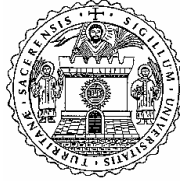


Università degli Studi di Sassari



Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Direttore Prof. E. Tolu

indirizzo in Neuroscienze

Resp. Prof.ssa M.S. Desole

XXII ciclo

**Studio descrittivo su un campione di soggetti con  
disturbo cognitivo di grado lieve**

**Dottorando:** Dott. Emiliano Deiana

**Relatore:** Dott.ssa M.R. Piras

aa  
2008-2009

## **INTRODUZIONE**

Il riconoscimento della fase preclinica delle demenze rappresenta un momento importante nella identificazione di quei segni neurologici e sintomi di disfunzione cognitiva che sono in grado di permettere una diagnosi precoce della malattia.

Il concetto di “Mild Cognitive Impairment” (MCI) è stato introdotto per definire la fase di transizione tra l’invecchiamento normale e la demenza. Si riferisce a una popolazione di soggetti che non sono compromessi nelle loro attività della vita quotidiana, ma che hanno un deficit cognitivo subclinico e isolato e sono potenzialmente a rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer (22-23).

Petersen e coll. hanno proposto una serie di criteri operativi per definire il MCI:

1. Presenza di un disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente confermato da un familiare.
2. Deficit di memoria maggiore di quello che ci si aspetterebbe nei soggetti di pari età e scolarità, definito in termini di prestazioni inferiori a 1,5 SD al di sotto del gruppo di controllo di riferimento
3. Normale funzionamento cognitivo generale

4. Normali capacità di eseguire attività nella vita quotidiana
5. Assenza di demenza
6. Assenza di altre patologie in grado d'indurre disturbi di memoria (depressione, patologie endocrine ecc.).

Tali criteri, che all'inizio individuavano in modo generale il MCI, attualmente si riferiscono esclusivamente alla forma amnesica di MCI (a-MCI single domain) (23-25).

Sono stati descritte altre forme di MCI, frequentemente infatti, i pazienti con MCI hanno un significativo deficit di memoria che si può accompagnare anche a un lieve deficit in altre funzioni cognitive quali, il linguaggio, le abilità visuo-spaziali, le funzioni esecutive, le capacità di ragionamento (35-36-37-38).

Nel corso del tempo si è osservato che tali deficit possono essere variabilmente associati fra loro producendo diverse tipologie di MCI (23-25):

- 1) MCI con deficit di memoria più altre funzioni cognitive (a-MCI multiple domain), ma anche compromissione lieve d'altre funzioni cognitive diverse dalla memoria,
- 2) MCI con una funzione cognitiva non memoria (non a-MCI single domain),

3) MCI con più funzioni cognitive non memoria (non a-MCI multiple domain).

Ci sono evidenze sempre maggiori che i soggetti con MCI presentano una compromissione funzionale maggiore rispetto a quella osservata nei soggetti sani di pari età, ma comunque significativamente inferiore rispetto a pazienti con AD lieve (39).

Poiché le varie forme di MCI possono essere prodromiche di differenti tipi di demenza come la Malattia di Alzheimer, la demenza vascolare, la demenza fronto-temporale, l'afasia progressiva primaria, la demenza a corpi di Lewy, è molto importante caratterizzarle accuratamente. Infatti, la variante a-MCI sembra evolvere più frequentemente verso una Malattia di Alzheimer mentre gli altri tipi di MCI possono evolvere anche verso le altre forme di demenza (23-40-41).

Nel 2002 una Consensus Conference italiana (42) ha proposto una classificazione che tenga conto non solo delle caratteristiche cognitive, ma anche della presenza eventuale di malattie cerebrovascolari (precedente stroke o TIA), di disturbi del movimento (Parkinsonismo) o di disturbi comportamentali (dell'umore e psicotici). Infatti è esperienza clinica comune che il

MCI si presenti in pazienti che possono lamentare anche questo tipo di disturbi e che i differenti tipi di demenza possono implicare differenti caratteristiche cliniche.

Numerosi studi longitudinali hanno dimostrato che i pazienti affetti da MCI presentano un aumentato rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer (43).

La stima del tasso di conversione in demenza varia moltissimo, infatti si passa dal 10-15 per cento all'anno (22-38) fino al 20-50 per cento in 2-3 anni (30) a seconda dei criteri clinici e delle valutazioni neuropsicologiche più o meno accurate utilizzati per la selezione dei pazienti (34).

A tal proposito uno studio recente ha dimostrato che i pazienti affetti da un MCI-multiple domain hanno una probabilità significativamente maggiore di sviluppare demenza rispetto ai pazienti che presentano un a-MCI (29). Comunque, non tutti i pazienti affetti da MCI convertono in demenza: alcuni studi, infatti, riportano che circa il 60 per cento di questi pazienti rimane cognitivamente stabile in un arco temporale di circa 2-3 anni (43) . In altri studi invece è stato evidenziato come il 40 per cento dei soggetti MCI tornava cognitivamente normale ai follow up

successivi (45-46).

Appare utile identificare nella popolazione con MCI markers neurobiologici, neuroradiologici, clinici e neuropsicologici che possano essere in grado di predire precocemente lo sviluppo di AD (42).

È stato riscontrato che la presenza in forma omozigote del gene che codifica per ApoE4 costituisce il migliore predittore di conversione in Malattia di Alzheimer nei soggetti affetti da MCI; così come la presenza dell'ApoE è un predittore attendibile nel MCI solo quando combinato con misure del deficit di memoria.

Tra i possibili markers biologici, un alto livello di proteina Tau liquorale sembra caratterizzare i soggetti con MCI che evolveranno in AD (47) e diminuite concentrazioni di Ab42 sono state ritrovate nel liquor di pazienti affetti da AD in fase lieve (31). Particolarmente promettente per l'uso clinico sembra essere la valutazione congiunta della Ab42 e della proteina Tau liquorale che ha mostrato un'alta specificità e sensibilità nel discriminare soggetti normali o affetti da demenze vascolari o da demenza con corpi di Lewy da pazienti con AD anche in fase iniziale (31).

Oltre ai parametri nel liquor, sono possibili altre indagini in cellule

circolanti quali le piastrine. In particolare è stato dimostrato che il pattern di forme di Proteina-precursore-dell'amiloide (APP) nelle piastrine risulta modificato in pazienti con AD rispetto a soggetti di controllo.

Uno studio ha dimostrato che una valutazione combinata delle anomalie dell'APP in piastrine e del decremento del flusso cerebrale regionale consente di predire la conversione in demenza in pazienti con MCI con una buona accuratezza (48).

Sembra che le placche senili caratteristiche della Malattia di Alzheimer si accumulino per anni prima dell'apparizione dei sintomi (50) e sembra anche che tale apparizione coinvolga le differenti strutture cerebrali in successivi periodi di degenerazione, con una progressione che coinvolge inizialmente le cortecce trans-entorinale ed entorinale, successivamente l'ippocampo e solo alla fine la neocorteccia.

Data l'evidente vulnerabilità del sistema limbico nella Malattia di Alzheimer e la precoce compromissione della memoria, gli studi di neuroimaging nel MCI sono stati ampiamente focalizzati sulle strutture limbiche, e in particolare sulle regioni mediali del lobo temporale quali, l'ippocampo e la corteccia entorinale (51- 52).

Alcuni studi hanno suggerito che l'atrofia delle strutture mesiali del lobo temporale potrebbe predire la progressione verso la demenza (51). Inoltre la presenza d'atrofia cerebrale nelle strutture del lobo temporale mesiale è presente anni prima dello sviluppo della Malattia di Alzheimer in soggetti con MCI che convertiranno rispetto a quelli che non convertiranno.

Emergono, quindi, sempre più numerose evidenze che, anche per la presenza di correlati neuropatologici, gli MCI mostrano un livello intermedio tra i pazienti con demenza e i soggetti di controllo.

A partire dal 1998 nasceva in Italia l'Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer Disease, il primo network italiano multidisciplinare sulla malattia d'Alzheimer, costituito da cinque gruppi di ricerca:

- Gruppo 1 "Diagnosi precoce della malattia di Alzheimer" coordinato dal Professor Carlo Caltagirone dell'Università di Tor Vergata di Roma
- Gruppo 2 "Alzheimer Disease: una malattia sistemica o neuronale?" Coordinato dal Professor Flaminio Cattabeni Dipartimento di Scienze Farmacologiche dell'Università di Milano
- Gruppo 3 "Rapporto medico-paziente, famiglia, caregiver,



comunità" Coordinato dal Professor Carlo Lorenzo Cazzullo,  
Presidente della Fondazione ARS-Legrenzi, Milano

- Gruppo 4 "Farmaci nel trattamento della demenza di Alzheimer"  
coordinato dal Professor Umberto Senin, dell'Università degli Studi  
di Perugia

- Gruppo 5 "Relazione tra depressione e demenza" coordinato dal  
Professor Pier Luigi Scapicchio Past President Società Italiana di  
Psichiatria

Ai lavori dei cinque gruppi di studio partecipano attualmente i  
rappresentanti di oltre centocinquanta centri che si occupano di  
Alzheimer distribuiti in tutta Italia.

Fin dal 1998 il Laboratorio di Neuropsicologia Clinica e  
Ambulatorio per le Demenze U.V.A. della Clinica Neurologica  
dell'Università degli Studi di Sassari fa parte del gruppo 1  
dell'ITINAD "Diagnosi precoce della malattia di Alzheimer" .

Lo scopo del progetto di ricerca seguito dal gruppo 1 è lo studio di  
una serie di parametri neuropsicologici, biochimici,  
neuroradiologici e neurofisiologici volto a individuare markers  
predittivi precoci di demenza, in soggetti affetti da MCI.

Il progetto che ci ha visti impegnati in particolare nello studio

neuropsicologico dei soggetti affetti da MCI, è stato quello di delineare un approccio uniforme alla diagnosi di Mild Cognitive Impairment (MCI) e verificarne l'applicabilità su un vasta popolazione di soggetti. A questo scopo è stata stabilita una batteria di valutazione clinica, neuropsicologica e comportamentale considerata adeguata alla verifica della presenza dei criteri per l'individuazione di soggetti affetti da MCI.

La valutazione neuropsicologica prevedeva un ampio numero di test che permettevano di quantificare le prestazioni dei soggetti non solo nelle prove di memoria ma anche in altre abilità cognitive quali il linguaggio, la prassia, le capacità di ragionamento, le abilità visuospatiali e l'attenzione. La somministrazione dell'intera batteria clinica, neuropsicologica e comportamentale a tutti i soggetti che lamentavano disturbi isolati di memoria afferenti ai diversi centri partecipanti allo studio in un periodo complessivo di 12 mesi, ha portato all'individuazione di un campione di 255 soggetti affetti da MCI. Che sono stati seguiti per 2 anni con follow-up di 12 mesi.

L'analisi complessa dei dati neuropsicologici ottenuti nelle diverse fasi dello studio ha portato alla pubblicazione di studi che hanno

portato ad una migliore identificazione dei profili cognitivi dei soggetti affetti da MCI. (4-42-43-44-45-46)

La valutazione neuropsicologica è abitualmente usata per quantificare il grado di compromissione cognitiva nei pazienti con demenza e risulta essere particolarmente utile nelle fasi precoci di malattia (32). Negli ultimi anni molti Autori hanno tentato di individuare i predittori neuropsicologici di progressione della demenza ottenendo risultati a volte contrastanti.

Nella maggioranza degli studi longitudinali il miglior fattore di predizione verso la Malattia di Alzheimer veniva individuato nella presenza di prestazioni patologiche alle prove di memoria (esplicita verbale, esplicita visiva, semantica) (35-44). In un importante studio multicentrico longitudinale italiano al quale ha partecipato anche il nostro centro (44), volto a individuare i markers neuropsicologici di conversione in demenza, è stato dimostrato che i soggetti a-MCI presentano una chiara dissociazione tra compromissione della memoria episodica a lungo termine e conservazione della memoria a breve-termine e della memoria implicita, a fronte di una più diffusa compromissione mnesica osservata in pazienti con Malattia di Alzheimer lieve. Tali dati

confermano che gli a-MCI sono affetti da una vera e propria sindrome amnesica, del tutto simile a quella osservata in pazienti con compromissione selettiva delle strutture mesiali del lobo temporale. Altri dati tratti da questo studio (45) mostrano che circa il 40 % dei soggetti, che alla baseline erano a- MCI, ha sviluppato una Malattia di Alzheimer dopo due anni di follow up, circa il 24,1 % è rimasto stabile, mentre il 13 % ha mantenuto un deficit cognitivo lieve, modificando però le caratteristiche del profilo cognitivo stesso. Inoltre il 17 % ha mostrato una normalizzazione del profilo cognitivo (4-45).

Questi risultati evidenziano come la condizione di Mild Cognitive Impairment, indichi, in realtà, una popolazione di soggetti, comunque molto eterogenea che può andare incontro a diversi destini.

Infatti gli a- MCI possono transitare verso la demenza, possono continuare a mostrare un isolato deficit di memoria, oppure possono restare MCI con deficit cognitivi che coinvolgono funzioni differenti dalla memoria.

Comunque, alla luce dei deficit di memoria episodica oggettivamente presenti nei soggetti che sviluppano demenza, è

interessante notare che ci sono evidenze contrastanti sul potere predittivo dei disturbi di memoria soggettivamente lamentati dai pazienti anziani ancora cognitivamente integri.

I risultati di studi epidemiologici longitudinali sull'Alzheimer in fase iniziale, hanno dimostrato che un insieme di misure di memoria episodica potrebbero essere di aiuto nello scoprire i precoci cambiamenti cognitivi in quei pazienti che poi svilupperanno una demenza (35). In tale contesto, un recente studio (46) ha mostrato che il deficit di rievocazione di materiale precedentemente appreso è in grado di discriminare con un'alta sensibilità i pazienti a-MCI che svilupperanno una Malattia di Alzheimer dopo 24 mesi da quelli che non la svilupperanno. La maggior parte di questi studi ha dimostrato che la considerazione di più domini cognitivi, oltre la memoria, può aumentare significativamente il valore predittivo della valutazione neuropsicologica nei soggetti non dementi, ma con disturbi della memoria. Molti di questi risultati derivano dall'ipotesi che i soggetti con una compromissione che coinvolge altri domini oltre la memoria hanno una maggiore probabilità di sviluppare una Malattia di Alzheimer rispetto a quelli con un deficit di memoria isolato (29).

## **OBIETTIVI**

L'obiettivo dello studio da noi condotto, nel contesto più ampio della sperimentazione del gruppo di studio “Diagnosi Precoce della Malattia di Alzheimer” dell’Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer Disease, consiste nel confrontare i dati di anamnesi neuropsicologica, relativi ai deficit cognitivi lamentati soggettivamente dai nostri pazienti, con i dati quantitativi forniti dalla valutazione oggettiva psicometrica.

Valutare l'evoluzione nel tempo dei deficit cognitivi al fine di individuare le caratteristiche neuropsicologiche dei soggetti che svilupperanno una forma di demenza rispetto a quelle dei soggetti che non presentano una progressione temporale dei deficit cognitivi.

## **METODI**

Sono stati valutati 60 soggetti che lamentavano disturbi cognitivi di grado lieve, reclutati consecutivamente presso il Laboratorio di Neuropsicologia Clinica e Ambulatorio per le Demenze U.V. A.

Il campione è costituito da 41 femmine e 19 maschi, con un età media di insorgenza dei sintomi di  $62,1 \pm 10,3$  anni per le femmine e  $66,8 \pm 11,8$  anni per i maschi.

I sintomi cognitivi lamentati erano così distribuiti:

90% disturbi di memoria,

33% disturbi del linguaggio (anomie),

31% turbe dell'umore (depressione),

15% disturbi dell'attenzione,

15% disturbi comportamentali,

10% episodi di disorientamento spaziale o temporale,

più rari i disturbi del calcolo e della visione; tutti questi disturbi si presentano in maniera isolata o variamente associati nello stesso paziente.

## **VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA**

Per la valutazione psicométrica è stata utilizzata la batteria di test psicometrici come indicato dal gruppo di studio “diagnosi precoce della malattia di alzheimer” italian interdisciplinary network on alzheimer’s disease di cui il nostro centro fa parte.

In particolare i test utilizzati sono in grado di esplorare i diversi ambiti cognitivi del paziente. Per tutti i test della batteria neuropsicologica selezionati sono disponibili i dati normativi (provenienti da studi di normalizzazione e standardizzazione su popolazioni di lingua italiana) che permettono la correzione dei punteggi ottenuti alle prove per fattori come l’età, la scolarità e il



nesso nonché i punteggi cut-off al di sotto dei quali considerare le prestazioni dei soggetti come patologiche ad un livello di probabilità del 95%.

La batteria neuropsicologica è così composta:

Valutazione cognitiva generale:

- Mini Mental State Examination (12)

Memoria Episodica:

- Rievocazione Immediata e Differita delle 15 parole di Rey. (13)

(Prova di apprendimento e rievocazione di una lista di parole utilizzata per lo studio della 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. Ha il vantaggio di avere 3 liste di parole parallele che possono essere alternativamente utilizzate nei controlli successivi per evitare effetti di apprendimento nei follow-up successivi).

Fornisce due punteggi uno per la rievocazione immediata e uno per la rievocazione differita.

- Test di Memoria di Prosa. (14) (Prova di rievocazione immediata e differita di un testo la cui lunghezza supera le capacità della memoria a breve termine).

Memoria a Breve Termine:

- Digit Span. (15) (Test per la misura della capacità della memoria a breve termine verbale)

- Test di Corsi. (15) (Prova di memoria seriale a breve termine di posizioni spaziali).

Funzioni Frontali:

- Fluidità Verbale Fonologica (16) e Catoriale (17). (Prove per lo studio dell'estensione e fruibilità del magazzino di memoria semantico-lessicale volti a dare una misura delle capacità di ricerca rapida di parole nel lessico interno).

Linguaggio:

- Token Test (17). (Test che mira a dare una misura di comprensione del linguaggio orale)

- Test di denominazione di stimoli visivi (Aachener Aphasie test)

(18). (Test che fornisce una misura delle capacità del soggetto di denominare figure di oggetti presentati visivamente).

- Scrittura su dettato e denominazione scritta.

Capacità di Calcolo:

-Test per l'Acalculia

Problem Solving:

- Matrici Progressive Colorate di Raven. (19) (Test di intelligenza logico deduttiva su dati visuo-spaziali)

Attenzione:

- Matrici Attentive. (17) (Scopo di questo test attentivo è di misurare la capacità di selezione in una situazione di ricerca visiva).

- Trail Making Test.

Prassia Costruttiva:

- Copia di Disegni a Mano Libera e Copia di Disegni con Elementi di Programmazione.

Valutazione delle attività strumentali della vita quotidiana:

- Instrumental Activity of Daily Living (IADL). (Scala per la valutazione delle attività strumentali della vita quotidiana).

Batteria comportamentale per l'esclusione di patologie psichiatriche maggiori:

- Beck Depression Inventory . (Questionario consistente in 21 domande con risposta a scelta multipla, volte ad indagare la presenza di sintomi depressivi; fornisce un punteggio per depressione assente, lieve, moderata e grave).
- Hamilton Ansia (HAMA). (Scala di valutazione per la presenza dei sintomi d'ansia; fornisce un punteggio per ansia assente, lieve, moderata, e grave).

I pazienti hanno eseguito una batteria di test clinici volta ad escludere qualsiasi patologia internistica, metabolica, endocrina o neurologica potenzialmente responsabile dei deficit cognitivi.

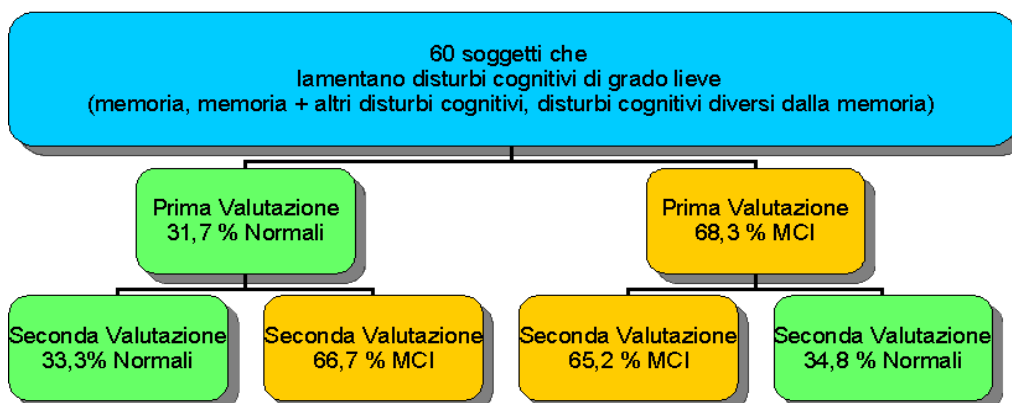
- Esami ematochimici (emocromo completo, VES, elettroliti sierici, azotemia, glicemia, creatinemia, uricemia, bilirubinemia, SGOT, SGPT,  $\gamma$ GT, elettroforesi proteica).

- Valutazione della funzionalità tiroidea.
- Dosaggio vitamina B12 e folati.
- Sierologia per la sifilide.
- Analisi delle urine.
- Rx torace.
- Elettrocardiogramma.
- Esame Obiettivo Neurologico.
- TC o RM encefalo.

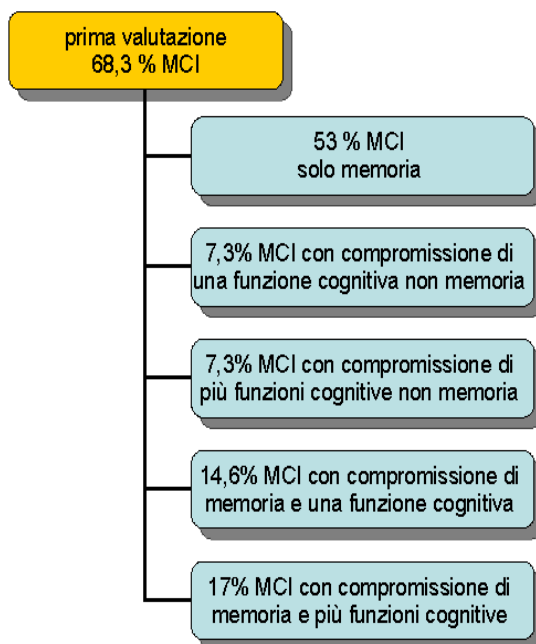
## RISULTATI

Dopo la prima valutazione il 31,6% aveva una valutazione psicometrica nella norma.

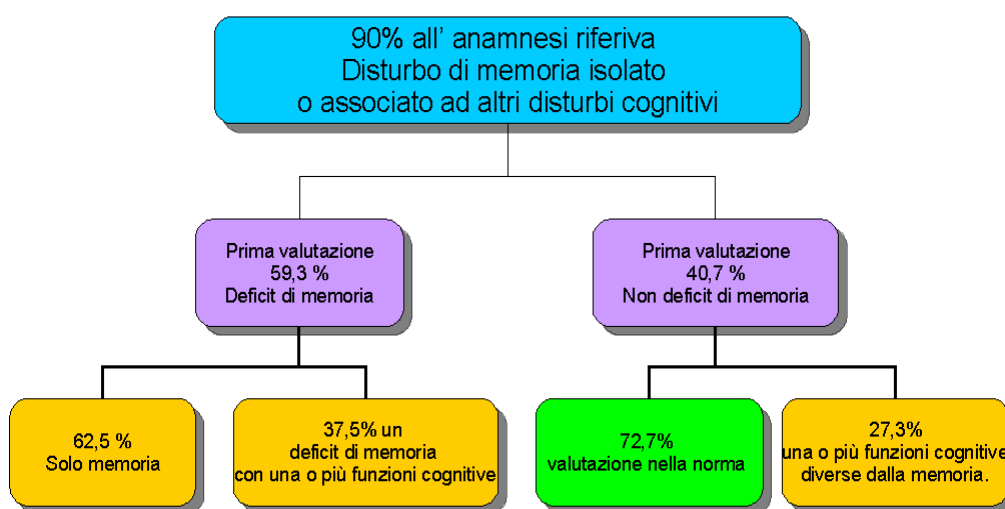
Il 68,3 %, a conclusione del iter è stato diagnosticato come MCI, con la seguente suddivisione: 53 % MCI solo memoria, di cui 5 pz con associata compromissione vascolare; 7,3% MCI con compromissione di una funzione cognitiva non memoria; 7,3% MCI con compromissione di più funzioni cognitive non memoria, di cui 1 pz con associata compromissione vascolare; 14,6% MCI con compromissione di memoria e una funzione cognitiva, di cui 1 pz con associata compromissione vascolare; 17% MCI con compromissione di memoria e più funzioni cognitive, di cui 2 pz con associata compromissione vascolare.



	Dati relativi a 41 di 60 pazienti che possono essere classificati come MCI dopo valutazione clinica e psicometrica			
Associato a:	Solo Memoria	Una funzione cognitiva non memoria	Più funzioni cognitive non memoria	Memoria e una o più funzioni cognitive
Nulla	17	3	2	10
Compromissione vascolare	5		1	3
Disordini del movimento				
Disturbi psichici				
Totale	22	3	3	13



Vista l'importanza che il disturbo di memoria assume nella diagnosi di demenza ed in particolare di M. di Alzheimer siamo andati a vedere che rapporto esiste tra il disturbo di memoria soggettivo e il riscontro oggettivo di deficit cognitivi.

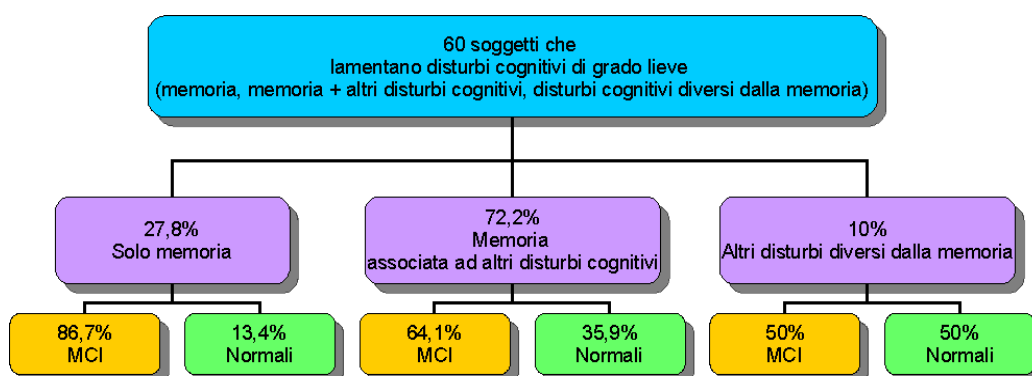


Il 90% del campione lamentava un disturbo di memoria, isolato o associato ad altri disturbi cognitivi, ma dopo la valutazione solo il 59,3 presentava un deficit di memoria, e di questi il 62,5% aveva compromissione della sola memoria e il 37,5% un deficit di memoria con una o più funzioni cognitive associate. Del restante 40,7% che non aveva disturbi di memoria alla valutazione psicometrica, il 72,7% riportava una valutazione nella norma e il 27,3% deficit di una o più funzioni cognitive diverse dalla memoria. Una ulteriore analisi dei dati sembra evidenziare una maggiore



probabilità di diagnosi di MCI nei pazienti con disturbo soggettivo di memoria rispetto a quelli che presentano altri disturbi cognitivi.

Se si considerano i gruppi di pazienti con disturbo di memoria isolato o associato ad altri disturbi cognitivi, la percentuale di MCI risulta lievemente incrementata rispetto al totale (70,4% MCI contro il 29,6% normali), mentre nei soggetti con disturbi cognitivi diversi dalla memoria la percentuale di MCI è ridotta rispetto al totale (50% MCI contro il 50% di normali).



Si rileva inoltre un maggior numero di diagnosi di MCI nei soggetti con disturbo isolato di memoria (86,7% MCI) rispetto al gruppo di pazienti che presentano un disturbo di memoria associato ad altri

disturbi cognitivi (64,1% MCI).

Il 68% dei soggetti con disturbo cognitivo lieve sono stati diagnosticati come MCI, tuttavia ad una seconda valutazione (6-12mesi) 34,8% sono risultati normali.

## **CONCLUSIONI**

Numerosi studi mostrano che soggetti con deficit cognitivi lievi ed in particolare con deficit di memoria sviluppano una Malattia di Alzheimer nel corso dei follow-up, rimane tuttavia controverso il tasso di conversione annuo da MCI a demenza. Secondo alcuni autori il tasso di progressione in demenza dipende dal grado di deficit cognitivo di partenza ed inoltre i pazienti che presentano un declino cognitivo coinvolgente più funzioni probabilmente possono rappresentare uno stadio molto iniziale di Malattia di Alzheimer non ancora riconosciuto come tale.

La presenza di alterazioni neuropatologiche a livello cerebrale in soggetti apparentemente sani, viene considerata come una fase preclinica della malattia, tuttavia nella fase iniziale della malattia i sintomi sono talmente sfumati che vengono riconosciuti come tali solo a posteriori e non permettono una diagnosi sindromica di demenza.

La combinazione dei sottotipi clinici di MCI con le diverse eziologie può essere utilizzata per predire verso quale tipo di demenza il soggetto affetto da MCI può evolvere.

Il MCI in tutte le sue varianti è caratterizzato da un alterazione al di

fuori della norma delle funzioni cognitive, ciò è possibile stabilirlo attraverso la valutazione neuropsicologica con l'impiego di test psicometrici standardizzati che mostrano come alcuni soggetti che lamentano dei deficit cognitivi di grado lieve e quindi non interferenti con le attività della vita quotidiana, lavorativa e sociale, abbiano comunque delle prestazioni cognitive al di sotto della norma rispetto ai soggetti di pari età e scolarità.

Secondo molti autori, i soggetti classificabili come affetti da MCI hanno un rischio maggiore di sviluppare una demenza con il passare del tempo, tuttavia come mostra anche il nostro studio, la condizione di MCI non è in senso stretto una fase preclinica della demenza in quanto non tutti i soggetti affetti da MCI sviluppano una demenza col passare del tempo ed inoltre una parte dei soggetti che possono essere diagnosticati come MCI secondo i criteri clinici proposti, in tempi successivi vanno incontro ad una normalizzazione del quadro neuropsicologico. Infatti molti soggetti che presentano i criteri per essere considerati degli MCI possono mostrare un miglioramento dei deficit cognitivi e persino una completa normalizzazione del quadro cognitivo. Alcuni possono rimanere stabili nel tempo e non sviluppare demenza.

In ogni caso il MCI rappresenta una condizione caratterizzata da un maggiore rischio di sviluppare una demenza.. Pertanto tutti i soggetti che vengono diagnosticati come MCI devono essere tenuti sotto controllo, con valutazioni neuropsicologiche seriate, in quanto un andamento ingravescente dei deficit cognitivi è fortemente suggestivo di una fase prodromica di demenza.

Una approfondita valutazione neuropsicologica associata a markers biochimici come proposto da vari autori, in un futuro potrà essere in grado di discriminare quei soggetti che evolveranno verso una demenza con una sensibilità tale da permettere una diagnosi precoce.

Il vantaggio di una diagnosi precoce nelle demenze avrebbe un importante significato nel momento in cui si disponesse di terapie efficaci nel controllare il meccanismo patogenetico della malattia e in grado comunque di arrestare o rallentare la progressione della malattia stessa.

La diagnosi precoce rimane comunque importante anche al momento attuale, in quanto permetterebbe l'adozione da parte del paziente e della famiglia di tutte quelle procedure necessarie per affrontare le problematiche connesse con la progressione della

malattia, in una fase in cui il paziente ha ancora un potere decisionale.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001 Mar;58(3):397-405
2. Ritchie K , Artero S , Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population- based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.
3. Wolf H, Grunwald M, Ecke GM, Zedlick D, Bettin S, Dannenberg C, Dietrich H, Eschirich K, Arendt T, Gertr HJ. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm* 1998; 54: 31-50.
4. Perri R, Carlesimo GA, Serra L, Caltagirone C; **Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease.** When the amnesic mild cognitive impairment disappears: characterisation of the memory profile. *Cogn Behav Neurol.* 2009 Jun;22(2):109-16.
5. Buccione I, Perri R, Carlesimo GA, Fadda L, Serra L, Scalmana S, Caltagirone C. Cognitive and behavioural predictors of progression rates in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2007 Apr;14(4):440-6.

6. Albert MS. Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93: 13547-51.
7. Bondi MW, Salmon DP, Galasko D, Thomas RG, Thal L.J. Neuropsychological function and apolipoprotein E genotype in the preclinical detection of Alzheimer disease. *Psychol Aging* 1999;14: 295-303.
8. Folstein M F , Folstein S E , McHigh P R. "Mini Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975; 12:189-198.
9. Rey A. Memorisation d'une serie de 15 mots en 5 repetitions. In Rey A ed , *L'examen clinique en psychologie*. Presses Universitaires des France, Paris, 1958.
10. Novelli G , Papagno C , Capitani E , Laiacona M , Cappa S F , Vallar G. Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine. Taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria* 1986; 47:278-296.
11. Orsini A , Grossi D , Capitani E , Laiacona M , Papagno C , Vallar G. Verbal and spatial immediate memory span: Normative data from 1355 adults and 1112 children. *Ital J Neurol Sci* 1987; 8: 539-548.



12. Borkowsky JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 1995; 5: 135-140.
13. Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *It J of Neurol Sci* 1987; Suppl 8.
14. De Blesse R, Denes G, Luzzati C, Mazzucchi A, Poeck K, Spinnler H, Willmes K. L'Aachener Aphasia test I: problemi e soluzioni per una versione italiana del test e per uno studio crosslinguistico dei disturbi afasici. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria* 1986; 47: 209-236.
15. Raven J C. Progressive Matrices Sets A, Ab, B: board and book forms. Lewis, London, 1947.
16. Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory manual. The Psychological corp, San Antonio TX, 1987.
17. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-69. Lawton M P, Brody E M. Assessment of older people; self-maintaining and instrumental activity of daily living. *Gerontologist* 1969; 9:179-186. Hamilton M. A rating scale for anxiety. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.

18. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment: clinical characterisation and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar; 56(3): 303-308.
19. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1133-1142.
20. Petersen RC, Waring SC, Smith GE, Tangalos EG, Thibodeau SN. Predictive value of APOE genotyping in incipient Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1996 Dec 16;802:58-69.
21. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep; 256(3): 183-94.
22. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia*. 2000 Mar; 15(3): 93-101.
23. Petersen RC. Normal aging, Mild Cognitive Impairment and early Alzheimer's disease. *Neurologist* 1995; 1: 326-344.

24. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, Knopman DS, Boeve BF, Jicha GA, Ivnik RJ, Smith GE, Tangalos EG, Braak H, Kokmen E. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2006; 63(5): 665-72.
25. Alexopoulos P, Grimmer T, Perneczky R, Domes G, Kurz A. Progression to Dementia in Clinical Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006 May 4; 22(1): 27-34.
26. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, Rouch-Leroyer I, Sourgen C, D'Alchee-Biree F, Dib M, Barberger-Gateau P, Orgogozo JM, Fabrigoule C. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 18(1): 87-93.
27. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, Blennow K. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol.* 2001 Mar; 58(3): 373-379.

28. Arnaiz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003; 179: 34-41.
29. Arnaiz E, Blomberg M, Fernau SE et al. Psychometric discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's Reports* 2000; 3: 97-104.
30. Arnaiz E, Almkvist O, Ivnik RJ, Tangalos EG, Wahlund LO, Winblad B, Petersen RC. Mild cognitive impairment: a crossnational comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Sep; 75(9): 1275-1280.
31. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology.* 1994 Aug; 44(8): 1427-1432.
32. Storandt M, Botwinick RJ, Danziger WL, Berg L, Hughes CP. Psychometric differentiation of mild senile dementia of the Alzheimer Type. *Arch Neurol.* 1984;46:497-499.
33. Storandt M, Hill RD. Very mild senile dementia of the Alzheimer type. II. Psychometric test performance. *Arch Neurol.* 1989 Apr;46(4):383-386.

34. Tierney MC, Snow WG, Reid DW, Zorzitto ML, Fisher RH. Psychometric differentiation of dementia. Replication and extension of the findings of Storandt and coworkers. Arch Neurol. 1987 Jul;44(7): 720-722.
35. Giovannetti T, Bettcher BM, Brennan L, Libon DJ, Burke M, Duey K, Nieves C, Wambach D. Characterization of Everyday Functioning in Mild Cognitive Impairment: A Direct Assessment Approach. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008 Mar 14; 25(4): 359-365.
36. Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Apr; 72(4): 491-497.
37. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort . Neurology. 2002 Nov 26;59(10):1594-1599.
38. Caltagirone C, Perri R, Musicco M & **Gruppo di Studio “La diagnosi precoce della Malattia di Alzheimer”**

**dell'I.T.I.N.A.D.** La fase preclinica della Malattia di Alzheimer. Linee guida per il riconoscimento e lo studio dei pazienti con Mild Cognitive Impairment. Nuova rivista di Neurologia 2002; 12 (5): 125-132.

39. Perri R, Carlesimo GA, Caltagirone C & **gruppo di studio “Diagnosi Precoce della Malattia di Alzheimer” dell’Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer Disease.** Mild Cognitive Impairment: studio Multicentrico Italiano. Rivista di Neurologia 2001;11 (3): 65-72.

40. Perri R, Carlesimo GA, Serra L, Caltagirone C; **The Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease.** Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. J Clin Exp Neuropsychol 2005; 27(8): 1033-55.

41. Perri R, Serra L, Carlesimo GA, Caltagirone C; **Early Diagnosis Group of Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease.** Preclinical dementia: an Italian multicentre study on amnesic mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007A; 23(5): 289-300.

42. Perri R, Serra L, Carlesimo GA, Caltagirone C; **Early**

**Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease.** Amnestic mild cognitive impairment: difference of memory profile in subjects who converted or did not convert to Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2007B Sep;21(5):549-58.

43. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, Albert MS. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*. 1998 Jun; 50(6): 1563-1571.

44. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Moss MB, Kikinis R, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Albert MS. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*. 2002 Apr 23; 58(8): 1188-1196.

45. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort . *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1594-1599.

46. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):37-42.

47. Sunderland T, Wolozin B, Galasko D, Levy J, Dukoff R, Bahro M, Lasser R, Motter R, Lehtimaki T, Seubert P. Longitudinal stability of CSF tau levels in Alzheimer patients. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep 15;46(6):750-755.
48. Borroni B, Perani D, Broli M, Colciaghi F, Garibotto V, Paghera B, Agosti C, Giubbini R, Di Luca M, Padovani A. Pre-clinical diagnosis of Alzheimer disease combining platelet amyloid precursor protein ratio and rCBF spect analysis. *J Neurol*. 2005; 252(11): 1359-62.
49. Mecocci P, Polidori MC, Cherubini A, Ingegneri T, Mattioli P, Catani M, Rinaldi P, Cecchetti R, Stahl W, Senin U, Beal MF. Lymphocyte oxidative DNA damage and plasma antioxidants in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2002 May; 59(5): 794-798.
50. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991; 82(4): 239-259.
51. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. 1999 Apr 22; 52(7): 1397-



1403.

52. Erten-Lyons D, Howieson D, Moore MM, Quinn J, Sexton G, Silbert L, Kaye J. Brain volume loss in MCI predicts dementia. *Neurology* 2006; 66(2): 233-5.

## **ABSTRACT**

### **Mild Cognitive Impairment: a descriptive study in a group of patients**

**Aim:** Mild Cognitive Impairment (MCI) has been proposed to designate an early, but abnormal state of cognitive impairment. Various clinical subtypes of MCI have been described:

a-MCI (amnesic)

md-MCI (more cognitive functions are impaired)

md-MCI + a ( more cognitive functions are impaired + memory)

md-MCI – a ( more cognitive functions are impaired - memory)

MCI with an isolated cognitive function impairment different of memory

**Methods:** We assessed a group of 60 individuals who reported mild cognitive disorders. A set of standardized tests was employed for psychometric assessment. The patients also underwent haematic and neuroimaging tests, as advised by the dementia diagnosis guidelines.

**Results:** for 31.6% the psychometric assessment result normal. 68.3 % were diagnosed with MCI: 53 % a-MCI, 7,3% MCI with an isolated cognitive function impairment different of memory, 7.3% md-MCI – a and 31.6% md-MCI + a.

**Conclusions:** memory impairment is the most frequently cognitive deficit found in the examined patients, which can be isolated or associated to more cognitive functions impairment.