.4.2 Il criterio di risposta: l'indice c**

Normalmente, in una prova di detezione, il soggetto deve dire se un determinato evento è presente o assente. Si suppone che tale evento produca un effetto di una data grandezza a livello dei sistemi sensoriali. Sulla base della quantità dell'effetto e di varianti contestuali e personali, il soggetto deve decidere se la sensazione esperita è stata determinata da N o da SN.



Nel far questo, si suppone che il soggetto selezioni un determinato punto lungo l'asse di decisione, ossia stabilisca un livello sensoriale a destra del quale le sue risposte saranno del tipo “*segnale presente*” e a sinistra del tipo “*segnale assente*”. A tale punto, o livello sensoriale, si dà il nome di *criterio di risposta c*.

Se l'effetto esperito dal soggetto fosse d'un livello pari a quello indicato con  $X_1$ , quindi inferiore al criterio  $c$ , la risposta sarebbe stata “*segnale assente*”.

È bene osservare che la posizione del criterio  $c$  è del tutto indipendente dalla distanza che separa le distribuzioni  $N$  ed  $SN$ . In breve, qualsiasi sia il valore di  $d'$ , la risposta “*segnale assente*” o “*segnale presente*” dipenderà unicamente dalla sensazione esperita in relazione al criterio  $c$ .

Più il criterio  $c$  sarà spostato a sinistra lungo l'asse delle decisioni, tanto più alta sarà la probabilità di ottenere risposte “*segnale presente*”. Viceversa, quanto più il criterio  $c$  si troverà spostato a destra, tanto più alta sarà la probabilità di risposte “*segnale assente*”.

#### **4.4.3 Calcolo dell'indice di sensibilità $d'$**

Come si è già detto, la distanza tra i picchi delle distribuzioni  $N$  ed  $SN$  (distanza tra le medie delle distribuzioni) costituisce una buona misura della sensibilità del sistema. Tale distanza si calcola in 3 modi diversi, a seconda della posizione assunta dal criterio  $c$ .

Si rammenta che l'area compresa sotto la curva normale è pari ad una proporzione di valore 1 e che, quindi, la media divide la curva stessa in 2 aree (rispettivamente sotto metà curva) di proporzione pari a 0.5.

#### 4.4.4 Il rapporto di probabilità $\beta$

Una misura differente del criterio di risposta è l'indice  $\beta$ , ossia il rapporto tra le funzioni di densità, cioè tra i valori in ordinata delle due distribuzioni N ed SN nel punto in cui sono intersecate dal criterio. Valori positivi di  $\beta$  indicano un criterio più conservativo, mentre valori negativi un criterio più lasso. Si vedano le Figure 5a, 5b, 5c di seguito riportate.

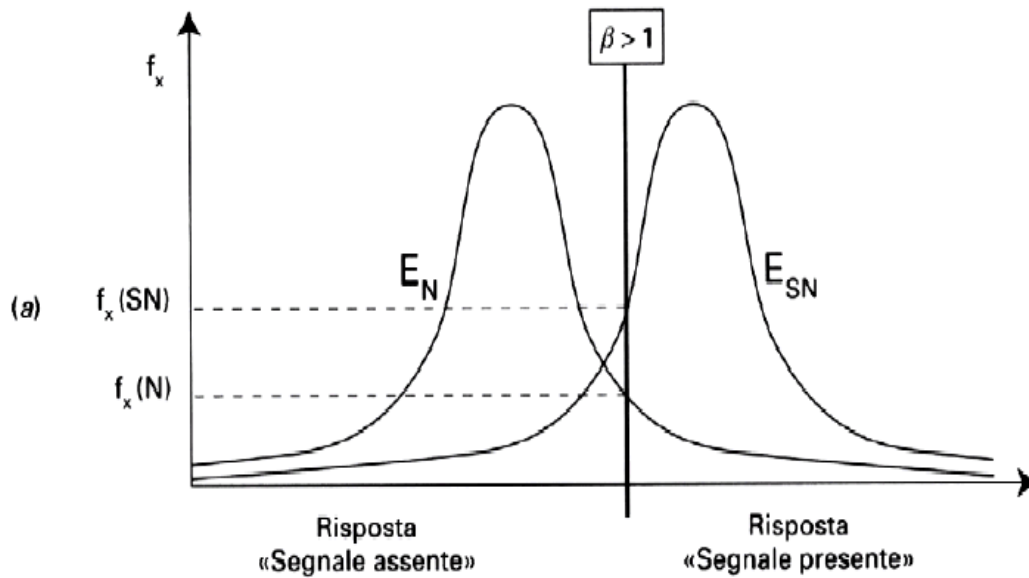


Figura 5a

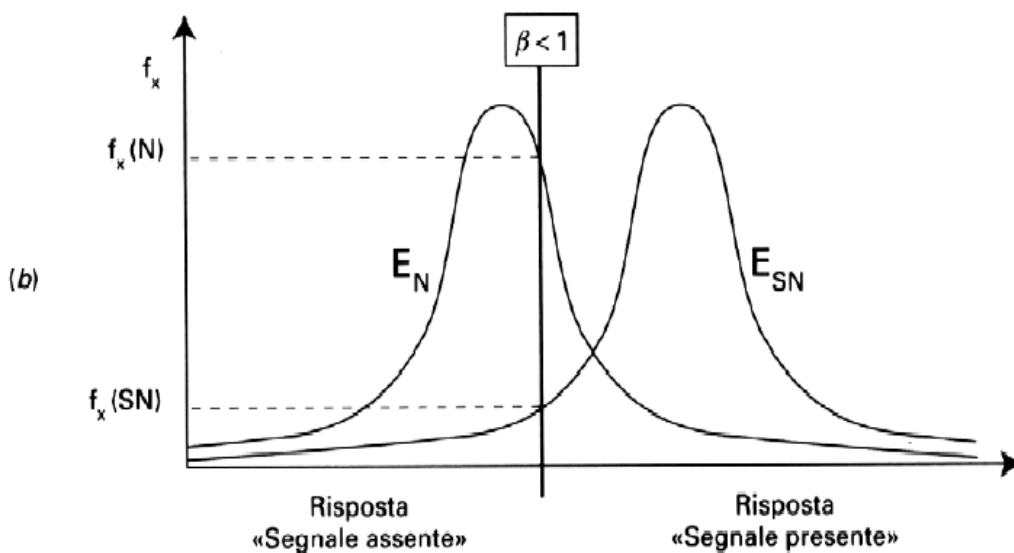
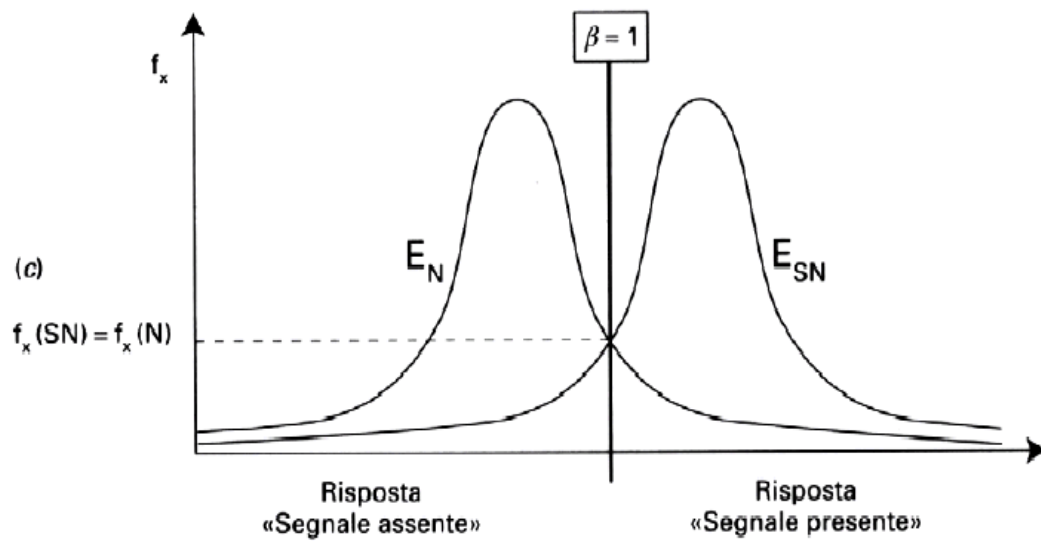


Figura 5b



**Figura 5c**

In questo caso, il *criterio ottimale* lo si ha quando  $\beta = 1$  ( $\beta > 0$ ).

In caso contrario, tali proporzioni vanno considerate per il computo del criterio ottimale.

## **5 Valutazione dell'accuratezza diagnostica di tre test per la malattia di Alzheimer: Memory Binding, Free and Cued Selective Reminding Test e Dual Task**

### **5.1 Premesse, paradigmi sperimentali e obiettivi dello studio**

L'obiettivo del presente progetto è identificare tra i tre test di memoria: FCSRT, STMBT e DT il miglior *marker* cognitivo in grado di rilevare la presenza di MA prodromica nei soggetti anziani a rischio.

Abbiamo ipotizzato che il STMBT e l'FCSRT saranno altamente sensibili alla MA prodromica mentre il DT sarà poco sensibile al MA prodromico ma altamente specifico alla MA.

Il significato del progetto di ricerca si basa sull'ipotesi che l'FCSRT, il STMBT e il DT sembrano poter divenire potenziali *gold standard* per la valutazione della memoria nella MA. Prima dell'analisi dei dati, purtroppo, a dispetto della bontà delle prime analisi statistiche esplorative, è emersa l'impossibilità di procedere all'analisi dei dati del DT a causa di un errore di programmazione del software del test che ha inficiato la stessa raccolta di dati rendendoli così parzialmente inutilizzabili ai fini dello studio. Per tanto è attualmente in corso il processo di recupero dei dati del DT utilizzabili ai fini dello studio ma ad ora non ancora disponibili.

## **5.2 Materiali e metodi**

### **5.2.1 Partecipanti**

Il campione di studio è costituito da pazienti selezionati tra i soggetti che afferiscono per disturbi di memoria al Centro per il Trattamento e lo Studio dei Disturbi Cognitivi dell'Università di Milano presso l'Ospedale Sacco di Milano e all'Unità di Neurologia e Riabilitazione dell'Ospedale San Raffaele Turro di Milano.

Il campione di controllo, invece, è costituito da soggetti di età  $\geq 65$  anni afferenti ad un ambulatorio di Medicina Generale sito a Varese.

Il reclutamento ha avuto inizio nel marzo 2011 e si è concluso nell'ottobre 2014.

I pazienti sono stati reclutati in base ai criteri di inclusione ed esclusione dello studio.

Per ogni soggetto è stato ottenuto il consenso scritto; il comitato etico locale ha approvato il protocollo di studio.

#### **Campione di soggetti con MCI.**

Il criterio di inclusione nel campione è la diagnosi di MCI secondo i seguenti criteri:

1. disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente corroborato dai familiari o dal medico curante;
2. evidenza neuropsicologica di prestazione patologica (definita da un punteggio al di sotto di 1.5 DS, corretto per età e scolarità) in almeno un test psicometrico;
3. autonomia funzionale preservata o solo lievemente compromessa (ADL 6/6; IADL funzioni perse  $\leq 2$ );
4. globalmente conservazione delle funzioni cognitive generali, definite da un punteggio di 0.5 alla Clinical Dementia Rating Scale (CDR; Hughes CP, 1982);
5. Assenza di Demenza (CDR=0.5).

I casi di MCI sono stati classificati in 3 sottotipi:

- MCI amnestico (MCI- a): se il deficit riguardava unicamente la memoria;
- MCI non amnestico (MCI – non A): se il deficit riguardava un dominio cognitivo all'infuori della memoria;
- MCI più funzioni (MCI- md): se era presente un deficit in più di due funzioni cognitive.

I criteri di esclusione prevedevano:

1. presenza di un disturbo classificato nel Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV) come disturbo psichiatrico, inclusa la demenza, o qualunque patologia o malattia organica cerebrale;
2. precedente grave trauma cranico;
3. gravi malattie internistiche quali recente patologia oncologica, epatica, nefrologica, grave scompenso cardiaco, grave deficit sensoriale (visivo o uditivo). Sono inclusi invece i soggetti portatori di patologie sistemiche di lieve entità o in buon compenso farmacologico, quali ipertensione arteriosa e diabete mellito;
4. storia di dipendenza da alcol o droghe.

### **Campione di soggetti con MA**

Il criterio di inclusione nel campione è la diagnosi di MA in accordo con i criteri diagnostici vigenti (McKhan G, 2011) e formulata sulla base della presenza di deficit cognitivi unitamente alla compromissione delle attività sociali e lavorative ( $CDR > 0.5$ ) e di un punteggio al MMSE, corretto per età e scolarità del soggetto, maggiore o uguale a 21 e superiore o uguale a 10.

I criteri di esclusione prevedevano:

1. presenza di un disturbo classificato nel Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DSM V) come disturbo psichiatrico o qualunque patologia o malattia organica cerebrale;
2. precedente grave trauma cranico;

3. gravi malattie internistiche quali recente patologia oncologica, epatica, nefrologica, grave scompenso cardiaco, grave deficit sensoriale (visivo o uditivo). Sono inclusi invece i soggetti portatori di patologie sistemiche di lieve entità o in buon compenso farmacologico, quali ipertensione arteriosa e diabete mellito;
4. storia di dipendenza da alcol o droghe.

### **5.2.2 Work-up diagnostico**

Tutti i soggetti sono stati sottoposti, ai fini diagnostici ad un'approfondita valutazione clinico-strumentale che comprende:

1. anamnesi, più precisamente un'anamnesi familiare, in cui in particolare si indaga la familiarità per decadimento cognitivo e un'anamnesi cognitiva, i cui campi di indagine sono:
  - disorientamento temporale;
  - disorientamento topografico (intra-abitativo e/o extra-abitativo);
  - disorientamento sul sé (trasposizione diacronica del vissuto autobiografico);
  - disturbi di memoria (retrograda autobiografica, anterograda per fatti correnti, prospettica, procedurale);
  - disturbi del linguaggio (presenza di anomalie, parole passepartout o parafasie fonemiche e/o semantiche, perdita del "filo del discorso", confabulazioni);
  - disturbi della percezione visiva (agnosia per gli oggetti, prosopoagnosia);
  - disprassie (abbigliamento, errore nell'utilizzo di oggetti comuni);
  - alterazione della capacità di giudizio (ad es. problemi nell'uso del denaro e stima del potere d'acquisto);

2. anamnesi comportamentale tramite la somministrazione della Frontal Behavioural Inventory (FAB; Kertesz A, 1997; Alberici A, 2007) che riguarda la presenza di:
  - alterazioni del tono dell'umore (depressione, euforia, anaffettività);
  - sintomi frontali (presenza di disinteresse / ritiro sociale / apatia, disinibizione comportamentale, comportamenti stereotipati);
  - ansia (tratto caratteriale);
  - agitazione (comportamento motorio anomalo);
  - aggressività verbale;
  - sintomi psicotici (deliri, allucinazioni, misidentificazioni);
  - alterazioni del ritmo sonno/veglia (insonnia, ipersonnia, episodi di sonnolenza diurna, confusione notturna, sogni vividi, incubi notturni);
  - iperoralità (iperfagia, cambiamenti nella dieta, eccessivo consumo di alcol o sigarette, esplorazione orale di oggetti);
  - alterazioni del comportamento sessuale;
  - difficoltà nel controllo degli sfinteri;
  - cadute.
  
3. un'anamnesi funzionale mirata alla valutazione dell'autonomia del soggetto nello svolgimento delle attività della vita quotidiana tramite la somministrazione ai familiari delle scale seguenti:
  - Activities of Daily Living (ADL; Katz S, 1963);
  - Instrumental Activities of Daily Living (IADL; Lawton MP, 1969);
  - Clinical Dementia Rating (CDR; Hughes CP, 1982) per valutare la stadiazione della gravità della compromissione cognitiva.



4. anamnesi patologica remota per evidenziare le comorbidità (CIRS) e un'anamnesi farmacologica;
5. same obiettivo generale internistico ed esame obiettivo neurologico;
6. valutazione neuropsicologica atta ad indagare i seguenti domini cognitivi e comportamentali:
  - il tono dell'umore attraverso la Geriatric Depression Scale (GDS; Yesavage JA, 1983) per i soggetti di controllo e i pazienti MCI compilata con il soggetto mentre tramite la Scala di Cornell per la depressione nella demenza (CSDD; Alexopoulos GS, 1988) per i pazienti con MA compilata con l'informatore;
  - l'efficienza cognitiva globale con il MMSE;
  - il dominio del linguaggio attraverso l'esecuzione di test che valutano le capacità di reperimento di singole parole nell'archivio lessicale ed il loro utilizzo del discorso:
    1. Prove di fluenza per indizio semantico (Novelli G, 1986) in cui al soggetto viene chiesto di produrre in un minuto il maggior numero di parole che appartengono alle seguenti categorie semantiche: marche d'auto, frutti e animali. In questa prova sono coinvolte una componente linguistica e una componente di "fluenza" basata su competenze non linguistiche, quali l'attenzione selettiva e la rapidità per la ricerca ed il recupero degli elementi nella memoria semantica.
    2. Token Test o Test dei Gettoni (De Renzi 1962; Spinnler 1987) in cui si valuta la comprensione orale.
  - il dominio della memoria attraverso:
    1. Story Recall Test o Breve Racconto (Wechsler, 1945; Novelli 1986) per la valutazione della memoria verbale a breve e a lungo termine.
    2. Forward Digit Span Test (Wechsler, 1945; Orsini A, 1987) per la misurazione dello span di memoria verbale.

- il dominio delle funzioni esecutive tramite le Matrici Attentive (Spinnler H, 1987) per la misurazione della capacità di selezione attentiva dei target e la velocità di scansione visiva. Capacità di attenzione selettiva integre permettono di identificare le cifre target quando si presentano, mentre una buona velocità di ricerca visiva consente di osservare più numerosi target potenziali (Abbate C, 2007).

### **5.2.3 Somministrazione dei test sperimentali**

I soggetti esaminati sono stati arruolati nello studio dopo avere ricevuto le informazioni necessarie per l'inquadramento della valutazione neuropsicologica ai fini di ricerca e previsti sul modulo di consenso informato firmato direttamente dai soggetti, nel caso dei campioni di controllo ed MCI, e firmato, invece, dall'informatore nel caso del campione MA.

Dopo la somministrazione delle scale funzionali: CDR, ADL e IADL e, nel caso dei soggetti con MA, della CSDD agli informatori presenti, sono stati somministrati i test neuropsicologici nel seguente ordine: MMSE →Breve Racconto (rievocazione immediata)→ Matrici Attentive→ Token Test→Breve Racconto (rievocazione differita)→Forward Digit Span Test→Fluenze semantiche→GDS (solo ai soggetti con MCI e ai controlli).

In seguito a tutti i soggetti esaminati sono stati somministrati nel seguente ordine i tre test sperimentali precedentemente descritti: FCSRT (rievocazione immediata libera + rievocazione immediata totale)→DT→FCSRT (rievocazione differita libera + rievocazione differita totale) →STMB.

#### **FCSRT**

Nello specifico, il test si compone di 3 parti:

1. codifica
2. rievocazione immediata (trial 1, 2, 3)

### 3. rievocazione differita

La fase di codifica si compone a sua volta da una fase di denominazione e una di verifica con il *cue* o suggerimento semantico.

Nella fase di denominazione per ogni stimolo l'esaminatore fornisce la categoria semantica corrispondente (categoria di appartenenza) e al soggetto viene richiesto di indicare e di denominare lo stimolo corrispondente.

Se il soggetto non indica o denomina correttamente gli stimoli, l'esaminatore suggerisce la coppia cue-item. Es: *"Il mezzo di trasporto è l'aereo"*.

Nella fase di verifica, nominata anche rievocazione immediata con cue, dopo che tutti e 4 gli item sono stati correttamente indicati e denominati, l'esaminatore rimuove il foglio.

Al soggetto viene fornito il suggerimento semantico per ognuno dei 4 stimoli appena presentati e viene richiesto di rievocare l'item corrispondente.

Ad esempio: *"Quale era il mezzo di trasporto appena presentato?"*

Se il soggetto non è in grado di rievocare correttamente tutti e 4 gli items appena presentati, l'esaminatore mostra una seconda volta il foglio e fornisce nuovamente il cue semantico per gli item non rievocati.

Ad esempio: *"Quale di queste figure è un mezzo di trasporto?"*.

Successivamente l'esaminatore rimuove il foglio degli stimoli e richiede al soggetto di rievocare gli item precedentemente omessi, ad esempio: *"Quale era il mezzo di trasporto?"*.

Se di nuovo il soggetto non rievoca alcuni dei 4 item, l'esaminatore suggerisce la coppia cue-item.

Ad esempio: *"Il mezzo di trasporto appena presentato era l'aereo"*.

La fase di rievocazione immediata si compone di tre trial, ognuno dei quali preceduto da un compito interferente della durata di 20 secondi (conto all'indietro a partire da 100). A sua volta la rievocazione immediata si suddivide in due fasi, una rievocazione immediata libera e

una facilitata. Nella rievocazione immediata libera si richiede al soggetto di rievocare nell'ordine che preferisce il maggior numero di item precedentemente presentati.

Il limite di tempo è di due minuti. Finito il tempo a disposizione si passa alla fase di rievocazione immediata facilitata, ovvero, solo per gli item non rievocati durante la rievocazione libera viene fornito il cue semantico e viene richiesto di rievocare l'item corrispondente.

Gli item non rievocati correttamente dal soggetto né nella rievocazione immediata libera né in quella immediata facilitata vengono detti dall'esaminatore.

Dopo 30 minuti di compiti interferenti non verbali si passa alla fase di rievocazione differita suddivisa anch'essa in una rievocazione immediata libera e facilitata.

La procedura è uguale alla fase di rievocazione immediata.

Infatti, per la rievocazione differita libera si richiede al soggetto di rievocare nell'ordine che preferisce il maggior numero di item precedentemente presentati e nella rievocazione differita facilitata per gli item non rievocati durante la rievocazione differita libera viene fornito il suggerimento semantico e chiedendo di rievocare l'item corrispondente.

Il punteggio di ogni trial è dato dal numero di item ricordati. Nella versione dell'FCSRT utilizzata, sono stati ricavati sei punteggi (Sarazin, 2007):

1. Rievocazione libera immediata IFR: data dalla somma delle rievocazioni libere nel 1, 2 e 3 trial (range 0-36);
2. Rievocazione immediata totale ITR: data dalla somma alle rievocazioni libere e facilitate nei trial 1, 2 e 3 (range 0-36);
3. Rievocazione differita libera DFR (range 0-12);
4. Rievocazione differita totale DTR: data dalla somma della rievocazione differita libera e differita facilitata;
5. Indice di sensibilità al suggerimento semantico ISC:  $IFR - ITR / IFR - 36$ ;

## 6. Numero di intrusioni.

L'indice di sensibilità al suggerimento semantico (ISC) permette una valutazione dell'efficacia del suggerimento semantico nel fornire una facilitazione nel recupero di informazioni (Sarazin, 2007).

Ad esempio nel caso di un punteggio di 36 nella rievocazione libera immediata (IFR) il valore dell'indice di sensibilità al suggerimento semantico sarà 1.

Un ISC minore di 0.9 può dunque essere considerato patologico, così come la presenza di intrusioni.

### **DT**

Per prima cosa, è misurato il *digit span* per ciascun partecipante. Ai partecipanti è chiesto di svolgere prima un compito di *digit span recall* e in seguito lo stesso compito insieme ad un compito di *tracking* oculomotorio. Il test è computerizzato e il software è stato elaborato grazie alla preziosa collaborazione dei programmatori dello Human Cognitive Neuroscience, Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology, Psychology, University of Edinburgh, UK. Il DT si compone di vari compiti presentati di seguito.

### **Il digit span**

Ai partecipanti è presentata una lista di numeri registrati al ritmo di uno stimolo al secondo.

Dopo la presentazione di ciascuna lista, ai partecipanti è chiesto di ripetere verbalmente la lista di numeri nello stesso ordine di presentazione. All'inizio ai partecipanti è presentata una lista di due numeri. Se 3 su 4 sequenze con due numeri è ripetuta correttamente, la lunghezza della successiva sequenza è aumentata di un numero.

Questa procedura di aumentare la lunghezza della sequenza di un numero continuerà fino a quando il partecipante non sarà più in grado di ricordare nell'ordine corretto di presentazione 3 su 4 sequenze della lunghezza data.

Il digit span per ogni soggetto è considerato quale la lunghezza massima della sequenza ricordata correttamente dal soggetto almeno in 3 casi su 4.

### **Istruzioni**

*“In questa parte il tuo compito è ascoltare la lista di numeri e poi ripeterli nello stesso ordine. Ad esempio, se ti senti 1-2-3, tu diresti 1-2-3. Capito bene?”*

Se il partecipante dice “sì”, si procede alla presentazione delle sequenze computerizzate di stimoli premendo il tasto “+” sul keypad. Per ciascuna sequenza di numeri, l’esaminatore digiterà la risposta sul keypad seguita dal tasto “+” per procedere alla successiva sequenza.

Se l’esaminato raggiunge un minimo di 3 su 4 prove corrette, la lunghezza della sequenza aumenterà di un numero. Questa procedura continuerà fino a quando il partecipante fallisce nel raggiungere un minimo di 3 su 4 prove.

### **La prova di tracking oculomotorio adattativo**

La prova di tracking oculomotorio di base consiste nella presentazione ai soggetti di un bottone bianco sul monitor del PC. Il bottone si muove in posizioni casuali sullo *screen* del PC e il compito del soggetto è seguire il movimento del bottone mettendo al centro del bottone una penna sensibile alla luce.

Quando la penna è sul bottone, questo diventa rosso. Quando la penna esce dal bottone, il suo colore ritorna bianco. Nella versione adattativa della prova, il bottone inizialmente si sposta relativamente lentamente e la velocità aumenta gradualmente fino a quando il soggetto non sarà in grado di mantenere la penna sul *target* per più del 60 % del tempo. La velocità di movimento è sempre costante per un periodo di 15 secondi prima che essa aumenti. Il tempo totale richiesto per la prova in questa fase è variabile e dipende dalla *performance* individuale.

### **Istruzioni**

L’esaminatore gira lo schermo del PC dalla parte del partecipante e gli dà la penna dello stesso.

*“In questa parte tu vedrai un bottone bianco in movimento sullo schermo del PC. Il tuo compito è posizionare questa penna al centro del bottone e seguirlo nei movimenti sullo schermo.*

*Quando sei sul centro del bottone, il bottone diventerà rosso per farci capire che tu sei sull’obiettivo. Se sarai fuori dal bottone, questo ritornerà bianco ancora. Il tuo compito è quello di trattenere la penna sul bottone. Il bottone gradatamente aumenterà la sua velocità e il tuo compito è provare a mantenere al centro del bottone la penna per il maggior tempo possibile. Capito bene?”*

Se il partecipante dice “sì”, allora bisogna iniziare il compito premendo “+” sul keypad.

### **Il digit recall singolo**

Ai partecipanti sono presentate delle serie di liste di numeri considerando il digit span individuale per un periodo di 90 secondi. Dopo ogni lista, ai partecipanti si chiede di rievocare immediatamente la sequenza di numeri nello stesso ordine di presentazione. La lunghezza della sequenza di ciascuna lista è fissata per ciascun partecipante a seconda del digit span individuale così mentre a un partecipante potrebbe essere presentata una sequenza della lunghezza di 5 numeri, a un’ altro partecipante potrebbe essere presentata una sequenza della lunghezza di 6 numeri.

Il numero delle sequenze presentate per ciascun partecipante nel tempo di 90 secondi differisce da soggetto a soggetto. Infatti un soggetto potrebbe essere in grado di completare correttamente poche sequenze di numeri con span lunghi nello stesso tempo di un soggetto in grado di completare correttamente un maggior numero di sequenze di numeri con uno span più piccolo.

## **Istruzioni**

*“Ora noi ascolteremo alcuni numeri. Ancora, il tuo compito è ascoltare le sequenze dei numeri e ripeterli nello stesso ordine ma questa volta il compito durerà 90 secondi esatti. Ad esempio, se ti senti 1-2-3, tu diresti 1-2-3. Capito bene?”*

Se il partecipante dice “sì”, si procede alla presentazione delle sequenze computerizzate di stimoli premendo il tasto “+” sul keypad. Per ciascuna sequenza di numeri, l’esaminatore digiterà la risposta sul keypad seguita dal tasto “+” per procedere alla successiva sequenza.

## **La prova di tracking oculomotorio singolo**

Ai partecipanti sono dati periodi di 15 secondi di tracking oculomotorio con la velocità utilizzata nella prova adattativa cioè la velocità per la quale il soggetto è in grado di mantenere la penna sul bottone per più del 60% del tempo durante la prova di tracking oculomotorio adattativo.

Se i soggetti migliorano la loro *performance* per più del 60 % del tempo sul bottone, il livello di difficoltà aumenta tramite l’aumento della velocità di movimento del bottone e 3 ulteriori prove da 20 secondi ciascuna sono presentate con il nuovo livello. Questa procedura continua fino a quando il partecipante sembra stabilizzarsi tra il 40% e il 60% del tempo sul bottone.

Questo livello di difficoltà è usato per la prova di tracking oculomotorio e funge come livello basale di performance per la prova di tracking oculomotorio stessa.

## **Istruzioni**

Dopo che l’esaminatore si è assicurato che lo schermo del PC è ben di fronte al partecipante e questt ultimo possiede la penna adatta, deve dire: *“Ora ritorniamo al compito del bottone. Ancora tu vedrai un bottone in movimento sullo schermo del PC. Il tuo compito è porre la penna sul centro del bottone e seguirlo nei suoi movimenti sullo schermo. Quando tu sei al centro del bottone, il bottone diventerà rosso per farci capire che sei sul bottone. Questa volta il bottone avrà la stessa velocità e il tuo compito è provare a mantenere la penna al*



*centro del bottone per il maggior tempo possibile per un tempo di 90 secondi complessivamente. Capito bene?”.*

Se il partecipante dice “sì”, allora bisogna iniziare il compito premendo “+” sul keypad.

### **Il dual digit recall**

Ai partecipanti è chiesto di eseguire la prova di dual digit recall nello stesso modo del single digit recall descritto sopra ma questa volta devono eseguire la prova simultaneamente alla prova di tracking oculomotorio per 90 secondi.

Il digit recall è eseguito a seconda dello span individuale. Il tracking è eseguito alla velocità misurata per la prova di tracking oculomotorio singolo. La performance del soggetto è misurata in termini di percentuale di tempo sul bottone.

### **Istruzioni**

Dopo che l'esaminatore si è assicurato che lo schermo del PC è ben di fronte al partecipante e quest'ultimo possiede la penna adatta, deve dire: *“Ora dobbiamo fare di nuovo lo stesso test, ma questa volta io voglio che tu mantieni la penna al centro del bottone mentre ascolti e ripeti i numeri della lista. Mentre stai seguendo il bottone, tu ascolterai i numeri. Il tuo compito è quello di continuare a mantenere la penna al centro del bottone mentre ascolterai e ripeterai i numeri. Il compito durerà 90 secondi esatti. Capito bene?”*

Se il partecipante dice “sì”, allora bisogna iniziare il compito premendo “+” sul keypad.

### **Risultati e trasferimento dei dati**

- Tracking performance Level Set at 1:
  1. Single Tracking Ave Distance
  2. Single Tracking % Time on Target
  3. Dual Tracking Ave Distance
  4. Dual Tracking % Time on Target

- Digit Span Performance Level Set at 3:
  1. Single Digit Span % Correct
  2. Single Digit Span Number Answered
  3. Dual Digit Span % Correct
  4. Dual Digit Span Number Answered
- Digit Span Performance Change
- Tracking Performance Change
- Combined Performance Change

Quando il compito è terminato, l'esaminatore copia i punteggi nell'apposito foglio dei punteggi.

I risultati sono automaticamente salvati nelle seguenti cartelle sul *desktop* del PC: “Dual task results” e “Dual task tracking.

## **STMBT**

Il test si compone di tre parti: il compito di Ricerca Visiva, la prova di Memoria per le forme e la prova di Memoria per il binding forma-colore. Il compito di Ricerca Visiva è la prima prova del test, mentre l'ordine di presentazione delle due successive prove che corrispondono alle due condizioni sperimentali analizzate, è casuale. Il test è computerizzato e il software è stato elaborato grazie alla preziosa collaborazione dei programmatori dello Human Cognitive Neuroscience, Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology, Psychology, University of Edinburgh, UK.

### **Compito di Ricerca Visiva**

#### **Istruzioni**

*“In questa parte del test, vedrai delle forme colorate nella parte superiore e nella metà inferiore dello schermo. Il tuo compito è di decidere se le forme colorate presentate nella metà superiore sono uguali o diverse a quelle presentate nella metà inferiore dello schermo.*

*Se pensi che le forme colorate in alto e nella parte inferiore dello schermo siano le stesse, tu dirai ad alta voce "UGUALI". Se pensi che le forme colorate in alto e nella parte inferiore sono differenti, tu dirai ad alta voce "DIVERSE". Ricorda che la posizione di queste forme colorate sullo schermo non è importante, in quanto cambierà la posizione costantemente. E' importante solo che le forme colorate siano uguali o diverse. Ricorda che si dovrebbe rispondere nel modo più accurato e più veloce possibile".*

## **Risultati**

-Tempi di reazione: (ms)

-Precisione/ accuratezza

Per poter passare alla somministrazione del Memory Binding Task il partecipante dovrebbe totalizzare un'accuratezza superiore al 90% nel compito percettivo (9 su 10 prove dovrebbero essere corrette).

## **Istruzioni**

*"Vuoi continuare con il test di memoria".*

## **Memoria per le forme**

### **Istruzioni**

*"In questa parte del test esamineremo la tua memoria per le forme geometriche. Durante il test prima vedrai una schermata con due forme. Prova a ricordarle.*

*Successivamente apparirà una nuova schermata su cui saranno presentate altre due forme.*

*Il tuo compito sarà quello di dire se le forme presentate nella prima e la seconda schermata sono "UGUALI" o "DIVERSE".*

*La posizione delle forme sullo schermo cambierà, ma questo non è importante. Tutto ciò che importa sono le forme. Questa sessione avrà inizio ora*

*Sei pronto?"*

## **Memoria per il binding forma-colore.**

### **Istruzioni**

*“In questa parte del test di memoria esamineremo la tua memoria per le combinazioni di forme e colori. Durante il test, prima vedrai una schermata con due forme colorate. Prova a ricordarle.*

*In seguito, ti sarà presentata una nuova schermata con altre due forme colorate.*

*Il tuo compito è quello di dire se le forme colorate presentate sulla prima schermata sono uguali o diverse dalle forme presentate sulla seconda schermata.*

*La posizione delle forme colorate sullo schermo cambierà, ma questo non è importante. Tutto ciò che importa sono le forme colorate”.*

### **Risultati e trasferimento dei dati**

- Tempi di reazione alle forme (ms)
- Accuratezza delle Forme (percentuale corretta)
- Tempo di reazione Binding (ms)
- Precisione Binding (percentuale corretta)
- Durata totale del compito

Quando il compito è terminato, l'esaminatore copia i punteggi nell'apposito foglio dei punteggi.

L'applicazione computerizzata genera un *file data* per ciascun partecipante chiamato VWM Shp-Binding-SS2 seguito dal codice previsto per ciascun partecipante dello studio. Per esempio, se il codice del partecipante è 001, il nome del file sarà VWM Shp-Binding-SS2\_001.edat2.

## **6    Analisi statistiche**

I dati sono stati espressi come media ( $\pm$  deviazione standard) per le variabili continue e come percentuali per le variabili categoriali.

Le differenze tra i gruppi sono state indagate usando l'Analisi della Varianza univariata (ANOVA) per le variabili continue e il Chi - quadro di Pearson per le variabili categoriali.

I punteggi dei test neuropsicologici sono stati confrontati tra i gruppi usando l'Analisi della Varianza univariata (ANOVA). Per identificare se i gruppi selezionati differiscono in qualche caratteristica demografica e/o clinica oppure in qualche funzione neuropsicologica misurata, sono stati eseguiti i confronti multipli con la correzione di Bonferroni.

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando SPSS 21.0. Un valore p di 0.05 è stato considerato significativo.

## 7 Risultati

Nello studio sono stati arruolati 193 soggetti che soddisfacevano i criteri di inclusione prefissati. Tra questi soggetti 42 sono affetti da MA di cui 21 in fase lieve e 21 in fase moderata, 99 da MCI di cui 24 MCI amnestici (aMCI), 15 MCI singola funzione non memoria (sdMCI) e 60 MCI multi-dominio (MDMCI) mentre 52 sono controlli sani (Tabella 5).

I controlli sono risultati statisticamente più giovani rispetto agli altri due gruppi. Le analisi post-hoc hanno dimostrato che vi è una differenza statisticamente significativa sia rispetto agli MA ( $p < 0.001$ ) sia rispetto ai soggetti con MCI ( $p = 0.009$ ).

I controlli sono risultati essere anche più scolarizzati degli MA ( $p = 0.039$ ) e degli MCI ( $p = 0.008$ ).

I tre gruppi sono omogenei per l'appartenenza di genere in cui emerge una maggiore prevalenza di donne.

Inoltre i tre campioni differiscono tra loro in modo significativo per la presenza di depressione in quanto i partecipanti del campione MCI risultano essere più caratterizzati da una deflessione dell'umore rispetto agli altri due campioni (controlli: 13.5% vs. MCI: 34.3% vs. MA: 26.2;  $p = 0.023$ ).

Come atteso, i campioni differiscono in modo significativo nel punteggio alla CDR ( $p < 0.001$ ) e rispetto alla perdita di autonomia nelle attività di base (ADL) e strumentali (IADL) della vita quotidiana. Mentre la differenza tra i livelli di autonomia funzionale e strumentale sia dei soggetti MCI sia dei controlli non risulta statisticamente significativa, i soggetti con MA presentano una maggiore compromissione delle autonomie di base ( $p < 0.001$ ), delle autonomie strumentali del quotidiano e del livello di stadiazione della gravità della compromissione cognitiva ( $p < 0.001$ ) sia rispetto ai soggetti MCI che ai controlli.

L'analisi post hoc relativa al funzionamento cognitivo globale mette in evidenza che i pazienti MA presentano un funzionamento cognitivo globale nettamente peggiore rispetto ai controlli ( $p < 0.001$ ) e rispetto ai soggetti MCI ( $p < 0.001$ ) pur caratterizzandosi con un grado lieve di decadimento cognitivo globale.

I punteggi medi ai test neuropsicologici per ciascun gruppo sono riportati in Tabella 6.

Comparando le performance dei tre campioni nel dominio del linguaggio, le analisi post hoc mettono in evidenza la presenza di differenze statisticamente significative sia al Token Test tra i controlli vs. MCI ( $31.9 \pm 2.3$  vs.  $29.6 \pm 3.5$ ;  $p=0,002$ ), i controlli vs. MA ( $31.9 \pm 2.3$  vs.  $27.7 \pm 4.0$ ;  $p < 0.001$ ) e tra MCI vs. MA ( $29.6 \pm 3.5$  vs.  $27.7 \pm 4.0$ ;  $p=0,026$ ), sia alle Fluenze Semantiche tra controlli vs. MCI ( $41.4 \pm 9.8$  vs.  $26.8 \pm 7.2$ ;  $p < 0.001$ ), i controlli vs. MA ( $41.4 \pm 9.8$  vs.  $19.8 \pm 7.0$ ;  $p < 0.001$ ) e tra MCI vs. MA ( $26.8 \pm 7.2$  vs.  $19.8 \pm 7.0$ ;  $p < 0.001$ ).

Come atteso i tre campioni differiscono in modo significativo nel dominio della memoria ( $p < 0.001$ ) e in particolare nel raccontino (controlli vs. MCI :  $13.6 \pm 3.8$  vs.  $6.4 \pm 4.1$ ; controlli vs. MA :  $13.6 \pm 3.8$  vs.  $4.8 \pm 1.1$  e MCI vs. MA:  $6.4 \pm 4.1$  vs.  $4.8 \pm 1.1$ ) in cui emerge che la performance media del campione MA è nettamente inferiore al valore fissato per il cut off  $\geq 8$ .

Invece confrontando le performance dei tre campioni in un compito di memoria a breve termine verbale (Forward Digit Span) emergono differenze non statisticamente significative tra i controlli e i soggetti con MCI, così come tra i controlli e i soggetti con MCI, mentre esistono differenze statisticamente significative tra i pazienti con MA i soggetti MCI ( $p=0,015$ ).

L'analisi post hoc dei risultati alle Matrici Attenzionali evidenzia che i controlli presentano una performance migliore rispetto ai soggetti con MCI ( $p=0,032$ ) e ai soggetti con MA ( $p < 0.001$ ) e che i soggetti con MCI eseguono meglio il test rispetto ai soggetti con MA ( $p=0,003$ ).

L'analisi post hoc relativa alla performance dei tre gruppi a tutti i subitem dell'FCSRT (Tabella 7) mette in evidenza che i controlli ottengono risultati migliori sia rispetto ai soggetti MCI ( $p < 0.001$ ) che rispetto ai pazienti MA ( $p < 0.001$ ) e che i soggetti con MCI presentano una performance migliore agli stessi subitem del test rispetto ai pazienti con MA ( $p < 0.001$ ).

La Tabella 8 mostra i risultati del STMB.

I soggetti MCI presentano una performance simile ai controlli ma significativamente migliore rispetto ai pazienti con MA ( $p < 0.001$ ) nell'esecuzione della condizione sperimentale "Memoria per sole forme" di cui viene analizzato il parametro dell'accuratezza della risposta.

Diversamente i soggetti MCI, nella condizione sperimentale "Memoria per il binding forma-colore", di cui viene analizzato il parametro dell'accuratezza della risposta, presentano una prestazione simile a quella dei pazienti con MA e peggiore rispetto a quella dei controlli in modo statisticamente significativo ( $p < 0.001$ ).



## 8 Discussione

Il presente studio mette in evidenza che i soggetti del campione MCI eseguivano le prove in modo significativamente peggiore quando dovevano recuperare delle informazioni integrate rispetto a caratteristiche singole negli stimoli presentati.

Anche se questo risultato non è ancora stato ampiamente analizzato e discusso dalla comunità scientifica, esso suggerisce che il binding è compromesso nel campione MCI.

Dato che il STMBT specificamente evita le associazioni semantiche tra oggetti e colori, il compito dello studio ha fatto emergere una compromissione del paziente MCI nel compiere delle associazioni semantiche (es. giallo-banana).

I risultati del STMBT analizzati, riguardano la misurazione dell'accuratezza del riconoscimento visivo delle caratteristiche degli stimoli presentati ai soggetti arruolati nello studio.

I soggetti di controllo eseguono il STMBT nella condizione sperimentale "Memoria per sole forme" così come lo eseguono nella condizione sperimentale "Memoria per il binding forma-colore" suggerendo di potere compiere delle rappresentazioni nella memoria a breve termine visiva sia per le forme che per i colori quali unità integrate con lo stesso livello di accuratezza.

I soggetti con MA, invece, in linea con quanto indicato da Parra MA (2011), Luck SJ (1997) Wheeler ME (2002) Brockmole JR (2008), presentano una compromissione nell'accuratezza della risposta in entrambe le condizioni sperimentali del STMBT se comparati ai controlli.

Questa compromissione è a carico della memoria a breve termine visiva e più specificamente della capacità di rappresentare le caratteristiche integrate degli stimoli in modo unitario.

I soggetti con MCI, invece, eseguono in modo simile ai controlli la condizione sperimentale del test "Memoria per sole forme" e presentano una compromissione a carico dell'accuratezza della risposta nella condizione sperimentale "Memoria per il binding forma-colore" similmente ai soggetti con MA. Questo risultato suggerisce che quando la malattia

progredisce, i meccanismi che sottendono il deficit cognitivo a carico della memoria, si modificano.

Infatti, anche se i soggetti con MCI eseguono il compito di riconoscimento secondo quanto previsto nel paradigma della detezione del segnale, essi non sono in grado di ritenere l'informazione procedendo dalla presentazione dello stimolo sullo schermo del computer al suo riconoscimento successivo, nella condizione in cui differenti caratteristiche dello stimolo stesso devono essere associate, per esempio nel binding forma-colore).

L'elevata significatività statistica delle differenze tra i campioni esaminati nella performance al FCSRT in ogni subitem conferma che il test è un ottimo candidato quale marker specifico del 'deficit di memoria ippocampale' nel MA precoce come proposto da Sarazin (2010) e come criterio principale per la diagnosi di 'AD prodromico', come suggerito da Dubois (2010).

Questa ipotesi di lavoro, che ha importanti implicazioni per tutto il campo della ricerca sulla MA, deve però essere validata in studi su larga scala in grado di coinvolgere popolazioni differenti seguite longitudinalmente.

Per questa ragione il presente studio trasversale è seguito da uno studio longitudinale in cui è prevista la somministrazione ad un campione di 99 soggetti con MCI della batteria di test neuropsicologici sperimentali e non, per un periodo di follow-up triennale al fine di analizzare l'accuratezza del test in un'ottica di rilevazione del tasso di conversione da MCI ad MA in modo precoce e specifico.

Inoltre il presente studio trasversale è in fase di ampliamento in quanto è in corso l'arruolamento di soggetti affetti da Demenza a Corpi di Lewy (LBD) e di soggetti con Demenza Fronto-Temporale nella variabile di tipo ad esordio comportamentale (bv-FTD) al

fine di misurare l'accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo) dei tre test studiati.

Attualmente il Centro Disturbi Cognitivi dell'Ospedale L. Sacco di Milano ha raccolto incoraggianti dati prospettici a riguardo, come suggerito da Ghirelli R (2014) secondo la quale il FCSRT è più efficiente nell'identificare i soggetti con MCI che evolvono in MA degli altri test psicometrici, nello specifico il MMSE, la Lista di Perole di Rey, il raccontino, la Figura di Rey, il disegno dell'orologio, le fluenze verbali, la Frontal Assessment Battery, il Trail Making Test e lo Stroop Test.

Tuttavia il FCSRT, come gli altri test psicometrici, non consente all'esaminatore la possibilità di indagare in modo più approfondito quali sono le differenze qualitative esistenti nella performance dei campioni studiati, se non a livello ecologico, a differenza di quanto emerge dalla somministrazione del STMBT, come il presente studio mette in evidenza.

Infatti, solo il STMBT consente di indagare in modo oggettivo la performance dei soggetti MCI a seconda della condizione sperimentale studiata.

I risultati di questo studio vanno contestualizzati nell'attuale scenario diagnostico della demenza in generale e della malattia di Alzheimer in particolare.

Si assiste, infatti, al conferimento di una crescente rilevanza dei biomarcatori (liquor, tomografia ad emissione di positroni (PET), risonanza magnetica nucleare (RMN), indagini genetiche) nella diagnosi delle patologie dementigene.

Anche i più recenti criteri diagnostici (Dubois, 2014), pur ribadendo la centralità della neuropsicologia nella necessità di individuare un core criterion neuropsicologico, attribuiscono grande rilevanza ai biomarcatori nella diagnosi di malattia di Alzheimer.

Le linee guida sui test diagnostici ci insegnano che il test ideale dovrebbe essere veloce, sicuro, semplice, indolore, economico.

I biomarcatori non soddisfano alcuni di tali criteri quali la velocità, la semplicità e il basso costo e ciò ne limita la diffusione di impiego.

La puntura lombare può risultare, in alcuni casi, dolorosa e complicata da problematiche dolorose come la cefalea.

In tale prospettiva sia il FCSRT che il STMBT sono test efficaci per individuare i soggetti con MCI a rischio di evoluzione in demenza e da sottoporre ad ulteriori indagini diagnostiche più accurate, quali rachicentesi, RMN, PET ed indagini genetiche.

Infatti entrambi i test sono veloci, sicuri, semplici, indolori ed economici.

Per ora, però, i punti deboli del STMBT rispetto all'FCSRT sono che di quest'ultimo sono a disposizione i dati normativi per la popolazione italiana (Frasson P, 2011) mentre è attualmente in fase di studio la standardizzazione del STMBT. Inoltre la versione del STMBT computerizzata usata nello studio, potrebbe limitarne l'uso all'interno delle *memory clinic* specializzate.

In conclusione, i risultati ottenuti nello studio ci consentono di dire che la memoria a breve termine verbale è compromessa nel campione di MCI, è un marker preclinico della MA familiare e potrebbe essere un marker precoce anche della MA sporadica. Tuttavia è necessario proseguire gli studi iniziati al fine di consolidare i risultati presentati nel presente studio ed approfondire le potenzialità diagnostiche del STMBT emerse dai risultati sopra descritti.

## 9 Tabelle

	Controlli N 52	MCI N 99	MA N 42	p
Età in anni, media (DS)	72.4 (5.3)	75.5 (6.2)	78.5 (6.2)	<0.001
Genere, n femmine (%)	28 (53.8)	57(57.6)	23 (54.8)	ns
Scolarità in anni, media (DS)	11.4 (4.9)	8.9 (4.6)	8.9 (4.9)	0,006
MMSE punteggio, media (DS)	28.1 (1.9)	24.8 (2.9)	20.8 (3.4)	<0.001
Depressione, n (%)	7 (13.5)	34 (34.3)	11 (26.2)	0.023
CDR punteggio, media (DS)	0.0 (0.0)	0.5 (0.0)	1.1 (0.4)	<0.001
ADL perse, media (DS)	0.0 (0.1)	0.2 (0.4)	1.0 (1.5)	<0.001
IADL perse, media (DS)	0.1 (0.3)	0.4 (0.8)	3.2 (2.1)	<0.001

**Tabella 5. Caratteristiche demografiche e cliniche delle tre popolazioni in studio.**

	Controlli N 52	MCI N 99	MA N 42	p
Test dei Gettoni, media (DS)	31.9 (2.3)	29.6 (3.5)	27.7 (4.0)	<0.001
Fluenze semantiche, media (DS)	41.4 (9.8)	26.8 (7.2)	19.8 (7.0)	<0.001
Memoria di Cifre, media (DS) media (DS)	5.6 (1.1)	5.1 (0.9)	4.8 (1.1)	0.006
Raccontino, media (DS)	13.6 (3.8)	6.4 (4.1)	2.8 (2.4)	<0.001
Matrici Attenzionali,	49.6 (7.8)	41.6 (8.9)	35.1 (10.6)	<0.001

**Tabella 6 Punteggi dei test neuropsicologici convenzionali nelle tre popolazioni in studio.**

	Controlli N 52	MCI N 99	AD N 42	p
IFR, media (DS)	27.4 (4.3)	18.5 (6.6)	9.0 (6.4)	<0.001
ITR, media (DS)	35.8 (0.7)	32.1 (5.8)	20.7 (12.5)	<0.001
DFR, media (DS)	10.3 (1.3)	5.6 (3.4)	1.8 (2.4)	<0.001
DTR, media (DS)	11.9 (0.4)	10.0 (2.6)	5.8 (4.0)	<0.001
ISC, media (DS)	1.0 (0.2)	0.8 (0.2)	0.5 (0.3)	<0.0001

**Tabella 7 Punteggi dei subitem di FCSRT nelle tre popolazioni in studio.**

	Controlli N 52	MCI N 99	AD N 42	p
Accuratezza- Memoria per la forma- media (DS)	0.92 (0.1)	0.85 (0.1)	0.73 (0.2)	<0.001
Accuratezza- Memoria per il binding- media (DS)	0.81 (0.2)	0.67 (0.2)	0.60 (0.1)	<0.001

**Tabella 8 Punteggi dei subitem del STMB test nelle tre popolazioni in studio**

## 10 Bibliografia

1. Abbate C, Luzzatti C, Vergani C (2007) Test delle matrici: velocità e accuratezza della ricerca visiva nel corso dell'invecchiamento. *Matrix test: speed and accuracy of visual search in aging G Gerontol* 55:11-20.
2. Alberici A, Geroldi C, Cotelli M, Adorni A, Calabria M, Rossi G, Borroni B, Padovani A, Zanetti O, Kertesz A. (2007) The Frontal Behavioural Inventory (Italian version) differentiates frontotemporal lobar degeneration variants from Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 28(2): 80-6.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, y Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia* 7, 270–279.
4. Allport A, Wylie G. (2000). Task switching, stimulus–response bindings, and negative priming. In S. Monsell, & J. Driver (Eds.), *Control of cognitive processes: Attention and performance XVIII* (pp. 35–71). Cambridge, MA: MIT Press.
5. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. (1988) Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 23:271-84.
6. American Psychiatric Association: DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, Washington DC, American Psychiatric Association, 2013.

7. American Psychiatric Association: DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
8. Baddeley A, Allen R, Vargha-Khadem F. (2010). Is the hippocampus necessary for visual and verbal binding in working memory? *Neuropsychologia*, 48, 1089–1095.
9. Baddeley AD, Allen RJ, Hitch GJ(2011). Binding in visual working memory: The role of the episodic buffer. *Neuropsychologia*, 49, 1393–1400.
10. Baddeley A, Jarrold C, Vargha-Khadem F (2011). Working memory and the hippocampus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23, 3855–3861.
11. Baddeley AD, Baddeley HA, Bucks K S, Wilcock GK (2001). Attentional control in Alzheimer’s disease. *Brain*, 124, 1492–1508.
12. Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie R H, Spinnler H (1991). The decline of working memory in Alzheimer’s disease: A longitudinal study. *Brain*, 114, 2521–2542.
13. Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie R H, Spinnler H (1986) Dementia and working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 38A, 603–618.
14. Balota DA, Faust M. (2001). Attention in dementia of the Alzheimer type. In F. Boller, & J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (Vol. 6, 2nd ed., pp. 51–80). Amsterdam: Elsevier.



15. Ballard CG (2004) Definition and diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17 Suppl 1:15-24.
16. Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.*, 82:239-259.
17. Brockmole JR, Parra MA, Della Sala S, Logie R (2008). Do binding deficits account for age-related decline in visual working memory? *Psychonomic Bulletin & Review*, 15, 543–547.
18. Brown LA, Brockmole JR (2010). The role of attention in binding visual features in working memory: Evidence from cognitive ageing. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 63, 2067–2079.
19. Buschke H (1984) Cued recall in Amnesia. *Journal of clinical neuropsychology*, 6 (4): 433-440.
20. Caffarra P, Vezzadini G, Dieci F, Zonato F, Venneri A (2002) Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci*, 22(6): 443-447
21. Caffarra P, Vezzadini G, Dieci F, Zonato F, Venneri A (2002) Una versione abbreviata del test di Stroop: dati normativi nella popolazione italiana. *Nuova Rivista di Neurologia* 12(4):111-115.
22. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G (1996) The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *The Group for the*

- Standardization of the Mental Deterioration Battery. *Eur Neurol* 36(6):378-84.
23. Carlesimo GA, Perri R, Caltagirone C (2001). Category cued recall following controlled encoding as a neuropsychological tool in the diagnosis of Alzheimer's disease: a review of the evidence. *Neuropsychol Rev* 21:54-65
  24. Cavallaro T, Ferrari S, Rizzuto N (2008) I marker biologici nella diagnosi differenziale tra le demenze. In Gambina G, Pasetti C *Introduzione alla malattia di Alzheimer e alle altre demenze. Dalla clinica alla bioetica*, Ed. Libreria Cortina Verona.
  25. Clague F, Dudas RB, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR (2005). Multidimensional measures of person knowledge and spatial associative learning: Can these be applied to the differentiation of Alzheimer's disease from frontotemporal and vascular dementia? *Neuropsychologia*, 43, 1338–1350
  26. De Renzi, Vignolo (1962) The Token Test: A Sensitive Test to Detect Receptive Disturbances in Aphasics. *Brain*, vol. 85, 665-78
  27. D'Arrigo G, Provenzano F, Torino C, Zoccali C, Tripepi G (2011) I test diagnostici e l'analisi della curva ROC. *G Ital Nefrol* 2011; 28 (6): 642-647
  28. Dell'Acqua R, Lotto L (2000). Naming times and standardized norms for the Italian PD/DPSS set of 266 pictures: Direct comparisons with

- American, English, French, and Spanish published databases. Behavior research methods, instruments & computers, 32 (4): 588-615.
29. Della Sala S, Parra MA, Fabid K, Luzzi S, Abrahamsa S (2012) Short-term memory binding is impaired in AD but not in non-AD dementias. *Neuropsychologia*. 50(5):833-840
  30. Della Sala S, Foley JA, Beschin N, Allerhand M., Logie RH (2010) Assessing Dual-Task Performance Using a Paper-and-Pencil Test: Normative Data. *Archives of Clinical Neuropsychology* 25: 410–419
  31. Della Sala S, Logie, RH (2001). Theoretical and practical implications of dual-task performance in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 1479–1481.
  32. Della Sala S, Baddeley A, Papagno C, Spinnler H (1995). Dual-task paradigm: A means to examine the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 161–171.
  33. Dimitrov M, Granetz J, Peterson M, Hollnagel C, Alexander G, Grafman J. (1999). Associative learning impairments in patients with frontal lobe damage. *Brain & Cognition*, 41, 213–230.
  34. Duara R, Barker W, Luis CA (1999) Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: differential diagnosis. *Dement. Geriat.Cogn.Disord.*, 10: 37-42.
  35. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA,

- Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria (2014) *Lancet Neurol*.13(8):757.
36. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease:revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6(8):734-746.
37. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings J, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Sousa LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 9:1118-1127.
38. de Jager CA, Blackwell AD, Budge MM, Sahakian BJ(2005). Predicting cognitive decline in healthy older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 735–740.

39. de Jager CA, Milwain E, Budge M (2002). Early detection of isolated memory deficits in the elderly: The need for more sensitive neuropsychological tests. *Psychological Medicine*, 32, 483–491.
40. Dell'Acqua R, Lotto L (2000). Naming times and standardized norms for the Italian PD/DPSS set of 266 pictures: Direct comparisons with American, English, French, and Spanish published databases. *Behavior research methods, instruments & computers*, 32 (4): 588-615.
41. Fernandes MS, Moscovitch M. (2000). Divided attention and memory: Evidence of substantial interference effects at retrieval and encoding. *Journal of Experimental Psychology: General*, 129, 155–176.
42. Foley JA, Kaschel R, Logie RH, Della Sala S. (2011). Dual task performance in Alzheimer's disease, Mild Cognitive Impairment and normal ageing. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 340–348.
43. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, "Mini-mental state" (1975) A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3): 189-198
44. Fossati P, Coyette F, Ergis AM, Allilaire JF (2002) Influence of age and executive functioning on verbal memory in patients with depression. *J Affect Disord* 68:261-271.
45. Frasson P, Ghiretti R, Catricalà E, Pomati S, Marcone A, Parisi L, Rossini PM, Cappa SF, mariani C, Vanacore N, Clerici F (2011) Free and cued

- selective reminding test: an Italian normative study *Neurol Sci.* 32(6):1057-1062.
46. Gallo DA, Sullivan AL, Daffner KR, Schacter DL, Budson AE (2004). Associative recognition in Alzheimer's disease: Evidence for impaired recall-to-reject. *Neuropsychology*, 18, 556–563.
  47. Gainotti G (2008) La neuropsicologia nella diagnosi differenziale fra le demenze. In Gambina G, Pasetti C *Introduzione alla malattia di Alzheimer e alle altre demenze. Dalla clinica alla bioetica*, Ed. Libreria Cortina Verona.
  48. Ghiretti R, Clerici F, Pomati S, Vanacore N, Frasson P, Catricalà E, Cucumo V, Marcone A, Mariani C, Cappa SF (2012) Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT): A construct validity study *Journal of Alzheimer's Disease*, 29 (suppl): 1).
  49. Ghiretti R, Vanacore N, Cucumo V, Pomati S, Sartorio E, Maggiore L, Cappa S.F., Mariani C., Clerici F. Does free and cued selective reminding test (FCSRT) works better than other psychometric test in identifying MCI subjects who will progress to dementia? *Journal of Alzheimer's Disease* 41 (2014) S1–S59
  50. Giovagnoli AR, Del Pesce M, Mascheroni S, Simoncelli M, Laiacona M and Capitani E, (1996) Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital J Neurol Sci*, 6. 17(4): 305-309.

51. Geslani T, Tierney MC, Herrmann N, Szalai J (2005) Mild Cognitive Impairment: an operational definition and its conversion rate to alzheimer's disease. *Dementia and Geriatrics Cognitive Disorders* 19:383-389.
52. Grady CL (2008). Cognitive neuroscience of aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 127–144.
53. Granholm E, Butters N (1988). Associative encoding and retrieval in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain & Cognition*, 7, 335–347.
54. Grober E, Buschke H (1987). Genuine Memory Deficits in Dementia. *Developmental neuropsychology*, 3 (1): 13-36.
55. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38:900-903.
56. Grober E, Lipton RB, Katz M, Slawinski M (1998). Demographic influences on free and cued selective reminding performance in older person. *J Clin Exp Neuropsychol* 20:221-226
57. Grober E, Lipton R, Hall C, Crystal H (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54: 827-832.
58. Haskins AL, Yonelinas AP, Quamme JR, Ranganath C (2008). Perirhinal cortex supports encoding and familiarity-based recognition of novel associations. *Neuron*, 59, 554–560.

59. Hodges JR, Patterson K, Garrard P et al. (1999) The differentiation of semantic dementia and Frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease :a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology*, 13:31-40.
60. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*,. 140: 566-72
61. Insausti R, Juottonen K, Soininen H, Insausti AM, Partanen K, Vainio P (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and tem-poropolar cortices. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 19, 659–671.
62. Ivnik RJ, Smith GE, Lucas JA, Tangalos EG, Kokmen E, Petersen RC (1997) Free and selective reminding test: MOANS norms. *J Clin Exp Neuropsychol* 19:676-691.
63. Kaschel R, Logie R H, Kaze´N, M, Della Sala S (2009) Alzheimer's disease, but not ageing or depression, affects dual-tasking. *Journal of Neurology*, 256, 1860–1868.
64. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW (1963) Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *Jama* 185:914-919.
65. Kertesz A, Davidson W (1997). "Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia." *Can J Neurol Sci* 24 (1): 29-36.



66. Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B (1999) Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 12: 168-179.
67. Wheeler ME, Treisman AM. Binding in short-term visual memory. *J Exp Psychol Gen* 2002; 131: 48–64.
68. Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179-186.
69. Lee AC, Rahman S, Hodges JR, Sahakian BJ, Graham KS (2003). Associative and recognition memory for novel objects in dementia: Implications for diagnosis. *European Journal of Neuroscience*, 18, 1660–1670.
70. Lindau M, Almkvist O, Kushi J et al (2000) First symptoms: Frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Dement. Geriat. Cogn. Disord.*, 11:286-293.
71. Lindeboom J, Schmand B, Tulner L, Walstra G, Jonker C. (2002). Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73, 126–133.
72. Logie RH, Cocchini G, Della Sala S, Baddeley A (2004). Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18, 504–513.

73. Logie RH, Della Sala S, MacPherson SE, Cooper J (2007). Dual task demands on encoding and retrieval processes: Evidence from healthy adult ageing. *Cortex*, 43, 159–169.
74. Lowndes G, Savage G. (2007). Early detection of memory impairment in Alzheimer's disease: A neurocognitive perspective on assessment. *Neuropsychology Review*, 17, 193–202.
75. Luck SJ, Vogel EK. The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature* 1997; 390: 279–81.
76. MacPherson SE, Della Sala S, Logie RH, Wilcock GR. (2007) Specific AD Impairment in concurred performance on two memory task. *Cortex*, 43, 858-865
77. Macht, ML, Buschke H (1983). Age differences in cognitive effort in recall. *Journal of Gerontology*, 38, 695–700.
78. Mendez MF, Cherrier M, Perryman KM (1996) Frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease: differential cognitive features. *Neurology* 47: 1189-1194.
79. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the
80. auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.

81. Mckeith IG, Galasko D, Kosaka K et al. (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies: report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47: 1113-1124.
82. MacPherson SE, Della Sala S, Logie RH, Wilcock GK. (2007) Specific AD impairment in concurrent performance of two memory tasks. *Cortex*, 43, 858–865.
83. Measso G, Zappalà G, Cavarzeran F, Crook TH, Romani L, Pirozzolo FJ, Grigoletto F, Amaducci LA, Massari D, Lebowitz BD (1993) Raven's colored progressive matrices: a normative study of a random sample of healthy adults. *Acta Neurologica Scandinavica* 88 (1): 70-74.
84. Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 134–140.
85. Moses SN, Ryan JD (2006). A comparison and evaluation of the predictions of relational and conjunctive accounts of hippocampal function. *Hippocampus*, 16, 43–65.
86. Naveh-Benjamin M. (2000). Adult age differences in memory performance: Tests of an associative deficit hypothesis. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 26, 1170–1187.

87. Naveh-Benjamin M, Brav TK, Levy O. (2007). The associative memory deficit of older adults: The role of strategy utilization. *Psychology and Aging*, 22, 202–208.
88. Naveh-Benjamin M, Craik, FIM, Guez J, Kreuger S (2005). Divided attention in younger and older adults: Effects of strategy and relatedness on memory performance and secondary costs. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 31, 520–537.
89. Naveh-Benjamin M, Hussain Z, Guez J, Bar-On M. (2003). Adult age differences in episodic memory: Further support for an associative deficit hypothesis. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 29, 826–837.
90. Novelli G, Papagno C, Capitani E, Laiacona M, Vallar G, Cappa SF (1986) Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali (normative values of three tests of lexical production). *Archivio di Psicologia Neurologia e Psichiatria* 47(477-506).
91. O’Connell M, Tuokko H (2002). The 12-Item Buschke Memory Test: appropriate for use across levels of impairment. *Applied Neuropsychology*, 9: 226-233
92. O’Connell H, Coen R, Kidd N, Warsi M, Chin AV, Lawlor BA. (2004). Early detection of Alzheimer’s disease (AD) using the CANTAB paired Associates Learning Test. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 1207–1208.

93. Old S R, Naveh-Benjamin, M. (2008). Differential effects of age on item and associative measures of memory: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 23, 104–118.
94. Orsini A, Grossi D, Capitani E, Laiacona M, Papagno C., Vallar G (1987) Verbal and Spatial Immediate Memory Span: Normative Data from 1355 Adults and 1112 Children. *It. J Neurol. Sci.*, vol. 8, 539-48.
95. Osterrieth PA (1944). The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory. *Archives de Psychologie* 30: 286–356.
96. Pachana NA, Boone KB, Miller BL (1996) Comparison of neuropsychological functioning in Alzheimer's disease and fronto-temporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2:505-510.
97. Parra MA, Abrahams S, Fabi K, Logie R, Luzzi S, Della Sala S (2009). Short-term memory binding deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, 132, 1057–1066.
98. Parra MA, Abrahams S, Logie R, Della Sala S (2009). Age and binding within dimension features in visual short term memory. *Neuroscience Letters*, 449, 1–5.
99. Parra MA, Abrahams S, Logie R, Mendez L, Lopera F, Della Sala S. (2010). Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain*, 133, 2702–2713.

100. Parra MA, Abrahams S, Logie RH, Della Sala S (2010). Visual short-term memory binding in Alzheimer's disease and depression. *Journal of Neurology*, 257, 1160–1169.
101. Parra MA, Della Sala S, Abrahams S, Logie RH, Mendez LG, Lopera F (2011). Specific deficit of colour–colour shortterm memory binding in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49, 1943–1952.
102. Pasquier F, Grymonprez L, Lebert F, Van der Linden M (2001). Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase* 7:161-171
103. Pena-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quinones-Ubeda S, Sanchez-Benavides G, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, Robles A, Barquero MS, Payno M, Antunez C, Martinez-Parra C, Frank-Garcia A, Fernandez M, Alfonso V, Sol MJ, Blesa R (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued reminding test. *Arch Clin Neuropsychol* 24:371-393
104. Perri R, Koch G, Carlesimo GA (2005) Alzheimer's disease and frontal variant of fronto-temporal dementia-a very brief battery for cognitive and behavioural distinction. *J Neurol* 252:1238-1244.
105. Perri R, Serra L, Carlesimo GA, Caltagirone C (2007) Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's disease.

- Amnesic mild cognitive impairment: difference on memory profile in subjects who converted or did not convert to Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 21 (5): 549-558.
106. Petersen RC, Negash S (2008) Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr.* 13 (1):45-53
  107. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol* 56:303-308
  108. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 273:1274-1278.
  109. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG (1994) Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 44:867-872.
  110. Piekema C, Kessels RP, Rijpkema M, Fernandez G. (2009). The hippocampus supports encoding of between-domain associations within working memory. *Learning and Memory*, 16, 231–234.
  111. Piekema C, Rijpkema M, Fernandez G, Kessels RP (2010). Dissociating the neural correlates of intra-item and inter-item working-memory binding. *PLoS ONE*, 5, e10214.

112. Piekema C, Kessels RP, Mars RB, Petersson KM, Fernandez G. (2006). The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object-location associations. *Neuroimage*, 33, 374–382
113. Saka E, Mihci E, Topcuoglu MA, Balkan S (2006). Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people. *Arch Clin Neuropsychol* 21:745-751
114. Sala F, Martini MC, Broggio E (2008) Test e scale di valutazione nella sindrome demenziale. In Gambina G, Pasetti C *Introduzione alla malattia di Alzheimer e alle altre demenze. Dalla clinica alla bioetica*, Ed. Libreria Cortina Verona.
115. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J, Verny M, Dubois B (2007) Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD. *Neurology*, 69 (19):1859-1867.
116. Sarazin M, Chauvire V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnehun S, de Souza LC, Hugonot
117. Diener L, Garnero L, Lehericy S, Chupin M, Dubois B (2010). The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis* 22:285-294



118. Sebastian, M. V., Menor, J., & Elosua, M. R. (2006). Attentional dysfunction of the central executive in AD: Evidence from dual task and perseveration errors. *Cortex*, 42, 1015–1020.
119. Siri S, Benaglio I, Frigerio A (2001) A brief neuropsychological assessment for the differential diagnosis between fronto-temporal dementia and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 8:125-132
120. Silveri MC, Daniele A, Giustolisi L, Gainotti G (1991). Dissociation between knowledge of living and nonliving things in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 41:545-546
121. Small BJ, Frattiglioni L, Viitanen M (2000) The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease:three-and 6 years follow-up of a population-based sample. *Arch Neurol* 57 (6):839-844.
122. Spinnler H, Tognoni G (1987) Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, suppl. 8/to n.6.
123. Swainson R, Hodges JR, Galton CJ, Semple J, Michael A, Dunn BD (2001). Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 265–280.
124. Swets JA (1998) Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 240: 1285-93.

125. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE (1990). Memory and learning in early Parkinson's disease: Evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain & Cognition*, 13, 211–232.
126. Treisman AM (2006). Objects tokens, binding, and visual memory. In H. D. Zimmer, A. Mecklinger, & U. Lindenberger (Eds.), *Handbook of binding and memory, per-spective from cognitive neuroscience* (pp. 315–338). New York: Oxford University Press
127. Tulving E, Thomson DM (1973) Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol Rev* 80:352-372.
128. Tuokko H, Vernon-Wilkinson R, Weir J, Beattie BL (1991) Cued recall and early identification of dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 13:871-879.
129. Viggiano MP, Vannucci M, Righi S (2004) A new standardized set of ecological pictures for experimental and clinical research on visual object processing. *Cortex*, 40: 491-509.
130. Yesavage JA (1988) Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull* 24:709-711
- 131.** Zimmer HD, Mecklinger A, Lindenberger U (2006). Leves of binding: Types, mechanisms, and functions of binding. In H. D. Zimmer, A. Mecklinger, & U. Lindenberger (Eds.), *Handbook of binding and memory, perspective from cognitive neuroscience* (pp. 3–25). New York: Oxford University Press.