



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO**

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Cliniche “Luigi Sacco”

SCUOLA DI DOTTORATO

**Scienze fisiopatologiche, neuropsicologiche e assistenziali al ciclo della vita**

Ciclo XXIV

Tesi di Dottorato di Ricerca

***FREE AND CUED SELECTIVE RECALL REMINDING TEST (FCSRT):  
standardizzazione italiana ed applicazione in una coorte di soggetti con  
Mild Cognitive Impairment (MCI)***

Settore Scientifico Disciplinare Med – 26

Dottorando: Dr.ssa **Roberta GHIRETTI**

Matricola: R08438

Relatrice: Dr.ssa **Francesca CLERICI**

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

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

Anno Accademico 2011 – 2012

A Federico, mamma e papà

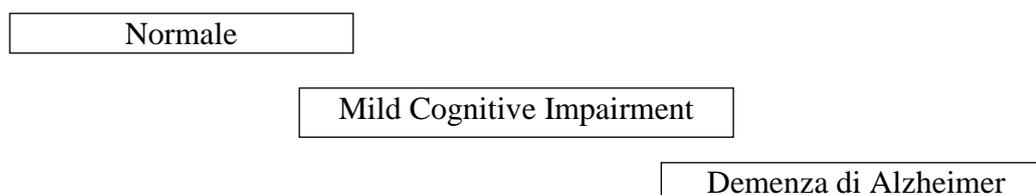
## INDICE

5	Introduzione
10	Scopi della ricerca
11	Parte prima: Sviluppo e Standardizzazione del FCSRT
11	Scopo
11	Materiali e Metodi
11	- Partecipanti
13	- Materiali
18	- Analisi Statistiche
20	Risultati
24	Discussione
26	Parte seconda: la Validità di Costrutto del FCSRT
26	Scopo
26	Materiali e Metodi
26	- Partecipanti
28	- Materiali e Metodi
31	- Analisi Statistiche
33	Risultati
35	Discussione
36	Parte terza: Accuratezza Diagnostica del FCSRT
36	Scopo
36	Materiali e Metodi
36	- Partecipanti

38	-	Work up diagnostico
43	-	Analisi Statistiche
44		Risultati
47		Discussione
50		Tabelle
53		Bibliografia

## *Introduzione*

Il termine “mild cognitive impairment“ (MCI) venne introdotto da Petersen nel 1999, nel contesto del concetto di “continuum cognitivo” tra normalità e demenza. In particolare il MCI venne proposto come la fase di transizione tra la normalità e la demenza di Alzheimer (AD).



La definizione di MCI (Petersen et al 1999) prevede la presenza di:

1. disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente corroborato dai familiari o dal medico curante;

associato a tutte le seguenti caratteristiche:

2. disturbo oggettivo di memoria;
3. completa autonomia nelle attività della vita quotidiane;
4. normalità dei test di cognitività globale;
5. assenza di demenza (i cui criteri secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) IV 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, a seguito di pubblicata nel 2001 dalla Quality Standards Subcommittee of the American Accademy of Neurology, che identifica il decadimento cognitivo lieve

essenzialmente con disturbo a carico della memoria, viene rivista nel 2004 dall' International Working Group on MCI in considerazione della maggior complessità della condizione col riconoscimento di più sottotipi.

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

1. la persona non è né normale né demente
2. è evidente un deterioramento cognitivo nel tempo dimostrato da misure oggettive;
3. il declino cognitivo è percepito dal paziente e/o da un congiunto;
4. 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:

1. MCI amnestico, caratterizzato da deficit di memoria, che viene a coincidere con la prima definizione di MCI di Petersen (1999);
2. MCI singola funzione non memoria, in cui è compromessa una singola funzione cognitiva diversa dalla memoria;
3. MCI multi-dominio, che comprende vari gradi di compromissione in più funzioni cognitive (linguaggio, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali), con o senza 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. Lo sforzo della comunità scientifica è attualmente rivolto al tentativo di individuare i soggetti a maggiore rischio di conversione. In particolare, la ricerca è attualmente rivolta da un lato ad identificare marcatori biologici (liquorali, di imaging morfologico e funzionale) predittivi di conversione e dall'altro ad individuare strumenti

neuropsicologici sempre più sensibili ai deficit cognitivi che caratterizzano i soggetti con MCI destinati ad evolvere a demenza, ambito in cui si colloca la nostra ricerca.

Più nel dettaglio, il deficit mnesico rappresenta il cardine neuropsicologico della definizione di MCI, secondo i criteri proposti da Petersen (1999). Recentemente (Dubois, 2007) è stato proposto che le caratteristiche del deficit mnesico che contraddistinguono la malattia di Alzheimer fin dalle sue fasi precoci siano le seguenti:

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

Questo pattern neuropsicologico viene considerato come il deficit centrale "della fase prodromica della malattia di Alzheimer" (Dubois, 2010).

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

La codifica è una potente tecnica che garantisce un efficiente apprendimento e la conseguente memorizzazione nei soggetti sani (Ivnik, 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 Malattia di Alzheimer (AD) da deficit mnesici risultanti da difficoltà di attenzione o strategie di recall inefficienti.

Nel primo caso, il suggerimento semantico produce un effetto ridotto o assente (Petersen, 1994; Petersen 1995; Tuokko, 1991). Nel secondo caso, sempre attraverso il suggerimento semantico, si verifica un miglioramento o addirittura una normalizzazione della prestazione mnemonica (Fossati, 2002).

I test di memoria episodica comunemente in uso presso le memory clinics (ad es. raccontino, apprendimento delle 15 parole di Rey, rievocazione differita della figura di Rey) o non contemplano una prova di rievocazione con facilitazione e riconoscimento, oppure, non prevedono la verifica dell'avvenuta codifica dell'informazione.

Sorge dunque l'esigenza di disporre nelle memory clinics di un test di memoria avente le caratteristiche idonee ad identificare i deficit mnemonici precoci che caratterizzano la malattia di Alzheimer.

Il Free and Cued Selective Reminding Test (Buschke, 1984; Grober, 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 Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) risulta essere in grado di predire la presenza di demenza (Grober, 2000), distinguendo tra la malattia di Alzheimer e altre demenze (Pasquier, 2001; Pillon, 1994) e prevedendo la progressione da Mild Cognitive Impairment (MCI) a demenza di AD (Sarazin, 2007).

Recentemente è stato riscontrato che i punteggi all'FCSRT correlano con la misura strutturale della grandezza dell'atrofia dell'ippocampo (Sarazin, 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, 1987; Carlesimo, 2011; Grober, 1988; Saka, 2006).

Diverse versioni dell'FCSRT sono usate nella pratica clinica. Le versioni del test possono differire per numero di items, 12 (Buschke, 1984; O'Connel, 2002) o 16 (Ivnik, 1997; Grober, 1987; Sarazin, 2007; Grober, 1998; Pena-Casanova, 2009), per le caratteristiche fisiche degli stimoli, ad esempio la versione che utilizza i disegni (Grober, 1987) di Snodgrass e Vanderwart (Snodgrass, 1980) oppure parole stampate (Sarazin, 2007; Auriacombe, 2010; Lekeu, 2003; Tounsi, 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, 2007; Grober, 1998; Pena-Casanova, 2009; Grober, 1997) o 6 (Ivnik, 1997; Petersen, 1994), e nell'inclusione o meno di una fase di riconoscimento (Tounsi, 1999).

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

In sintesi, i dati di letteratura ci inducono ad ipotizzare che l'FCSRT sia un test adatto ad indagare il deficit di memoria episodica nella popolazione adulta e, soprattutto, che esso possa essere candidato come un valido strumento per l'individuazione del deficit di memoria 'ippocampale' proposto da Dubois e collaboratori come criterio cardine per la diagnosi di malattia di Alzheimer in fase prodromica (Dubois, 2007).

## SCOPI DELLA RICERCA

Gli scopi della presente ricerca sono:

- 1) sviluppare una versione italiana del FCSRT
- 2) standardizzare i dati normativi del FCSRT in un campione di 227 italiani adulti distribuiti omogeneamente per età, sesso e scolarità.
- 3) Analizzare la validità di costrutto del FCSRT, in termini di validità convergente e divergente
- 4) Analizzare l'accuratezza diagnostica del FCSRT in un campione di soggetti affetti da Mild Cognitive Impairment (MCI)

## PARTE PRIMA: SVILUPPO E STANDARDIZZAZIONE DEL FCSRT

*(Free and cued selective reminding test: an Italian normative study.*

*Frasson P, Ghirelli R, Catricalà E, Pomati S, Marcone A, Parisi L, Rossini PM, Cappa SF,*

*Mariani C, Vanacore N, Clerici F (2011). Neurological Sciences 32:1057-1062)*

### SCOPO

Lo scopo della prima parte della nostra ricerca è stato di creare una versione italiana del test e produrre i dati normativi partendo da un campione di 227 italiani adulti distribuiti omogeneamente per età, sesso e scolarità.

### MATERIALI E METODI

#### Partecipanti

Il campione di studio è costituito da 227 italiani adulti, 98 maschi e 129 femmine, selezionati tra i familiari dei pazienti che afferiscono a due memory clinics milanesi: il Centro per il Trattamento e lo Studio dei Disturbi Cognitivi dell'Università di Milano presso l'Ospedale Sacco e il Dipartimento di Neurologia e Neuroriabilitazione dell'Ospedale S. Raffaele.

Più nello specifico il campione è stato selezionato seguendo specifici criteri di esclusione, ovvero:

- 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;
- precedente grave trauma cranico;

- gravi malattie internistiche quali recente patologia oncologica, epatica, nefrologica, grave scompenso cardiaco, grave deficit sensoriale (visivo o uditivo). Saranno inclusi invece soggetti portatori di patologie sistemiche di lieve entità o in buon compenso farmacologico, quali ipertensione arteriosa e diabete mellito;
- storia di dipendenza da alcol o droghe;
- soggettivo disturbo di memoria;
- MMSE <24;
- Età superiore a 95 anni o inferiore ai 40 anni;
- Assunzione di farmaci psicoattivi, ad eccezione di ipnoinduttori serali.

Il campione era formato da soggetti con età media di 66.6 anni (DS = 13.15; range 40-94) e livello di istruzione medio di 11.1 anni di scolarità (DS = 4.58; range 4-21). Il punteggio medio al MMSE (Folstein, 1975) era di 28.9 (DS = 1.2).

La distribuzione del campione per sesso, età e scolarità è rappresentata nella tabella sottostante.

<b>Età</b>						
	40-	50-	60-	70-	80-	Totale
	49	59	69	79	94	
<b>Scolarità</b>						
<b>0-5</b>	0/0	1/3	6/5	9/5	6/5	40
<b>6-8</b>	4/3	7/4	11/6	6/8	7/4	60
<b>9-13</b>	3/4	12/7	10/8	10/5	7/4	70
<b>14-17</b>	4/6	5/4	11/6	4/4	6/7	57
<b>Totale</b>	24	43	63	51	46	227

In ogni cella il valore è riportato come maschi/femmine

## Materiali

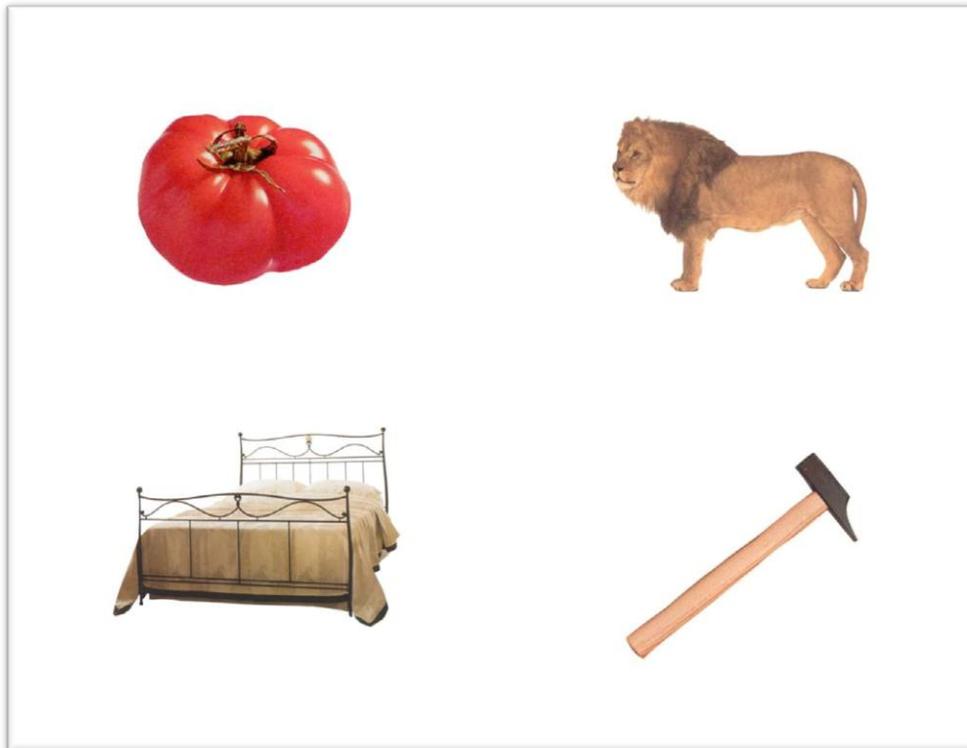
12 fotografie a colori di stimoli appartenenti a categorie semantiche differenti, 6 stimoli appartengono al dominio dei living e 6 a quello dei non living, sono state selezionate da un database pubblico (Viggiano, 2004). Di seguito la lista di stimoli utilizzati:

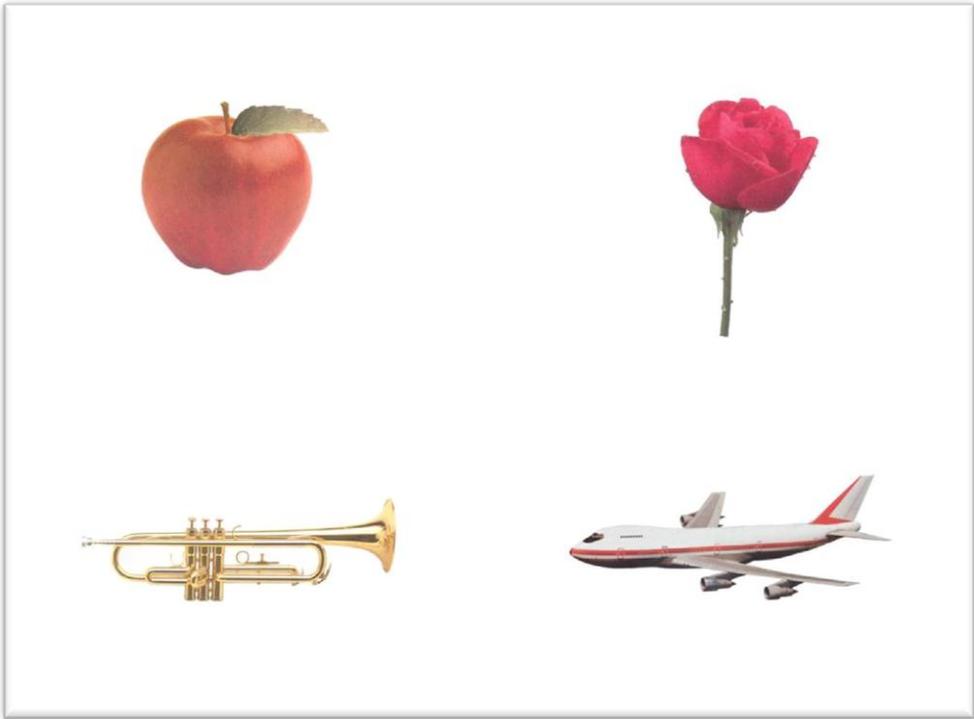
	<b>Elemento</b>	<b>Categoria semantica</b>
<b>Foglio 1</b>	Tomato	Verdura
	Leone	Animale feroce
	Letto	Mobili
	Martello	Attrezzo
<b>Foglio 2</b>	Noce	Frutta Secca
	Cane	Animale domestico
	Casco	Cosa che si indossa
	Forchetta	Utensile da cucina
<b>Foglio 3</b>	Mela	Frutta fresca
	Rosa	Fiore
	Tromba	Strumento musicale
	Aeroplano	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, 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.





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 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 trials, 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 trenta 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. In questa versione dell'FCSRT, dal punteggio dei 227 soggetti del campione 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 della 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.

### Analisi Statistiche

Distribuzione, media e deviazione standard sono state calcolate per ogni singolo subtest. Il miglior modello di regressione lineare per ogni misura è fornito dall'analisi di regressione multipla dell'età, scolarità e sesso. I punteggi corretti sono stati calcolati aggiungendo o sottraendo il contributo di ogni singola variabile per ogni soggetto (Capitani, 1997). Basandoci sui risultati ottenuti la griglia di correzione, è stata derivata aggiustando la prestazione di ogni individuo testato per l'effetto dell'età, scolarità e sesso.

È da notare che la base ed il picco della scala non dovrebbero mai essere corretti dato che un limite prefissato di queste misurazioni impedirebbe ai soggetti giovani e con un alto grado di educazione di raggiungere i punteggi più alti appropriati (Capitani, 1997).

I punteggi corretti dei singoli individui del campione sono stati poi classificati in cinque categorie di punteggi equivalenti, da 0 a 4, in accordo con la procedura che permette di confrontare la prestazione in differenti test.

0 corrisponde a un punteggio sotto il limite inferiore di tolleranza, contrassegnato da un 95% di confidenza (la settima osservazione per una popolazione di 227 soggetti (Wilks, 1941).

Il valore mediano è 4 e 1, 2, 3 sono valori intermedi tra 0 e 4 in una quasi scala di intervallo calcolata con riferimento alla metà sinistra della distribuzione (Capitani, 1997).

L'affidabilità del test è stata valutata utilizzando un coefficiente di correlazione intra-classe in un sottogruppo randomizzato di 10 soggetti. In particolare l'inter-rater reliability ovvero, il grado di correlazione fra i punteggi assegnati allo stesso campione di pazienti da parte di due o più valutatori indipendenti che usano la stessa procedura, quindi in questo caso tra due neuropsicologhe differenti ha fornito una correlazione al punteggio IFR e DFR rispettivamente di 0.810 e 0.788.

È stata analizzata anche la test-retest reliability ovvero la procedura che valuta la stabilità dei punteggi in somministrazioni successive dello strumento; se la sintomatologia esplorata non è cambiata nell'intervallo fra le due valutazioni, il punteggio della scala dovrebbe essere sostanzialmente sovrapponibile e quindi la correlazione fra le due valutazioni dovrebbe essere elevata.

In questo caso i punteggi al test-retest reliability per la IFR e la DFR, analizzata sulle somministrazioni del test da un singolo neuropsicologo a distanza di sei mesi, erano rispettivamente di 0.957 e 0.814.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando SPSS (version 17.0). Un valore  $p$  di 0.05 è stato considerato significativo.

## RISULTATI

Di seguito sono riportati i punteggi per ognuno dei sei parametri neuropsicologici dell'FCSRT dei 227 soggetti.

	<b>Media</b>	<b>Deviazione Standard</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>IFR</b>	27.80	4.597	10	36
<b>ITR</b>	35.85	0.541	31	36
<b>DFR</b>	10.07	1.846	1	12
<b>DTR</b>	11.97	0.161	11	12
<b>ISC</b>	0.99	0.05	0.6	1
<b>Numero di intrusioni</b>	0.04	0.185	0	1

Una analisi di regressione multipla che ha utilizzato età, genere e sesso come variabili indipendenti è stata eseguita per IFR ( $F = 26.617$ ;  $p < 0.001$ ) e DFR ( $F = 13.905$ ;  $p < 0.001$ ).

Dalle analisi l'età è emersa come fattore che influenza IFR e DFR, con punteggi più bassi all'aumentare dell'età.

Istruzione e sesso sembrano influenzare solo IFR, con migliori prestazioni da parte dei soggetti più istruiti e di sesso femminile.

Nella tabella di seguito, sono riportate le statistiche descrittive dei punteggi del campione e il fattore di correzione da aggiungere o sottrarre ai punteggi grezzi.

	Età											
	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95
(a) Rievocazione immediata libera												
Maschia												
Scolarità <sup>a</sup>												
5	-3,66	-2,90	-2,13	-1,37	-0,60	0,16	0,93	1,69	2,46	3,22	3,99	4,75
8	-4,28	-3,51	-2,75	-1,98	-1,22	-0,45	0,31	1,08	1,84	2,61	3,37	4,14
13	-5,09	-4,32	-3,56	-2,79	-2,03	-1,26	-0,50	0,27	1,03	1,80	2,56	3,33
17	-5,63	-4,86	-4,10	-3,33	-2,57	-1,80	-1,04	-0,27	0,49	1,26	2,02	2,79
Femmine <sup>b</sup>												
Scolarità												
5	-2,39	-1,62	-0,86	-0,09	0,67	1,44	2,20	2,97	3,73	4,50	5,26	6,03
8	-3,01	-2,24	-1,48	-0,71	0,05	0,82	1,58	2,35	3,11	3,88	4,64	5,41
13	-3,82	-3,05	-2,29	-1,52	-0,76	0,01	0,77	1,54	2,30	3,07	3,83	4,60
17	-4,35	-3,59	-2,82	-2,06	-1,29	-0,53	0,24	1,00	1,77	2,53	3,30	4,06
(b) Rievocazione differita libera <sup>c</sup>												
	-1,44	-1,17	-0,90	-0,63	-0,36	-0,09	0,18	0,45	0,72	0,99	1,26	1,53

<sup>a</sup>Punteggio corretto = punteggio grezzo + [(età - 66.61) x 0.153] - [(√scolarità - 3.24) x 1.042] + 0.637

<sup>b</sup>Punteggio corretto = punteggio grezzo + [(età - 66.61) x 0.153] - [(√scolarità - 3.24) x 1.042] - 0.637

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

Nella tabella seguente invece vengono riportati i 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.

<b>Equivalent Scores</b>	<b>IFR<sup>a</sup></b>	<b>ITR<sup>b</sup></b>	<b>DFR<sup>c</sup></b>	<b>DTR<sup>b</sup></b>	<b>ISC<sup>b</sup></b>	<b>Number of Intrusion<sup>b</sup></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	-	-	-

IFR rievocazione immediata libera, ITR rievocazione immediata totale, DFR rievocazione differita libera, DTR rievocazione differita totale, ISC indice di sensibilità al suggerimento semantico.

<sup>a</sup> punteggi equivalenti calcolati dopo la correzione per età, sesso e scolarità

<sup>b</sup> a causa della della distribuzione dei valori osservati, solo i punteggi di "cut off" sono stati calcolati

<sup>c</sup> punteggi equivalenti calcolati dopo la correzione per età

Nella ITR, 211 soggetti su 227 (93%) ottiene il punteggio massimo (36/36) e 16 soggetti su 227 (7%) ottiene un valore uguale o minore a 35 mentre nessun soggetto ha un punteggio minore di 31. Nella DTR, invece, 221 soggetti su 227 (97.4%) ottengono il punteggio massimo (12/12), 6 soggetti (2.6%) ottengono un punteggio di 11 su 12 e nessun soggetto ha un punteggio minore di questo.

Per questa ragione non è stato possibile generare il modello lineare, né si è potuto procedere a calcolare i punteggi equivalenti. Solo i punteggi di cut off sono stati dunque derivati per queste due misure. Le prestazioni sotto al 35/36 per ITR e sotto 11/12 per DTR sono dunque considerati come patologici parimenti, il punteggio massimo all' ISC (1/1) è stato osservato in 205 su 227 soggetti (90.3%) e un punteggio inferiore ad 0.9 è emerso in solo in 8 soggetti (4.8%); la proporzione di intrusioni è stata soltanto del 3.5% (8/227).

Anche in questo caso non è stato possibile generare nessun modello lineare per queste misure, né è stato possibile calcolare un punteggio equivalente.

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

## DISCUSSIONE

Abbiamo sviluppato una nuova versione del FCSRT e raccolto dati normativi per la popolazione italiana. Siamo certi che questo test rappresenti un miglioramento rispetto alle diverse versioni attualmente in uso, miglioramento dovuto all'attenta considerazione di svariati problemi metodologici cruciali.

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

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

Questo fenomeno può essere un artefatto dovuto a uno sbilanciamento degli stimoli utilizzati come variabili (Tippett, 1996). Dunque, i 12 stimoli della nostra versione (6 dal dominio degli esseri viventi, 6 da quello dei non viventi) sono stati bilanciati per altre potenziali variabili interferenti come la familiarità e complessità visiva.

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

Differenze di dimensione e composizione dei campioni così come le differenze nel formato del test possono, probabilmente, spiegare le discrepanze negli effetti specifici di queste variabili.

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

Nonostante le differenze nella metodologia e nella nostra più ampia dimensione del campione, i nostri risultati sono simili a quelli di Tounsi et al. (1999): il nostro valore di cut off per ISC è

stato di 90 contro il loro 94 % e la proporzione del numero di soggetti che producevano intrusioni è stata rispettivamente 3.5 contro 1.8%.

Un limite dello studio è la diseguale distribuzione dell'età nel campione. In particolare il gruppo di età più giovane contribuisce relativamente poco alla determinazione del modello di regressione lineare.

Come sottolineato nell'introduzione, la somministrazione dei test di memoria episodica che controlli la codifica e la grandezza della sensibilità al suggerimento semantico è stato proposto come un marker specifico del 'deficit di memoria ippocampale' nell'Alzheimer precoce (Sarazin, 2010) e come criterio principale per la diagnosi di 'AD prodromico' (Dubois, 2010).

Questa ipotesi di lavoro, che ha importanti implicazioni per tutto il campo della ricerca sull'Alzheimer, deve essere validata in studi su larga scala in grado di coinvolgere popolazioni differenti.

## PARTE SECONDA: LA VALIDITÀ DI COSTRUTTO DEL FCSRT

*(Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT): A construct validity study.*

*R Ghiretti, F Clerici, S Pomati, N Vanacore, P Frasson, E Catricalà, V Cucumo, A Marcone,*

*C Mariani, SF Cappa. Journal of Alzheimer's Disease 2012, 29 (suppl): 1)*

### SCOPO

Lo scopo della seconda parte del nostro studio è stato di analizzare la validità di costrutto del test, misurando la sua validità convergente quindi osservando la correlazione tra l'FCSRT e altri test che misurano lo stesso costrutto e di contro misurando la validità divergente ovvero osservando la correlazione tra l'FCSRT e altri test che misurano variabili differenti.

### MATERIALI E METODI

#### Partecipanti

Il campione di studio è formato da 146 soggetti reclutati in due memory clinic milanesi, il Centro per il Trattamento e lo Studio dei Disturbi Cognitivi dell'università di Milano c/o l'H.Sacco e il dipartimento di neurologia e neuroriabilitazione dell'H. S. Raffaele.

Il reclutamento è iniziato nel maggio 2009 e si è concluso nel maggio 2011.

I criteri di inclusione nello studio prevedevano:

- Diagnosi di Alzheimer lieve secondo i criteri del NINCDS-ADRDA e definiti attraverso il punteggio maggiore o uguale a 21 del Minimental State Examination (Folstein, 1975). Solo i pazienti con il tipico fenotipo (deficit di memoria come primo sintomo) sono stati inclusi nel campione;

- Mild Cognitive Impairment come da criteri di Petersen (Winblad, 2004), suddivisi nei tre sottotipi:
  1. MCI amnestico;
  2. MCI non amnestico;
  3. MCI più funzioni.
- Disturbo soggettivo di memoria (SCI), categoria che tiene conto della soggettiva sensazione di perdita di memoria a dispetto di prestazioni nella norma ai test.

I criteri di esclusione sono di seguito riportati:

- Presenza di disturbi psichiatrici secondo la classificazione del DSM IV
- Presenza di patologie organiche con ripercussioni a livello cognitivo in accordo con i criteri dell'International Classification Disorder (ICD-10)
- Importanti traumi cranici
- Presenza di patologie sistemiche o complicazioni internistiche come deficit vitaminici, disturbi toroidei, deficit sensoriali (ipovisione e ipoacusia)
- Pregressa storia di potus o tossicodipendenza

Un consenso informato è stato sottoposto ad ogni soggetto e il progetto di ricerca è stato approvato dal comitato etico locale.

Il campione era dunque costituito da 15 pazienti con diagnosi di AD Lieve, 80 soggetti con MCI, di cui 12 con MCI amnestico, 41 con MCI più funzioni e 27 con MCI non amnestico, ed infine 51 soggetti con un disturbo soggettivo di memoria.

L'età media del campione era di  $73 \pm 7.8$  anni, la scolarità media era di  $8.8 \pm 4.2$  anni ed il 57.5 % dei soggetti era di sesso femminile.

## Materiali e Metodi

Ogni soggetto è stato sottoposto ad uno screening completo che includeva approfondimenti medici, neurologici, neuropsicologici ed esami di laboratorio. I soggetti individuati come AD ed MCI sono stati sottoposti ad ulteriori approfondimenti diagnostici tramite la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica.

L'autonomia nelle funzioni di base è stata indagata attraverso la Scala Activities of Daily Living, ADL, (Katz, 1963) e dell'Instrumental Activities of Daily Living, IADL, (Lawton, 1969) e la Clinical Dementia Rating, CDR, (Hughes, 1982).

La compilazione delle scale ADL, IADL e CDR è stata fatta intervistando il paziente e un familiare.

La presenza di depressione è stata indagata utilizzando la versione da 30 item della Geriatric Depression Scale, GDS, (Yesavage, 1988).

Ogni paziente è stato sottoposto ad una valutazione neuropsicologica volta ad indagare il quadro cognitivo globale e i tre domini principali ovvero: memoria, funzioni esecutive e linguaggio.

Nello specifico, per indagare il quadro cognitivo globale sono stati somministrati il già citato e descritto MMSE e le Matrici progressive colorate di Raven (PM47) (Measso, 1993), un test utilizzato per la misurazione dell'intelligenza non verbale. In ogni scheda viene richiesto di completare una serie di figure con una mancante. Ogni gruppo di item diventa sempre più difficile, richiedendo una sempre più elevata capacità di analisi, codifica, interpretazione e comprensione degli item.

Per indagare la memoria sono stati utilizzati, naturalmente il già ampiamente descritto FCSRT (Frasson, 2011), la Rievocazione di un breve racconto (Novelli, '86), che prevede la rievocazione immediata e differita e misura la memoria a lungo termine verbale e la Lista delle

15 parole di Rey (Carlesimo, 1995) , 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. 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.

Le funzioni esecutive sono state valutate mediante le seguenti prove, la Frontal Assessment Battery (FAB) (Apollonio, 2005) , una breve batteria di indagine cognitivo-comportamentale per lo screening di disfunzioni esecutive globali: consiste di 6 subtest che esplorano diverse funzioni ovvero la concettualizzazione (categoria), la flessibilità mentale (fluenza verbale), la programmazione (serie motorie), la sensibilità all'interferenza (istruzioni conflittuali), il controllo inibitorio (go- no go), l' autonomia ambientale (stimolo di prensione), il Trail Making Test A (Giovagnoli, 1996) che valuta il modo di procedere in compiti di ricerca visiva e spaziale, indagando le capacità attentive del soggetto, il tempo al Test di Stroop (Cafarra, 2002), prova che valuta la capacità di inibire informazioni automatiche, risposte mediate dalla corteccia cingolata. Il compito consiste nel denominare il colore dell'inchiostro con cui sono scritte delle parole, inibendo l' automatica tendenza a leggerle e prestare attenzione solo al colore. L' effetto di interferenza è tanto forte che anche i soggetti normali possono commettere errori, soprattutto se la prova è eseguita velocemente. Ed infine attraverso la copia della figura di Rey, in cui viene indagata sia l'organizzazione percettiva che la strategia con cui si effettua la copia.

Il dominio del linguaggio è stato esaminato attraverso l'esecuzione di test che valutano le capacità di reperimento di singole parole nell'archivio lessicale ed il loro utilizzo del discorso, ovvero prove di fluenza con stimoli fonologici (Carlesimo, 1995) o semantici ( Novelli, 1986)

in cui al soggetto viene chiesto di produrre in un minuto il maggior numero di parole che iniziano con una determinata lettera, ma non sono considerate valide le parole derivate o i nomi propri. Le categorie semantiche sono invece marche d'auto, frutti e animali. In questo tipo di compiti 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 (Petter, 1974).

I test sono stati somministrati in una sequenza standard, alternando prove verbali e non verbali. La sequenza è stata decisa tenendo conto della possibilità di interferenza fra le prove facendo sì che test che avrebbero potuto indurre effetti nelle prove di memoria non fossero somministrate immediatamente prima di prove di rievocazione.

Tutti i punteggi, nel caso lo prevedessero, sono stati corretti per età e scolarità in accordo con i rispettivi dati normativi.

La tabella sottostante mostra le prestazioni del campione in ogni singola prova.

	<b>AD</b>	<b>A-MCI</b>	<b>MD-MCI</b>	<b>NA-MCI</b>	<b>SCI</b>
<b>MMSE</b>	23,1 ± 2.1	27,3 ± 1.3	25,6 ± 1.9	27,1 ± 1.7	28,3 ± 1.5
<b>CPM47</b>	22,5 ± 5.9	28,2 ± 3.4	25,3 ± 5.6	26,3 ± 4.8	30,9 ± 3.7
<b>CF</b>	27,9 ± 5.3	34,9 ± 5.2	32,5 ± 7.9	35,7 ± 9.0	44,3 ± 10.2
<b>LF</b>	25,9 ± 9.6	34,1 ± 8.1	29,1 ± 7.2	26,1 ± 5.2	36,0 ± 11.5
<b>RCF</b>	24,8 ± 9.2	34,6 ± 1.9	26,0 ± 8.0	28,6 ± 8.2	34,8 ± 1.9
<b>TMT - A</b>	92,1 ± 32.8	35,5 ± 13.9	53,3 ± 31.3	75,7 ± 31.2	30,9 ± 17.7
<b>Stroop</b>	60,2 ± 36.9	18,7 ± 9.4	35,3 ± 23.4	34,6 ± 18.0	14,5 ± 7.7
<b>SR</b>	7,0 ± 4.1	7,6 ± 2.4	7,7 ± 4.0	13,2 ± 3.5	14,3 ± 2.4
<b>RAVLT - I</b>	28,4 ± 7.4	30,6 ± 6.3	33,3 ± 7.2	39,9 ± 6.3	45,6 ± 7.9
<b>RAVLT - D</b>	1,5 ± 2.7	2,4 ± 2.5	2,6 ± 2.9	8,4 ± 1.8	9,5 ± 2.9
<b>FCSRT - IFR</b>	10,6 ± 4.8	17,7 ± 5.9	17,6 ± 5.8	23,7 ± 4.1	26,3 ± 4.3
<b>FCSRT - ITR</b>	26,7 ± 8.8	33,0 ± 5.2	32,8 ± 4.3	35,4 ± 1.0	35,4 ± 1.9
<b>FCSRT - DFR</b>	2,1 ± 2.7	4,7 ± 3.6	5,5 ± 3.1	8,4 ± 2.0	9,5 ± 1.7
<b>FCSRT - DTR</b>	8,3 ± 3.5	10,3 ± 2.3	10,1 ± 2.5	11,8 ± 0.5	11,9 ± 0.3
<b>FCSRT - ISC</b>	0,7 ± 0.3	0,9 ± 0.2	0,9 ± 0.2	1,0 ± 0.1	1,0 ± 0.1

### Analisi Statistiche

Per misurare la validità convergente del nostro test si è compiuta, dopo la correzione per le variabili demografiche, un'analisi correlazionale tra i 5 punteggi dell' FCSRT (IFR, ITR, DFR, DTR, ISC) e tre misure ottenute da due test di memoria episodica ovvero il punteggio al breve racconto (SR) e la rievocazione immediata (RAVLT-I) e differita (RAVLT-D) alla lista delle 15 parole di Rey.

Per indagare la validità divergente un'analisi fattoriale ha confrontato i punteggi dell'FCSRT con quelli del MMSE, delle Matrici di Raven (CPM47), delle fluenze per lettera e categoria, della copia della figura complessa di Rey (RCF), del tempo al test di Stroop e del TMT parte A.

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando SPSS 17.0. Un valore  $p$  di 0.05 è stato considerato significativo.

## RISULTATI

I risultati dell'analisi correlazionale mostrano una elevata correlazione fra i 5 punteggi dell'FCSRT e i punteggi degli altri test di memoria episodica ( $r$  di Pearson uguale o maggiore a 0.45 in tutti i casi, con  $p < 0.0001$ ). In particolare emerge un'elevata correlazione tra la rievocazione immediata libera all'FCSRT e la rievocazione immediata alla lista delle 15 parole di Rey e anche per la rievocazione differita libera all'FCSRT e la rievocazione differita alla lista delle 15 parole di Rey (rispettivamente  $r = 0.606$  e  $r = 0.716$ ).

<b>FCSRT</b>					
	<b>IFR</b>	<b>ITR</b>	<b>DFR</b>	<b>DTR</b>	<b>ISC</b>
<b>I-RAVLT</b>	0.606	0.428	0.517	0.470	0.444
<b>D-RAVLT</b>	0.723	0.517	0.716	0.551	0.542
<b>SR</b>	0.638	0.570	0.659	0.584	0.567

L'analisi fattoriale per indagare la validità divergente ha identificato tre fattori che spiegano il 70,7 % della varianza nello specifico: memoria, fluenze verbali e funzioni esecutive. E ha evidenziato che tutti i punteggi dell'FCSRT possono essere spiegati dal fattore memoria e in misura minore dal fattore linguaggio.

Due misure emerse dalla letteratura del gruppo di Dubois (2007), come i più potenti predittori di Alzheimer prodromico ovvero, la rievocazione immediata totale e l'indice di sensibilità al suggerimento semantico, vengono individuati dalla nostra analisi fattoriale come legati significativamente al fattore memoria e completamente indipendenti dalle altre funzioni cognitive, come mostrati dalla tabella sottostante.

	Factor (varimax rotation)		
	Memoria	Linguaggio	Funzioni Esecutive
FCSRT – ISC	<b>0,928</b>		
FCSRT – ITR	<b>0,924</b>		
FCSRT – DTR	0,916		
FCSRT – DFR	0,771	0,404	
FCSRT – IFR	0,731	0,446	
SR	0,654	0,436	
RAVLT - D	0,611	0,577	
CF		0,744	
LF		0,712	
RAVLT - I	0,476	0,611	
RCF			0,807
TMT - A			-0,792
CPM47			0,683
Stroop			-0,638

## DISCUSSIONE

Lo studio qui descritto è l'unico che ha cercato di indagare in maniera specifica la validità di costrutto dell'FCSRT.

I risultati della nostra ricerca dimostrano 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, e 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), le Matrici di Raven, la copia della Figura di Rey, il tempo al Test di Stroop e le Fluenze per lettera e categoria.

In conclusione, quindi, tutti questi dati supportano la validità di costrutto dell' FCSRT come misura della memoria.

Riassumendo, attraverso le ricerche descritte precedentemente abbiamo creato una versione dell'FCSRT, test individuato come candidato ideale per soddisfare il core criterion dei criteri di ricerca di Dubois (2007), per la popolazione italiana fornendone i dati normativi, in seguito ci siamo accertati, attraverso l'analisi della validità convergente che il test misurasse davvero la memoria e non fosse influenzato da altre funzioni cognitive.

L'ultimo obiettivo, che andrò a descrivere nei capitoli successivi sarà di indagare se realmente questo strumento possa essere utilizzato per identificare i soggetti che evolvono a demenza.

## PARTE TERZA: ACCURATEZZA DIAGNOSTICA DEL FCSRT

### SCOPO

Nell'ultima parte della presente ricerca sono stati indagati l'accuratezza diagnostica e il potere predittivo del FCSRT ipotizzando che una prestazione patologica nei soggetti con MCI sia predittiva di conversione a demenza entro il primo anno di osservazione clinica.

### MATERIALI E METODI

#### 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.

Il reclutamento ha avuto inizio nel Maggio 2009 e si è concluso nel Maggio 2011. Dei 727 pazienti giunti presso la nostra struttura sono stati reclutati 123 soggetti in base ai criteri di inclusione ed esclusione dello studio.

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

Il criterio di inclusione nello studio 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 (cfr infra) ;
3. Autonomia funzionale preservata o solo lievemente compromessa (ADL 6/6; IADL funzioni perse  $\leq 2$ );

4. Globalmente preservate le funzioni cognitive generali, definite da un punteggio di 0.5 alla CDR (Clinical Dementia Rating Scale);
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 invece prevedevano:

- a) 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;
- b) precedente grave trauma cranico;
- c) gravi malattie internistiche quali recente patologia oncologica, epatica, nefrologica, grave scompenso cardiaco, grave deficit sensoriale (visivo o uditivo). Saranno inclusi invece soggetti portatori di patologie sistemiche di lieve entità o in buon compenso farmacologico, quali ipertensione arteriosa e diabete mellito;
- d) storia di dipendenza da alcol o droghe.

Ai partecipanti è stato richiesto di sottoporsi ad un controllo clinico e neuropsicologico (cfr infra) ogni 12 mesi. Nel caso il soggetto non si presentasse al controllo, egli/ella veniva ricontattato telefonicamente per programmare un nuovo appuntamento. Il follow-up terminava nel caso venisse posta diagnosi di demenza (in base ai criteri del DSM IV) o per decesso. La diagnosi di demenza (DSM IV) veniva formulata sulla base della progressione

neuropsicologica dei deficit cognitivi unitamente alla compromissione delle attività sociali e lavorative (CDR > 0.5).

I pazienti a cui veniva posta diagnosi di demenza al follow-up venivano sottoposto ad un ulteriore approfondimento diagnostico tramite le neuroimmagini ed esami ematochimici per definire il sottotipo di demenza.

La diagnosi di Malattia di Alzheimer veniva posta in accordo con i criteri NINCDS-ADRDA (Mc Khan 1984), la diagnosi di Demenza a Corpi di Lewy (LBD) secondo i criteri di McKeith (2005), la diagnosi di Demenza Frontotemporale (FTD) in accordo con i criteri del gruppo Lund and Manchester (1994) ed infine per la diagnosi di Demenza Vascolare (VaD) secondo i NINDS-AIREN (Erkinjuntti, 1994).

In caso di esplicito rifiuto a sottoporsi al controllo l'evoluzione del quadro clinico veniva valutata mediante una versione validata telefonica della scala CDR (Waite 1999).

In questo caso l'evoluzione a demenza è definita dalla progressione del punteggio della CDR da 0.5 a  $\geq 1$ .

### Work-up diagnostico

**Alla baseline** 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, prosopagnosia);
- 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);

In particolare si segnala qual sia stato il primo sintomo ad insorgere e da quanto tempo sia presente.

Un’anamnesi comportamentale:

- 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.

In aggiunta si indaga, oltre al primo sintomo insorto, se l'esordio è acuto (< 7 giorni), subacuto (< 4 settimane) o graduale (> 4 settimane) e se il decorso è stabile, a gradini o con fluttuazioni. Si effettua anche un' anamnesi funzionale mirata alla valutazione dell'autonomia del soggetto nello svolgimento delle attività della vita quotidiana [Activities of Daily Living (ADL) (Katz, 1963) ed Instrumental Activities of Daily Living (IADL) (Lawton, 1969) con stadiazione della gravità di compromissione cognitiva (Clinical Dementia Rating - CDR) (Hughes, 1982). Ed infine anamnesi patologica remota per evidenziare le comorbidità (CIRS) e un'anamnesi farmacologica.

2) esame obiettivo generale internistico ed esame obiettivo neurologico.

3) valutazione neuropsicologica atta ad indagare i seguenti domini cognitivi e comportamentali:

- tono dell'umore attraverso la scala GDS (Yesavage, 1983)
- efficienza cognitiva globale con il MMSE (Measso, 1993)
- memoria di apprendimento ed episodica, sono stati utilizzati i seguenti test:
  - Rievocazione di un breve racconto (Novelli, 1986), prevede la rievocazione immediata e differita e misura la memoria a lungo termine verbale.
  - Apprendimento delle 15 parole di Rey (Carlesimo, 1995) , 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. 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.
  - Rievocazione della figura di Rey (Osterreith, 1944) è 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.

- funzioni esecutive, valutate mediante le seguenti prove:
  - Frontal Assessment Battery (FAB) (Apollonio, 2005) è una breve batteria di indagine cognitivo-comportamentale per lo screening di disfunzioni esecutive globali: consiste di 6 subtest che esplorano diverse funzioni ovvero la concettualizzazione (categoria), la flessibilità mentale (fluenza verbale), la programmazione (serie motorie), la sensibilità all'interferenza (istruzioni conflittuali), il controllo inibitorio (go- no go), l'autonomia ambientale (stimolo di prensione).
- attenzione, valutata mediante le seguenti prove:
  - Trail Making A e B (Giovagnoli, 1996) valuta il modo di procedere in compiti di ricerca visiva e spaziale, indaga le capacità attentive del soggetto e la sua abilità nel passare velocemente da uno stimolo di tipo numerico ad uno alfabetico.
  - Matrici progressive colorate di Raven (PM47) (Measso, 1988) sono un test utilizzato per la misurazione dell'intelligenza non verbale. In ogni scheda viene richiesto di completare una serie di figure con una mancante. Ogni gruppo di item diventa sempre più difficile, richiedendo una sempre più elevata capacità di analisi, codifica, interpretazione e comprensione degli item.
  - Test di Stroop (Cafarra, 2002) valuta la capacità di inibire informazioni automatiche, risposte mediate dalla corteccia cingolata. Il compito consiste nel denominare il colore dell'inchiostro con cui sono scritte delle parole, inibendo l'automatica tendenza a leggerle e prestare attenzione solo al colore. L'effetto di interferenza è tanto forte che anche i soggetti normali possono commettere errori, soprattutto se la prova è eseguita velocemente.

- linguaggio: si studia attraverso l'esecuzione di test che valutano le capacità di reperimento di singole parole nell'archivio lessicale ed il loro utilizzo del discorso.
    - Prove di fluenza con stimoli fonologici (Carlesimo, 1996) o semantici (Novelli, 1986) in cui al soggetto viene chiesto di produrre in un minuto il maggior numero di parole che iniziano con una determinata lettera, ma non sono considerate valide le parole derivate o i nomi propri. Le categorie semantiche sono: marche d'auto, frutti e animali. In questo tipo di compiti 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 (Petter, 1974).
  - funzioni visuo-spaziali:
    - Copia della figura di Rey, che indaga sia l'organizzazione percettiva che la strategia con cui si effettua la copia.
    - Test dell'orologio (Sunderland, 1989) strumento di screening di facile e veloce somministrazione, adatto ad evidenziare la compromissione globale di funzioni corticali che caratterizzano il funzionamento cognitivo; esso valuta le funzioni visuo-spaziali, prassia costruttiva, memoria, attenzione, funzioni esecutive, concettualizzazione astratta e rappresentazione simbolica.
- 4) altri esami strumentali:
- prelievo ematico (emocromo, glicemia, elettroliti, funzionalità renale, epatica e tiroidea, a. urico, LDH, CPK, proteine totali, fibrinogeno, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL, acido folico, vitamina B12, VES, VDRL).

**Al follow-up** tutti i soggetti sono stati sottoposti ad anamnesi, esame obiettivo e valutazione neuropsicologica secondo le medesime modalità precedentemente descritte. In caso di

progressione a demenza i pazienti sono stati inoltre sottoposti a prelievo ematico di controllo (secondo le modalità precedentemente descritte) e a TAC o RMN cerebrale.

### Analisi Statistiche

I dati sono stati espressi come media ( $\pm$  deviazione standard) per le variabili continue e come percentuali per le variabili categoriali. Differenze tra i gruppi sono state indagate usando il T test per i dati normali e il  $\chi^2$  per i dati categoriali.

Sono state effettuate analisi Receiver Operating Characteristic (ROC) per stabilire il migliore valore soglia per distinguere i soggetti che progrediscono a demenza entro 1 anno dai soggetti che rimangono stabili.

I soggetti progrediti a demenza entro sono stati confrontati con i soggetti non evoluti a demenza ad un anno attraverso un modello di regressione logistica.

È stata compiuta un'analisi esplorativa effettuata mediante l'applicazione di un modello di regressione logistica univariata a tutte le covariate e aggiustato per età alla baseline. Le covariate (raccolte durante l'assessment alla baseline) nel modello finale erano: età, sesso, MMSE grezzo, IADL, sottotipo MCI e i 5 punteggi del FCSRT (immediata libera, immediata totale, differita libera, differita totale, ISC)

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando SPSS 17.0. Un valore  $p$  di 0.05 è stato considerato significativo.

## RISULTATI

Dei 727 pazienti giunti presso la nostra struttura durante il periodo di reclutamento, 123 soggetti soddisfacevano i criteri di inclusione ed esclusione dello studio. 15 (12%) soggetti non si sono presentati al follow-up per i seguenti motivi: due pazienti sono deceduti, i restanti non sono stati raggiungibili (tramite contatti telefonici) per poter programmare il controllo ad un anno.

Le caratteristiche alla baseline dei soggetti usciti dallo studio non presentavano differenze statisticamente significative rispetto a quelle dei soggetti inclusi nello studio tranne che l'età ( $78.79 \pm 5.88$  vs.  $74.15 \pm 7.08$  ;  $p= 0.021$ ) e il genotipo APOE (nei drop-out il 75% dei soggetti presentavano almeno un allele epsilon4 contro il 25% dei soggetti inclusi nello studio;  $p=0.044$ ). Si segnala in particolare che i due gruppi non differivano rispetto ai punteggi alla baseline dei subitem del FCSRT.

I 108 soggetti inclusi nello studio sono stati seguiti per un tempo medio pari a  $14.9 \pm 4.42$  mesi. Di questi 26 (24%) sono progrediti a demenza: 19 casi di malattia di Alzheimer (73%) e 7 casi di altre forme di demenza.

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche alla baseline di tutti i soggetti con MCI suddivisi in base a progressione vs. non-progressione a demenza entro il primo anno di follow-up. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tranne che per l'età maggiore alla baseline nei soggetti che sono successivamente evoluti a demenza ( $76.65$  vs.  $73.33$ ;  $p= 0.037$ ) e per le IADL che risultavano conservate in una percentuale maggiore di ancora MCI al follow-up rispetto a quelli progrediti a demenza ( $69.1\%$  vs.  $42.3\%$ ;  $P=0.014$ ) e al punteggio grezzo di MMSE che risultava significativamente inferiore nei soggetti evoluti entro il primo anno ( $p=0.016$ ).

Nella tabella 2 vengono riportati i dati delle prestazioni patologiche alla baseline nei 5 punteggi del FCSRT di tutti i soggetti con MCI suddivisi in base a progressione vs. non-

progressione a demenza entro il primo anno di follow-up. Dal confronto emerge che in tutti subitem del FCSRT il tasso di prestazioni patologiche è significativamente maggiore nei soggetti MCI che progrediscono a demenza entro il primo anno di osservazione ed in particolare si evidenzia un'importante significatività ( $p < 0.0001$ ) per DFR e DTR.

La tabella 3 e la Figura 1 illustrano i risultati dell'analisi ROC. L'area sotto la curva migliore è quella del subitem Rievocazione Differita Libera (AUC=  $0.76 \pm 0.05$ ; 95% CI 0.66-0.86;  $p < 0.0001$ ) cui, per un cutoff identificato al valore di 6.25, corrispondono valori di sensibilità e specificità rispettivamente 67% e 81%. Per quanto concerne il subitem Rievocazione Differita Totale l'analisi ROC ha fornito i seguenti risultati: AUC=  $0.76 \pm 0.06$ ; 95% CI 0.65-0.86;  $p < 0.0001$ ) cui, per un cutoff identificato al valore di 11, corrispondono valori di sensibilità e specificità rispettivamente 81% e 62%. Per quanto concerne il subitem Indice di Sensibilità al Cueing l'analisi ROC ha fornito i seguenti risultati: AUC=  $0.74 \pm 0.06$ ; 95% CI 0.62-0.86;  $p < 0.0001$ ) cui, per un cutoff identificato al valore di 0.85, corrispondono valori di sensibilità e specificità rispettivamente 82% e 61%.

Nella tabella 4 è riportato il confronto tra l'accuratezza prognostica dei cut-off dei dati normativi e quella dei cut-off emersi dalle curve ROC. I migliori cut-off emersi dalla curva ROC hanno sostanzialmente confermato i cut-off dei dati normativi di DFR (6.25 vs. 6.32) e DTR (11 vs. 11): DTR è l'indicatore più accurato in termini di sensibilità (80%), DFR il più accurato in termini di specificità. Per quanto concerne le rievocazioni immediate e l'ISC la curva ROC ha individuato cut-off minori rispetto ai dati normativi (IFR 17 vs. 19.6; ITR 33.5 vs. 35; ISC 0.85 vs. 0.9) con un conseguente aumento della sensibilità (IFR 74% vs. 60%; ITR 77% vs. 66%; ISC 82% vs. 68%) e riduzione della specificità (IFR 61% vs. 73%; ITR 61% vs. 65%; ISC 61% vs. 63%).

Nella tabella 5. è illustrato il rischio di progressione a demenza entro il primo anno di osservazione in relazione alle caratteristiche dei soggetti alla baseline. Il più potente predittore

di progressione a demenza nei soggetti MCI è risultato essere la prestazione patologica al subitem DFR, seguito dalla perdita di autonomia nelle attività strumentali della vita quotidiana e dall'aumentare dell'età. E' stato anche osservato un aumento di rischio di progressione a demenza al diminuire del punteggio dell'ISC.

## DISCUSSIONE

Questo studio dimostra che 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).

Inoltre, i risultati di questo studio confermano l'accuratezza dei dati normativi poichè, specie per i punteggi di rievocazione differita (DFR e DTR) i migliori valori soglia emersi dalla curva ROC confermano i cut-off emersi dai dati normativi. Per quanto concerne i valori soglia dei subitem di rievocazione immediata (IFR, ITR, ISC) i dati normativi sono, invece, lievemente più alti di quelli emersi dalla curva ROC. Ci preme tuttavia sottolineare che i dati normativi massimizzano la specificità rispetto ai migliori valori soglia emersi dalle curve ROC: ciò va a favore di una riduzione del numero dei falsi positivi, elemento di estrema utilità nello screening di una patologia comune come la demenza. Sempre nella logica della massimizzazione della specificità, DFR (specificità 81%) è risultato il più interessante dei subitem del FCSRT ai fini diagnostici, poichè nello screening di una patologia comune ciò che interessa maggiormente il clinico è disporre di uno strumento che identifichi pochi falsi positivi.

I risultati di questo studio vanno contestualizzati nell'attuale scenario diagnostico della demenza in generale e della malattia di Alzheimer (la più frequente delle demenze) 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, 2007), pur ribadendo la centralità della neuropsicologia (core criterion) 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. FCSRT, invece, è un test veloce, sicuro, semplice, indolore ed economico. In tale prospettiva si delinea come un test ideale per individuare i soggetti MCI a rischio da sottoporre ad ulteriori indagini diagnostiche più accurate, quali rachicentesi, RMN, PET ed indagini genetiche. Sul piano operativo, dunque, è possibile ipotizzare di proporre che vengano sottoposti a ulteriori indagini più costose e invasive i soggetti con MCI che abbiano una prestazione patologica al subitem DFR del FCSRT. Così facendo, il rischio di sottoporre inutilmente un soggetto ad ulteriori accertamenti diagnostici appare ragionevolmente basso.

Questo è il primo studio volto ad indagare in maniera specifica la validità predittiva del test, utilizzando dati normativi. Infatti, l'unico studio con metodologia simile che ci ha preceduti (Sarazin et al 2010), non ha utilizzato i cut-off standardizzati nella popolazione sana, ma ha definito in modo sperimentale i migliori valori soglia dei vari subitems del test. I risultati di questo studio replicano solo in parte i risultati dello studio di Sarazin, dal quale erano emersi come predittori di progressione a demenza non solo DFR e ISC, ma anche ITR (dato quest'ultimo non confermato dal nostro studio).

I punti di forza di questo studio sono:

- 1) la validità esterna: il tasso di drop-out in questo studio è simile a quello dello Studio di Sarazin (12 vs 11%), ma a differenza di quest'ultimo nel nostro caso è stato effettuato un confronto tra il gruppo dei soggetti persi e quello dei soggetti rimasti nello studio, dimostrando che non sussistevano sostanziali differenze al di fuori di quelle attese (età

maggiore e maggiore frequenza dell'allele  $\epsilon 4$  nei soggetti persi);

- 2) la congruità nell'accuratezza prognostica tra analisi sperimentale (curve ROC) e analisi derivante dall'applicazione dei dati normativi;
- 3) la forza del modello logistico in cui ogni variabile è corretta sull'altra

Questo studio ha alcuni limiti, prevalentemente connessi alla sua natura ancora preliminare:

- 1) la brevità del follow-up (circa 15 mesi vs. i 31 mesi dello studio di Sarazin). Sarà ovviamente nostra premura proseguire il follow-up dei soggetti per un tempo più prolungato. Va tuttavia segnalato che dall'analisi delle curve ROC di questo studio e di quello di Sarazin emerge che il rischio di progressione a demenza è evidente fin dal primo anno di osservazione.
- 2) La numerosità del campione (108 soggetti vs 223 dello studio di Sarazin). Il reclutamento dei soggetti è tuttora in corso e stiamo di raddoppiare la casistica in studio.
- 3) L'effetto interferente della variabile IADL. Questo limite metodologico non è proprio solo del nostro studio ma piuttosto intrinseco nel costrutto del MCI. Infatti, la più recente definizione di MCI (Winblad 2004) ammette la parziale compromissione delle attività strumentali della vita quotidiana, benché quest'ultima sia propria anche della definizione di demenza. Non stupisce dunque che in questa popolazione la parziale compromissione delle IADL sia il secondo predittore di progressione a demenza. Per superare tale limite metodologico abbiamo pianificato di eseguire una sensitivity analysis, escludendo i soggetti con IADL non interamente preservate.

In conclusione, i risultati preliminari di questo studio consentono di affermare che la nostra versione del 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.

**Tabella 1. caratteristiche anagrafiche e cliniche alla baseline di tutti i soggetti con MCI e suddivisi in base a progressione vs. non-progressione a demenza entro il primo anno di osservazione**

CARATTERISTICHE	MCI N 108	MCI al follow-up N 82	DEMENZA al follow-up N 26	p
Età, media ± DS	74.15 ± 7.08	73.33 ± 7.44	76.65 ± 5.36	0.037
Eta ≤ 75 anni, n (%)	62 (57.4)	48 (58.5)	14 (53.8)	ns
Femmine, n (%)	61 (56.5)	44 (53.7)	17 (65.4)	ns
Scolarità, media ± DS	74.1 ± 7.08	7.23 ± 3.67	7.35 ± 4.03	ns
Scolarità > 5 anni, n (%)	52 (48.1)	39 (47.6)	13 (50.0)	ns
MMSE grezzo, media ± DS	25.63 ± 2.52	25.98 ± 2.42	24.62 ± 2.64	0.016
MMSE ≥24, n (%)	81 (75)	63 (76.8)	18 (69.2)	ns
GDS<11, n (%)	61 (56.5)	46 (56.1)	15 (57.7)	ns
ADL conservate, n (%)	84 (78.5)	66 (81.5)	18 (69.2)	ns
IADL conservate, n (%)	67 (62.6)	56 (69.1)	11(42.3)	0.014
Sottotipo MCI, n (%)				ns
amnestico singolo dominio	21 (19.4)	17 (20.7)	4 (15.4)	
non amnestico singolo dominio	35 (32.4)	30 (36.6)	5 (19.2)	
amnestico multipli domini	52 (48.1)	35 (42.7)	17 (65.4)	
APOE ε4* ≥ 1 allele, n (%)	19 (27.9)	12 (24.5)	7 (36.8)	ns

MMSE: Mini Mental State Examination; GDS: Geriatric Depression Scale; ADL: activities of daily living; IADL Instrumental activities of daily living

\* Il genotipo APOE ε4 è stato determinato in 68 soggetti (63%);

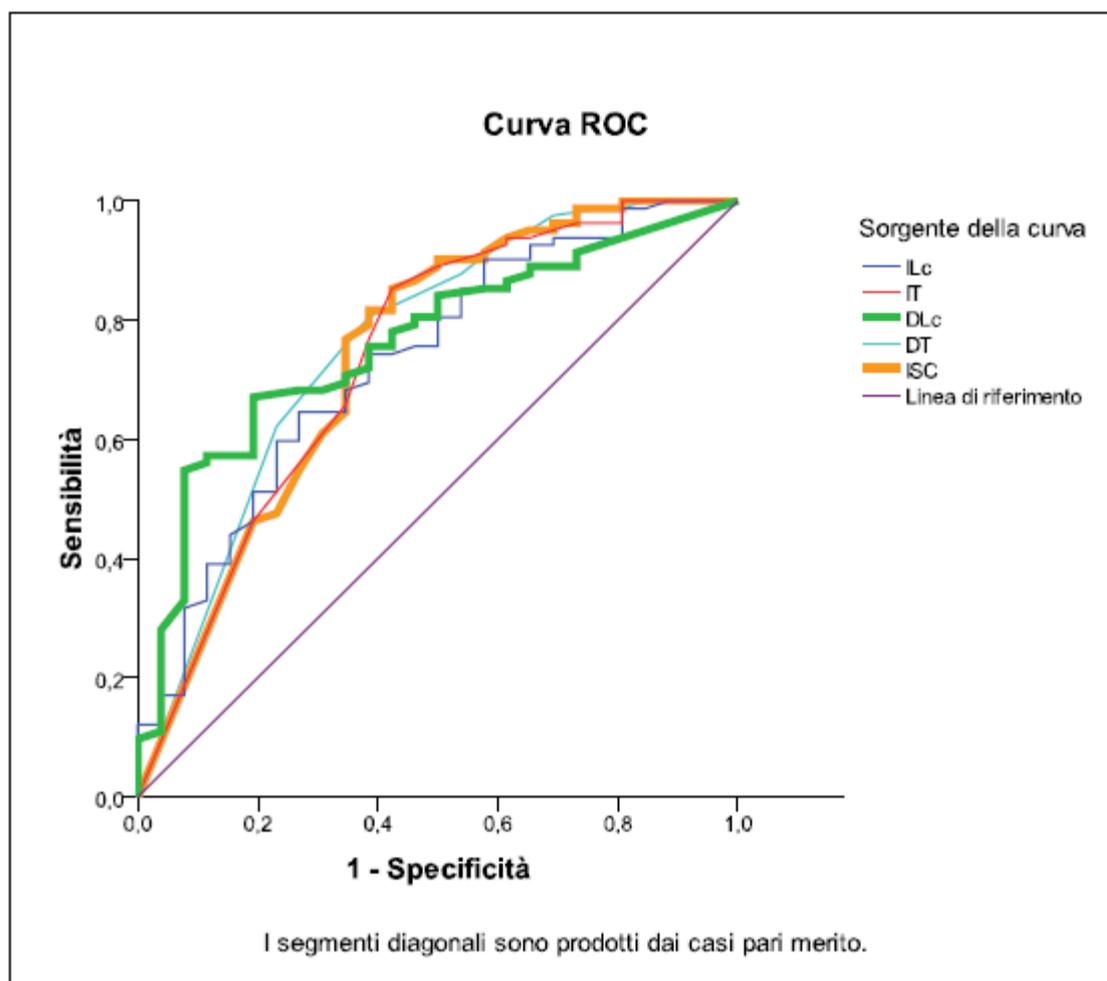
**Tabella 2. FCSRT: tasso di prestazioni patologiche alla baseline di tutti i soggetti con MCI e suddivisi in base a progressione vs. non-progressione a demenza entro il primo anno di osservazione**

FCSRT	MCI N 108	MCI al follow-up N 82	demenza al follow-up N 26	p
IFR, n (%)	51 (47.2)	33 (40.2)	18 (69.2)	0.010
ITR, n (%)	45 (41.7)	28 (34.1)	17 (65.4)	0.005
DFR, n (%)	49 (45.4)	28 (34.1)	21 (80.8)	<0.0001
DTR, n (%)	32 (29.6)	16 (19.5)	16 (61.5)	<0.0001
ISC	43 (39.8)	26 (31.7)	21 (80.8)	0.002

**Tabella 3 : analisi ROC: subitems del FCSRT**

Variabili del risultato del test	Area sottostante la curva				
	Area	Errore std <sup>a</sup>	Sig. asintotica <sup>b</sup>	Intervallo di confidenza al 95% asintotico	
				Limite inferiore	Limite superiore
ILc	,730	,057	,000	,618	,843
IT	,737	,062	,000	,616	,858
DLc	,761	,051	,000	,662	,861
DT	,760	,059	,000	,645	,875
ISC	,740	,062	,000	,619	,862

**Fig. 1 analisi ROC: subitemi del FCSRT**



**Tabella 4. Accuratezza prognostica dei subitemi del FCSRT nel predire la progressione a demenza entro il primo anno di osservazione: confronto tra i cut-off normativi e cut-off emersi dalla curva ROC**

	CUT-OFF normativi/ROC	SENSIBILITA' dati normativi, %	SPECIFICITA' dati normativi, %	SENSIBILITA' curva ROC, %	SPECIFICITA' curva ROC, %
IFR	19.6 / 17	60	73	74	61
ITR	35 / 33.5	66	65	77	61
DFR	6.32 / 6.25	66	81	67	81
DTR	11 / 11	80	62	81	62
ISC	0.9 / 0.85	68	63	82	61

**Tabella 5. Odds ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95% (95% CI) per progressione a demenza entro il primo anno di osservazione in relazione alle caratteristiche alla baseline**

CARATTERISTICHE	OR	95% CI
Età	1,13	1.01-1.25
Sesso	0.78	0.23-2.72
MMSE grezzo	1.01	0.76-1.33
IADL	4.56	1.35-15.47
Sottotipo MCI	0.94	0.25-3.46
Immediata Libera	0.29	0.04-2.02
Immediata Totale	0.24	0.03-1.86
Differita Libera	8.68	1.26-59.96
Differita Totale	1.62	0.25-10.47
ISC	0.001	0.00-0.47
Intrusioni	1.74	0.34-8.86

## **BIBLIOGRAFIA**

- American Psychiatric Association: DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders. ed 4th., Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
- Appollonio I, Leone M, Isella V, Piamarta F, Consoli T, Villa ML, Forapani E, Russo A, Nichelli P. 2005. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci* 26: 108-116.
- Auriacombe S, Helmer C, Amieva H, Berr C, Dubois B, Dartigues JF (2010). Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: the 3C study. *Neurology* 74:1760-1767
- Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JK et al., (2001). Mild Cognitive impairments predict dementia in non-demented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 58(3): 411-416.
- Buschke H (1984). Cued recall in Amnesia. *Journal of clinical neuropsychology*, 6 (4): 433-440.
- 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.
- Caffarra, P, G Vezzadini, F Dieci, F Zonato, and A Venneri, Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci*, 2002. 22(6): 443-447.
- Capitani E, Laiacona M (1997). Composite neuropsychological batteries and demographic correction: standardization based on equivalent score, with a review of published data. The Italian Group for Neuropsychological Study of Ageing. *J Clin Exp Neuropsychol* 19:795-

- 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.
- 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
- 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.
- 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):734-46.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, 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
- Folstein, MF, SE Folstein, and PR McHugh, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975. 12(3): 189-98

- 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
- 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. *32:1057-1062*
- Freedman M, Leech L, Kaplan EF, et al. *Clock Drawing: a neuropsychological analysis*. New York, NY. Oxford University Press; 1994.
- Geslani T, Tierney MC, Herrmann N, Szalai J: Mild Cognitive Impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatrics Cognitive Disorders* 2005;19:383-389.
- Giovagnoli, AR, M Del Pesce, S Mascheroni, M Simoncelli, M Laiacina, and E Capitani, Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital J Neurol Sci*, 1996. 17(4): 305-9.
- Grober E, Buschke H (1987). Genuine Memory Deficits in Dementia. *Developmental neuropsychology*, 3 (1): 13-36.
- Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38, 900-903.
- Grober E, Kawas C (1997). Learning and retention in preclinical and Early Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 12: 183-188.
- Grober E, Lipton R, Hall C, Crystal H (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54: 827-832.
- 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-

- Grober E, Merling A, Heimlich T, Lipton RB (1997). Free and cued selective reminding and selective reminding in the elderly. *J Clin Exp Neuropsychol* 19:643-654
- Hughes, CP, L Berg, WL Danziger, LA Coben, and RL Martin, A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 1982. 140: 566-72.
- Ivanoiu A, Adam S, Van der LM et al (2005). Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol*, 252: 47-55
- Ivnik RJ, Smith GE, Lucas JA, Tangalos EG, Kokmen E, Petersen RC (1997). Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *J Clin Exp Neuropsychol* 19:676-691
- 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.
- Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B: Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1999;12:168-179
- Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179-186.
- Lekeu F, Van der Linden M, Chicherio C, Colette F, Degueldre C, Frank G, Moonen G, Salmon E (2003). Brain correlates of performance in a free/cued recall task with semantic encoding in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 17:35-45
- 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

auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.

- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
- 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.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.
- Novelli, G, C Papagno, E Capitani, M Laiacona, G Vallar, and SF Cappa, 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*, 1986. 47(477-506).
- O'Connell M, Tuokko H (2002). The 12-Item Buschke Memory Test: appropriate for use across levels of impairment. *Applied Neuropsychology*, 9: 226-233
- Osterrieth, P.A. (1944). The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory. *Archives de Psychologie* 30: 286-356.

- 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
- 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
- Petersen RC. Petersen, PhD, MD; Glenn E. Smith, PhD; Stephen C. Waring, DVM, PhD; Robert J. Ivnik, PhD; Eric G. Tangalos, MD; Emre Kokmen, MD: Mild Cognitive Impairment; Clinical Characterization and Outcome: *Arch Neurol* 1999; 56 :303- 308.
- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 44:867-872
- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT (1995). Alipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 273:1274-1278
- Pillon B, Deweer B, Mitchon A, Malapani C, Agid Y, Dubois B (1994). Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology* 44:1264-1270
- 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
- Sarazin M, Chauvire V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnehun S, de Souza LC, Hugonot-

- Diener L, Garnero L, Lehericy S, Chupin M, Dubois B (2010). The amnestic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis* 22:285-294
- 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). Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD. *Neurology*, 69 (19): 1859-1867
  - 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
  - Snodgrass JG, Vanderwart M (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol Hum Learn* 6:174-215
  - Spinnler H., Tognoni G. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Italian Journal of Neurological Sciences*. Vol. Suppl.6 Al N°8, Pp. 1-20  
Issn: 0392-0461. Spinnler H., Tognoni G. (1987).
  - Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH. 1989. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 37: 725-729.
  - Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, et al.; incidence and risk factors for MCI: a population based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects dement. *Geriatric disorder* 2004; 17: 196-203.
  - The Lund and Manchester Group (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 57: 416-418
  - Timo Erkinjuntti (1994): Clinical Criteria for Vascular Dementia: The NINDS-AIREN Criteria. Memory Research Unit, Department of Neurology, University of Helsinki, Finland. *Dementia* ;5:189-192.

- Tulving E, Thomson DM (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol Rev* 80:352-372
- Tuokko H, Vernon-Wilkinson R, Weir J, Beattie BL (1991). Cued recall and early identification of dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 13:871-879
- Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van der Linden M, Pillon B, Michon A, Dubois B (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Assoc Disord* 13:38-46
- Viaggiano M.P, 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.
- Waite L, Grayson D, Jorm AF, Creasey H, Cullen J, Bennett H et al. Informant-based staging of dementia using the clinical dementia rating. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999;13:34-37
- Wilks SS (1941). Determination of sample sizes for setting tolerance limits. *Ann Math Stat* 12:91-96
- Winblad B., Palmer K., Kivipelto M., Jelic V., Fratiglioni L., Wahlund L. O., Nordberg A. Backman L., Albert M., Almkvist O., Arai H., Basun H., Blennow K., De Leon M., Decarli C., Erkinjuntti T., Giacobini E., Graff C., Hardy J., Jack C., Jorm A., Ritchie K., Van Duijn C., Visser P. & Petersen R. C.: Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group ON Mild Cognitive Impairment. *Journal of International Medicine* 2004; 256: 240-246.
- Yesavage JA (1988) Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull* 24:709-711.