

Dall'invecchiamento normale a quello patologico: indicatori di Mild Cognitive Impairment e strumenti per rilevarli

Santo Di Nuovo¹ & Sabrina Castellano²

Abstract

Il “Deterioramento Cognitivo Lieve” (Mild Cognitive Impairment, MCI) è uno stadio precoce di demenza caratterizzato da deficit di memoria e altri deficit cognitivi, evidenziato da test neuropsicologici, ma che non soddisfa i criteri clinici della demenza per la natura limitata del deterioramento cognitivo e la conservazione delle abilità di vita quotidiana.

La prevalenza del MCI nella popolazione anziana è fra il 3 e il 6 %, in base ai diversi criteri usati per la diagnosi.

Per discriminare il MCI dalla demenza vengono utilizzati test genetici e tecniche basate sul neuroimaging, ma un crescente rilievo assume la valutazione neuropsicologica, allo scopo di evidenziare i segni precoci della sindrome e discriminare i suoi sottotipi (amnesico o non amnesico, dominio singolo o multiplo).

L'articolo passa in rassegna gli strumenti utili per diagnosticare il MCI e differenziarlo dall'invecchiamento normale e dalla demenza, valutando abilità generali e specifiche (ad es., funzioni frontali, attenzione, memoria verbale e visuo-spaziale, linguaggio, immaginazione mentale), qualità di vita e attività di vita quotidiana.

La depressione è una condizione di comorbidità del MCI, che interagisce con i deficit cognitivi ed è prognostica riguardo alla evoluzione verso la demenza.

Vengono discusse le variabili metodologiche utili per individuare i sotto-tipi e programmare il trattamento più appropriato.

Parole chiave: Deterioramento Cognitivo Lieve, MCI, Demenza, Assessment

¹ Università di Catania – Sezione di Psicologia del Dipartimento di Scienze della Formazione – via Biblioteca, 4 Catania 95124 e-mail: s.dinuovo@unict.it

² Università di Catania, Facoltà di Medicina – Dottorato di ricerca in Neurofarmacologia - e-mail: sabinacastellano@hotmail.it

Ricevuto: 01 Marzo 2012; Revisionato: 22 Maggio 2012; Accettato: 05 Giugno 2012.

1. La diagnosi di “Mild Cognitive Impairment”

Il termine “Deterioramento Cognitivo Lieve” (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) è stato introdotto nell’*International Classification of Diseases* (ICD-10) dell’OMS per definire il declino delle funzioni mentali che non soddisfa i criteri per la demenza e lascia preservate le principali attività di vita quotidiana (Flicker, Ferris, & Reisberg, 1991; Petersen, 1995). Circa la metà dei soggetti in questa condizione sviluppa entro i tre anni dalla diagnosi una demenza conclamata, con un tasso di passaggio del 10-15% per anno (Petersen, 2003; Amieva, Letenneur, Dartigues, Rouch-Leroyer, Sourgen, D’Alché-Birée *et al.*, 2004). La prevalenza del MCI nella popolazione anziana varia dal 3% al 6% a secondo dei criteri e dei metodi usati per la diagnosi (Kivipelto, Helkala, Hanninen, Laakso, Hallikainen, Alhainen *et al.*, 2001; Ganguli, Dodge, Shen, & DeKosky, 2004) arrivando fino al 15% nel *Mayo Clinic Study of Aging* (Petersen, Roberts, Knopman, Boeve, Geda, Ivnik, *et al.*, 2009).

La diagnosi di MCI e la discriminazione dalla demenza viene comunemente effettuata mediante test genetici e tecniche basate sulle neuro immagini, ma una sempre crescente importanza viene attribuita alla valutazione neuropsicologica: essa consente di individuare i segni precoci della sindrome, e di precisare i sottotipi in base alla prevalenza o meno di disturbi di memoria ed alla concomitanza di altri deficit: amnesico o non amnesico (presenza o meno di deficit di memoria episodica e semantica), in entrambi i casi con possibilità di “dominio singolo” o “multiplo” a seconda che siano implicati – singolarmente o in associazione - altri deficit del linguaggio, delle funzioni esecutive, della percezione visuo-spaziale (Petersen, 2004).

Secondo Petersen (2003) il tipo amnesico è quello che predispone maggiormente allo sviluppo della demenza di Alzheimer, ma questa conclusione è controversa (Busse, Bischkopf, Riedel-Heller & Angermeyer, 2003; Alexopoulos, Grimmer, Perneczky, Domes, & Kurz, 2006; in Italia Zanetti, Ballabio, Abbate, Cutaia, Vergani, & Bergamaschini, 2006 e Perri, Serra, Carlesimo, & Caltagirone, 2007). Come per molte altre condizioni, alla base di questa controversia si può supporre stiano i criteri diagnostici e gli strumenti usati, come è stato rilevato nel gruppo di consenso internazionale che ha cercato di integrare le prospettive cliniche ed epidemiologiche sul MCI (Winblad, Palmer, Kivipelto, Jelic, Fratiglioni, Wahlund, *et al.*, 2004).

Altri fattori sembra incidano sulla evoluzione infausta, come la comorbidità della depressione, che negli anziani è di per sé coesistente in misura maggiore: il 38% di soggetti depressi sono diagnosticati anche come MCI, specialmente di tipo amnesico, e pare che sia proprio questa associazione a provocare il rischio maggiore di evoluzione verso la

demenza, considerando che l'alterazione del sistema ipotalamico-pituitario-adrenalinico (HPA) e la diminuzione di serotonina sono possibili fattori comuni del deterioramento cognitivo e della depressione (Devier, Villemarette-Pittman, Brown, Pelton, Stern, Sano *et al.*, 2010). Alterazioni del sistema limbico possono incidere sia sull'affettività che su attenzione e memoria (Sierksma, van den Hove, Steinbusch, & Prickaerts, 2010); l'apatia – tipica nelle depressioni – sembra essere distintiva della demenza di Alzheimer già nei suoi prodromi. Ma può incidere anche un ridotto funzionamento delle aree frontali, pure associato alla depressione. Oltre la depressione e apatia, anche agitazione, ansia e irritabilità sarebbero sintomi neuropsichiatrici distintivi del MCI rispetto ai normali (Geda, Roberts, Knopman, Petersen, Christianson, Pankratz, *et al.*, 2008). Secondo i dati del *National Alzheimer's Coordinating Center* (Rosenberg, Mielke, Appleby, Oh, Leoutsakos, & Lyketsos, 2011) esistono in generale limitate associazioni fra MCI e sintomi neuropsichiatrici, ma le disfunzioni esecutive sono specificamente connesse con sintomi di tipo depressivo. Mentre modalità e strumenti per l'assessment della demenza sono consolidati (ad esempio è diffuso l'uso di scale come la MODA o l'ADAS), incertezza resta sugli indicatori neuropsicologici di MCI, specie quando la sindrome è associata a sintomi depressivi, e sugli strumenti più adatti per rilevarli allo screening iniziale; è stata ribadita l'esigenza di reperire una batteria di strumenti sensibili, attendibili ma anche di facile somministrazione per una accurata discriminazione della sindrome (Snyder, Jackson, Petersen, Khachaturian, Kaye, Albert, *et al.*, 2011).

2. Strumenti per la diagnosi di MCI e la discriminazione da normalità e demenza

Il test più usato per una valutazione generale è il *Mini-Mental State Examination* (MMSE: Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; studi normativi italiani: Measso, Cavarzeran, Zappalà, Lebowitz, Crook, & Pirozzolo, 1993; Magni, Binetti, Bianchetti, Rozzini, & Trabucchi, 1996). Il test è stato utilizzato anche per differenziare i sottotipi di MCI (Diniz, Yassuda, Nunes, Radanovic, & Forlenza, 2007).

Il MMSE è costituito da 12 item tramite i quali vengono esplorate, con 22 prove in parte *verbali* e in parte di *performance*, 7 funzioni cognitive: Orientamento temporale e spaziale; memoria immediata (di tre parole); attenzione e calcolo (serie di “7”, scansione di parola al contrario); memoria di richiamo (rievocazione delle tre parole); linguaggio (denominazione, ripetizione, comprensione e esecuzione di comandi

orali e scritti, capacità di scrivere una frase); prassia visuo-costruttiva (copia di pentagoni).

La somministrazione richiede un tempo variabile da 5 a 15 minuti. Il punteggio viene corretto per età e scolarità; la soglia ai fini della diagnosi di disturbi dell'efficienza intellettiva è 23 e la maggior parte delle persone anziane non dementi ottiene punteggi superiori a tale soglia. Per il MMSE sono stati proposti tre *cutting -score*:

- 24 – 30 assenza di decadimento cognitivo (80-100% delle capacità cognitive integre)
- 18 – 23 decadimento cognitivo da lieve a moderato (60-80% di integrità)
- 0 – 17 decadimento cognitivo grave (meno del 60% delle funzioni conservate)

Lo strumento continua ad essere ampiamente utilizzato nonostante le critiche ai suoi fondamenti teorici e psicometrici: il costrutto su cui si basa è ormai vecchio (risalendo alla metà degli anni '70 del secolo scorso); il test è poco obiettivo nella valutazione, comportando una ridotta attendibilità in alcune parti; si basa troppo su abilità linguistiche, e non tiene conto della multicomponenzialità delle funzioni, ad esempio della memoria, per le quali valuta aree meno sensibili al deterioramento (verbali) rispetto ad altre (visive). Inoltre è possibile discriminare efficacemente il deterioramento lieve dal decadimento normale.

Una versione revisionata dello strumento (*Modified Mini-Mental State Exam - 3MS*: Teng & Chui, 1987; Tombaugh, McDowell, Kristjansson, & Hubley, 1996), pur mostrando una buona attendibilità anche ad ampi intervallo di tempo (Tombaugh, 2005), non sembra poter risolvere queste criticità.

In alternativa, o in aggiunta, al MMSE è possibile utilizzare il più recente *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA: Nasreddine, Chertkow, Phillips, Whitehead, Collin, & Cummings, 2004), uno strumento veloce di screening cognitivo con elevata sensibilità e specificità per la rilevazione del MCI. Valuta diversi domini cognitivi: attenzione e concentrazione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio, abilità visuo-costruttive, astrazione, calcolo e orientamento. Il tempo di somministrazione è di 10 minuti. Il massimo punteggio possibile è 30 punti; è considerato normale un punteggio uguale o superiore a 26.

Il test è stato utilizzato in diversi contesti culturali, mostrando buona affidabilità per la valutazione dell'MCI in pazienti anziani (Lee, Lee, Cho, Na, Jeon, Kim *et al.*, 2008); sono state verificate il 92.3% di sensibilità e l'85.7 di specificità nella diagnosi di MCI (Rahman & El Gaafary, 2009). Tsai, Lee, Wang, Shia, Nasreddine e Fuh (2012) hanno esaminato le proprietà psicometriche e la validità della versione Taiwanese del MoCA in una popolazione anziana ambulatoriale, dimostrando che rispetto al MMSE il MoCA presenta migliori proprietà

psicometriche nella diagnosi di MCI. Gli autori sottolineano, altresì, che l'utilità del MoCA è ottimale nel declino cognitivo moderato o lieve.

Larner (2012), ha condotto uno studio al fine di valutare l'utilità clinica del MoCA, in combinazione con il MMSE, come strumento di screening per il decadimento cognitivo in pazienti con problemi di memoria. I pazienti sono stati reclutati sulla base dei criteri clinici di demenza o di MCI del DSM-IV, indipendentemente dal punteggio ai test. Il MoCA è risultato più sensibile del MMSE usando un cut-off di 26; abbassando il cut-off a 20 si riscontra una maggiore accuratezza e specificità a discapito della sensibilità del test. La combinazione dei due test non dà risultati migliori rispetto alla diagnosi clinica fatta in precedenza o al solo punteggio del MoCA. Questo test pertanto risulta uno strumento particolarmente utile per la diagnosi di decadimento cognitivo.

Da uno studio preliminare da noi condotto sui due test, in un campione di MCI già diagnosticati clinicamente ($n = 25$) e di normali ($n = 75$) pareggiati per età (età media 74.17 ± 6.03 vs 70.65 ± 8.23 , $t = -1.63$, $p = .11$), i punteggi corretti del MoCA risultano discriminare i due gruppi (media MCI 16.88 ± 4.73 vs normali 28.45 ± 1.23 , $t = 10.63$, $p < .001$), a differenza da quelli del MMSE (media MCI 24.54 ± 2.40 vs normali 24.95 ± 1.43 , $t = 0.67$, $p = .51$). La correlazione fra i punteggi corretti dei due test risulta positiva ma di modesta entità (0.29).

Sia il MMSE che il MoCA, pur consentendo punteggi di cut-off generali, utili per una rapida identificazione del rischio, non sono però sufficienti per la necessaria articolazione delle funzioni specifiche (analogamente per quanto avviene nel caso dell'intelligenza dove il QI generale va articolato in diversi fattori). Pertanto, altre prove sono necessarie per la distinzione fra i sottotipi distinti all'interno del MCI, e per valutare i correlati neuropsicologici e di personalità di questa condizione molto eterogenea, come ha dimostrato il *Goteborg MCI Study* (Nordlund, Rolstad, Hellström, Sjögren, Hansen, & Wallin, 2005).

Esiste uno strumento messo a punto in Italia per la valutazione articolata delle funzioni cognitive: la *Batteria per il Deterioramento Mentale* (BDM: Caltagirone, Gainotti, Masullo, & Miceli, 1979)

E' composta da 7 test che forniscono 8 punteggi complessivi: 4 sono espressione dell'elaborazione di materiale verbale e 4 derivano dall'elaborazione di materiale visuo-percettivo.

I test sono stati appositamente scelti per fornire informazioni circa l'efficienza funzionale di svariati ambiti cognitivi:

- aspetti diversi delle capacità mnesiche quali memoria a breve termine per dati visuo-percettivi; memoria semantico-lessicale, memoria a lungo termine episodica per informazioni verbali; memoria a breve e lungo termine per materiale verbale;

- capacità prassico-costruttive, con diverso impegno di pianificazione dell'attività grafica;
- capacità linguistiche.

Il tempo necessario per la somministrazione dell'intera batteria è di 45-75 minuti. Si tratta di uno strumento pensato e tarato per l'Alzheimer, anche se può essere utile pure per valutare il MCI (Spoletini, Perri, & Caltagirone, 2006).

Presenteremo nel prosieguo della rassegna una serie di strumenti psicometrici utili per la discriminazione del MCI, anche se non costruiti appositamente per questo obiettivo.

3. Strumenti per la valutazione di specifiche abilità

Test di ragionamento generale e funzioni frontali

Per le capacità di ragionamento uno strumento molto diffuso è il *Raven Progressive Matrices* (PM), composto da matrici, o figure, da ognuna delle quali è stata tolta una parte; il soggetto per completare logicamente la figura deve scegliere la parte mancante tra alcune alternative che gli vengono proposte. Con soggetti anziani è consueto l'uso della versione "colorata" che si usa in età evolutiva (CPM, Raven, 1947, 1954; taratura italiana per adulti e anziani in Spinnler & Tognoni, 1987).

Mentre il test di Raven valuta una abilità di ragionamento e programmazione basata su stimoli visuo-percettivi (infatti questa tecnica è stata citata fin dalle sue origini come tipica della categoria "culture free" per il ridotto coinvolgimento del linguaggio verbale), una batteria a più ampio spettro che misura le funzioni frontali è la *Frontal Assessment Battery* (FAB: Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000; norme italiane, anche per la demenza: Iavarone, Ronga, Pellegrino, Loré, Vitaliano, Galeone *et al.*, 2004). Vengono valutate capacità di concettualizzazione (somiglianze), flessibilità verbale (fluenza fonemica), programmazione (serie motorie), sensibilità all'interferenza (istruzioni contrastanti), controllo inibitorio (compito *go - no go*), autonomia ambientale (comportamento di prensione).

Riconducibile alle funzioni frontali anche se ne valuta altre di tipo visuo-costruttivo e spaziali, oltre che di comprensione verbale, è il *Clock-Drawing Test* (Freedman, Leach, Kaplan, Winocur, Shulman, & Delis, 1994; Agrell & Dehljn, 1998), spesso usato per lo screening del deterioramento cognitivo, consigliato come integrazione del MMSE (Shulman, 2000) e inserito anche all'interno del già citato MoCA. Il test è stato utilizzato per discriminare la demenza lieve (Esteban-Santillan, Praditsuwan, Ueda, & Geldmacher, 1998; Yamamoto, Mogi, Umegaki, Suzuki, Ando, Shimokata, *et al.*, 2004), anche se non discrimina

adeguatamente la demenza molto lieve se considerato a se stante (Powlishta, Von Dras, Stanford, Carr, Tsering, Miller *et al.*, 2002) Heinik & Shaikewitz (2009) hanno esaminato l'accuratezza del Clock Drawing Test nella versione modificata e integrata (CDT-MIA), da solo e in combinazione col MMSE per rilevare il decadimento cognitivo lieve in persone con sospetto MCI. Il Clock Drawing Test e il MMSE da soli non sono adeguati per discriminare i dementi e gli MCI dai non dementi. La migliore accuratezza diagnostica è stata ottenuta dalla combinazione di questi test con altri strumenti di valutazione cognitiva.

Attenzione

Il decadimento delle funzioni attentive negli anziani normali è oggetto di controversia: alcuni autori (Baddeley & Wilson, 1994; Sternberg, 1996) hanno riscontrato negli anziani una riduzione delle risorse connessa al rallentamento della velocità di elaborazione e alla diminuzione dell'ampiezza della memoria a breve termine; altri studi invece collegano l'eventuale decadimento non tanto ad un deficit complessivo dell'abilità, quanto alla minore capacità di distribuire le risorse attentive, anche in base ad aspetti motivazionali. Il decadimento, ove presente, è molto differente a secondo dei vari tipi di compiti: prevale in prove che implicano ricerca visiva, rispetto a compiti di soppressione di risposte non volute, tipiche del paradigma *go – no go*, che decadono solo ad età molto elevate (Spinnler & Tognoni, 1987). Anche Kramer, Humphrey, Larish, Logan, e Strayer (1994) hanno riscontrato poche differenze legate all'invecchiamento nella funzione inibitoria.

Il ruolo dei deficit attentivi nell'insorgere della demenza è stato ampiamente sottolineato, in quanto connesso ad altri deficit delle funzioni superiori (Rizzo, Anderson, Dawson, Myers, & Ball, 2000; Nordlund *et al.*, 2005; Alescio-Lautier, Michel, Herrera, Elahmadi, Chambon, Touzet *et al.*, 2007). Fra i tanti test disponibili per la valutazione dei livelli attentivi, nei diversi aspetti implicati dalla multicomponenzialità di questa funzione, i più adatti alla discriminazione del MCI sembrano il *Visual Search Test* (VST, o test "Matrici") e il *Trail Making Test* (TMT: Giovagnoli, Del Pesce, Mascheroni, Simoncelli, Laiacona, & Capitani, 1996).

Il VST consiste in una prova di cancellazione o *barrage*: vengono mostrate delle matrici di numeri e il soggetto deve barrare dei numeri target. Si conteggiano risposte esatte, falsi allarmi (errori) e omissioni. Il test ha una taratura italiana con correzione per il fattore età, che consente di eseguirlo anche con anziani (Spinnler & Tognoni, 1987) ed è dunque adatto per discriminare il decadimento di questa abilità nel MCI.

Nel *Trail-Making Test* il soggetto con tratti di matita deve unire consecutivamente, e il più rapidamente possibile, dei numeri presentati in

diversi fogli di lavoro. La prova, elaborata inizialmente dagli psicologi dell'U.S. Army nel 1944, poi ripresa da Reitan (1958) e da altri autori all'interno di batterie neuropsicologiche, valuta una modalità di attenzione visivo-spaziale includente processi di pianificazione e di esecuzione motoria. Il test è risultato utile – specie per la parte B, che valuta lo 'shifting' - a discriminare MCI, dementi e controlli normali sia riguardo il tempo che gli errori (Ashendorf, Jefferson, O'Connor, Chaisson, Green, & Stern, 2008; Lonie, Tierney, Herrmann, Donaghy, O'Carroll, Lee *et al.*, 2009). Mauri, Corbetta, Pianezzola, Ambrosoni, Riboldazzi, & Bono (2008) hanno usato il TMT per indagare l'associazione tra lievi segni di Parkinson e decadimento cognitivo lieve, riscontrando un maggiore coinvolgimento delle funzioni esecutive e un rischio maggiore del successivo sviluppo di demenza vascolare. Nella valutazione dei risultati del TMT va però considerato che in questo test i livelli di prestazione diminuiscono con l'aumentare dell'età e con minori livelli di istruzione (Zalonis, Kararizou, & Triantafyllou, 2008), per cui al fine di trarre conclusioni diagnostiche occorre sempre tenere conto di queste variabili.

Memoria verbale e visuo-spaziale

Il disturbo della memoria è il sintomo principale per cui in genere un soggetto accede ad un accertamento diagnostico, ma diversi tipi di memoria – oltre al confronto con i livelli precedenti - vanno accuratamente specificati ai fini della diagnosi di deterioramento. Va ricordato inoltre che da un quinto a metà degli anziani normali accusano perdite di memoria (DeCarli, Miller, Swan, Reed, Wolf, & Carmelli, 2001). Il declino è attribuito a due fonti - il rallentamento della rapidità dei processi cognitivi, e la limitazione delle risorse disponibili, ad esempio nella *working memory* - ed è differenziato in relazione alle diverse funzioni e alle dimensioni di passività o attività di ricezione ed elaborazione (Light, 1991; Cornoldi & Vecchi, 2003; Iachini, Iavarone, Senese, Ruotolo, & Ruggiero, 2009).

Per quanto riguarda il MCI, ricordano Iachini, Ruggiero, Ruotolo e Pizza (2008) che nello studio dei correlati comportamentali, biologici, e neurofunzionali predittivi del passaggio da MCI a demenza l'attenzione è stata prevalentemente focalizzata sui disturbi della memoria mediati verbalmente. Di grande rilievo sono però anche i deficit di memoria visuo-spaziale, che risultano predittori specifici della demenza (Alescio-Lautier *et al.*, 2007; Buccione, Perri, Carlesimo, Fadda, Serra, Scalmana *et al.*, 2007; DeIpolyi, Rankin, Mucke, Miller, & Gorno-Tempini, 2007). Il disorientamento spaziale, topografico in particolare, è conseguente a danni dell'ippocampo e delle aree temporali e parietali coinvolte nella demenza; le differenti componenti di questo tipo di memoria hanno

specifici correlati neuropsicologici il cui danneggiamento si può confermare con accertamenti strumentali. Ad esempio, è possibile distinguere una codifica egocentrica ed una allocentrica degli stimoli spaziali, a seconda che siano o meno dipendenti dalla relazione col proprio corpo; la codifica può essere categoriale (destra vs sinistra) oppure metrica (comparazione delle distanze).

Confrontando persone con Alzheimer, MCI e anziani normali, Hort, Laczò, Vyhànek, Bojar, Bures e Vlcek (2007) hanno trovato che le componenti allocentriche della memoria spaziale differenziano meglio i pazienti dagli anziani sani; per cui le variabili di contesto appaiono importanti nella valutazione del deficit; e queste variabili sono più sensibili all'età rispetto alle variabili di contenuto della memoria, come ha dimostrato la meta-analisi di Spencer e Raz (1995).

La riduzione della memoria autobiografica episodica nel MCI (Murphy, Troyer, Levine, & Moscovitch, 2008) riguarda particolarmente il numero di dettagli episodici interni (analogamente a quanto avviene nella demenza di Alzheimer) mentre l'uso delle strategie di ricordo degli eventi passati e di proiezione in eventi futuri non è diverso dagli anziani normali (Addis, Pan, Vu, Laiser, & Schacter, 2009).

A proposito della componente "prospettica" della memoria (proiezione di contenuti nel tempo a venire, o "memoria del futuro"), Gamboz, De Vito, Brandimonte, Pappalardo, Galeone, Iavarone, *et al.* (2010) hanno precisato che gli MCI amnesici rispetto agli anziani normali hanno una minore produzione di dettagli specifici di memoria episodica rispetto a quelli semantici, sia nel ricordo del passato che nella simulazione di eventi futuri.

Un numero crescente di studi indicano che la memoria semantica è compromessa nel MCI. Barbeau, Didic, Joubert, Guedj, Koric, Felician *et al.* (2012) hanno dimostrato che in questa sindrome, oltre il deficit di memoria anterograda, risultano deficitarie le prestazioni in tutti i compiti semantici.

Nella valutazione della memoria ai fini di una diagnosi di deterioramento cognitivo vanno dunque prese in considerazione in modo differenziale le diverse tipologie di memoria, verbale e visiva; egocentrica e allocentrica; contenutistica e contestuale. Pertanto l'esame clinico della memoria episodica, che usa sia componenti di contenuto (anche in dimensione prospettica) sia codifiche di orientamento e quindi spaziali, va integrato con specifici test che verifichino in termini psicometrici l'integrità o meno delle diverse funzioni in questione.

La memoria visuo-spaziale può essere valutata mediante il *Test di Copia di Figura Complessa* di Rey-Osterrieth (Rey, 1959; Caffarra, Vezzadini, Dieci, Zonato, & Venneri, 2002), che prevede la copia della figura e poi la sua riproduzione a memoria dopo alcuni minuti, consentendo quindi di

valutare la “perdita” di memoria rispetto all’efficienza della riproduzione visuo-percettiva.

La memoria visuo-spaziale viene pure misurata dal *Visual memory span*, noto come “test di Corsi” dal nome dell’autore che sotto la guida di Milner lo mise a punto come *Block Tapping Test* (Mammarella, Toso, Pazzaglia, & Cornoldi, 2008). Una taratura italiana per soggetti adulti e anziani in età fino a 90 anni è contenuta in Spinnler & Tognoni (1987) che riporta le sequenze, da 2 a 10 posizioni, da proporre come stimolo per la riproduzione.

Il *Visual Memory Span* è l’equivalente – sul piano visuo-spaziale – del *Digit span* o memoria di cifre, incluso nella scala di intelligenza di Wechsler (1981) in cui satura il fattore Attenzione-concentrazione. La taratura italiana delle scale Wechsler nelle diverse edizioni riporta dati utili fino alle età anziane con i quali possono essere confrontate le prestazioni di soggetti con sospetto MCI.

Per la misurazione della memoria verbale è utile il *Rey Auditory Verbal Learning*, noto anche come *Test delle 15 parole di Rey* (Rey, 1958; taratura italiana: Carlesimo, Caltagirone, & Gainotti, 1996) che valuta la memoria immediata e differita. Dopo una prima lettura e ripetizione delle parole si passa, le parole vengono rilette altre 4 volte richiedendone la rievocazione; quindi dopo una distrazione di 15 minuti con prove di altro tipo, viene chiesto di rievocare le parole stesse; se il soggetto non riesce a rievocare tutte le 15 parole, viene proposta una prova di riconoscimento in cui si presentano le 15 parole target mescolate a 30 distrattori.

Linguaggio

Deficit del linguaggio sono implicati nelle forme multi-dominio del MCI secondo la categorizzazione sopra citata, per cui l’accertamento delle principali funzioni linguistiche è indispensabile per una accurata collocazione diagnostica.

Per la valutazione dell’aspetto di fluenza verbale è utile il *Test di Fluidità Fonologica* che misura l’estensione e la fruibilità del magazzino di memoria semantico-lessicale. Al soggetto viene chiesto di dire tutte le parole che iniziano con le lettere F, A, S in un minuto per ciascuna lettera. (Carlesimo *et al.*, 1996).

Lo strumento più usato per la comprensione linguistica è il *Token Test* che misura la comprensione del linguaggio orale (De Renzi & Vignolo, 1962; taratura italiana per adulti e anziani in Spinnler & Tognoni, 1987). Gli stimoli del test sono costituiti da 36 consegne verbali di difficoltà crescente, che il soggetto deve eseguire operando su alcuni gettoni diversi per forma (cerchio e rettangolo), colore (rosso, blu, giallo, verde, bianco), e grandezza (due formati)..

Immaginazione mentale

Una funzione che viene poco valutata nell'adulto e nell'anziano, ma che è molto utile per l'individuazione della alterazione dei processi di coordinazione fra elaborazione di stimoli nel buffer di memoria verbale e visuo-spaziale, è il *mental imagery*. Questa funzione comporta la generazione di immagini, il mantenimento nella memoria di lavoro, lo scanning di esse per procedere a trasformazioni, e queste abilità si modificano con l'età (Craik & Dirks, 1992; Dror & Kosslyn, 1994). L'influenza dell'età è stata approfondita per specifiche competenze di *visual imagery* (De Beni, Pazzaglia, & Gardini, 2006), dimostrando tra l'altro che le componenti riferite al sé sono meglio conservate nell'anziano rispetto a quelle allocentriche (Palladino & De Beni, 2003; De Beni, Pazzaglia, & Gardini, 2007). Le immagini mentali sono connesse con le abilità visuo-spaziali anche di tipo metrico (Kosslyn, Ball, & Reiser, 1978) e con le abilità linguistiche per la codifica verbale. È importante distinguere nel MCI il sistema dell'immaginazione da quello del ricordo, che hanno basi neurologiche diverse (Addis *et al.*, 2009).

Mentre esistono diverse prove usate nella ricerca sperimentale, non esiste una vera e propria batteria di prove di *mental imagery* tarata sugli adulti e che possa essere quindi utilizzata per discriminare soggetti con MCI. Gli studi al riguardo sono ancora in corso; è stata individuata e validata su anziani normali una batteria (*Mental Imagery Battery*) composta da prove che riguardano la visualizzazione di lettere e oggetti, la sottrazione mentale di parti, l'esplorazione di mappe e percorsi immaginati. La batteria include anche prove di percezione e memoria al fine di discriminare le prestazioni di visualizzazione dalle capacità percettive e mnestiche (Castellano, Guarnera, & Di Nuovo, 2012).

Qualità della vita e attività quotidiane

Il funzionamento sociale e la qualità della vita sono aspetti importanti per la definizione del MCI, che come si è detto pur comportando deterioramento di alcune funzioni cognitive lascia integra la capacità di svolgere attività tipiche della vita quotidiana. Queste capacità vengono valutate sia direttamente sia mediante rating esterno basato sull'osservazione e la valutazione da parte di caregivers). Gli strumenti più adatti a questo scopo sono:

- *Vineland Adaptive Behavior Scale* (VABS: Sparrow, Balla & Cicchetti, 1984, ed. it. 2003; della versione III è in corso l'adattamento italiano a cura di Balboni e collaboratori, con taratura per livelli di età fino ai 90 anni;
- *Cornell-Brown Scale for Quality of Life in Dementia* (CBS: Ready, Ott, Grace, & Fernandez, 2002)

- *Activities of Daily Living* (ADL: Katz, Ford, Moskowitz, Jackson, & Jaffe, 1963) e *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL, Lawton & Brody, 1969). Queste due scale valutano un aspetto importante del comportamento dei pazienti con MCI o demenza: è indispensabile per una diagnosi completa conoscere il grado di mantenimento o perdita della capacità di compiere le attività della vita quotidiana, sia di base che strumentali (Desai, Grossberg, & Sheth, 2004).

Depressione e altre patologie

Si è detto che la depressione è una condizione concomitante che va presa in considerazione nella diagnosi di MCI per un duplice scopo: accertarne la possibile influenza sui deficit cognitivi, e valutare l'interazione con essi per contribuire alla prognosi rispetto all'eventuale passaggio da MCI a demenza conclamata. Depressione e MCI sono spesso associati tra loro, quindi dovrebbe essere preso in considerazione il rischio di sviluppare demenza nelle persone anziane depresse che presentano un lieve deterioramento cognitivo (Hidaka, Ikejima, Kodama, Nose, Yamashita, Sasaki *et al.*, 2012).

Per la valutazione della depressione nell'adulto e nell'anziano si usano la *Hamilton Psychiatric Rating scale for Depression* (HPRSD: Hamilton, 1960, 1967) o il *Beck Depression Inventory* (BDI-II: Beck, 1996).

Per la valutazione delle ideazioni disfunzionali sottese alla depressione ma anche ad altre patologie è utile la *Dysfunctional Attitude Scale* (DAS: Weissman & Beck, 1978; adattamento italiano Di Maria & Di Nuovo, 1991).

La batteria *Cognitive Behavioral Assessment* (C.B.A., Sanavio, 2002) consente di valutare non solo i sintomi depressivi ma anche quelli di ansia di stato e tratto, i sintomi psicofisiologici, e fobico-ossessivi e contiene una intervista strutturata utile per l'indagine anamnestica clinica.

Questi strumenti self-report, che spesso vengono somministrati in forma di intervista per facilitare la lettura e comprensione degli items, sono comunque talvolta poco utilizzabili specie quando il soggetto ha una limitata scolarizzazione. Importante appare pertanto includere anche test di personalità diversi dalla forma-questionario.

Test proiettivi come il *Rorschach* potrebbero essere utili per la diagnosi di MCI, come lo sono nelle forme di demenza conclamata (Insua & Loza, 1986; Denyer, 1990; Muzio, Andronikof, David, & Di Menza, 2001). Variabili tratte dal test di Rorschach, come la diminuzione dell'approccio analitico, l'allungamento dei tempi di interpretazione, l'incremento delle risposte a contenuto animale a scapito di quelle umane, un *ErlebnisTypus* marcatamente sbilanciato verso l'intratensione o al contrario verso

l'extratensione, se concomitanti all'accertamento di deficit nelle funzioni cognitive, possono far propendere per il sottotipo "a dominio multiplo", accompagnato o meno a deficit specifici di memoria (Castellano, Ullo, Di Nuovo, & Aguglia, 2011).

4. Conclusioni.

Per ipotizzare la presenza di MCI, e per individuare la esatta categoria diagnostica all'interno di questa condizione multidimensionale, non basta la veloce somministrazione di un *Mini Mental Test* da accompagnare al primo colloquio, magari integrato con l'esame di una sola componente della memoria, prassi purtroppo consueta a fini di ricerca e spesso anche per la diagnosi clinica.

Occorre un assessment articolato e completo sia a fini di intervento che di ricerca, in modo da articolare le aree effettivamente coinvolte, usando strumenti attendibili e validi in relazione all'età del paziente, deducendo la presenza e l'entità dello specifico deficit dallo scarto rispetto alla taratura dei normali di pari età: ove non siano presenti cut-off già consolidati in letteratura, si usa a tal fine, come limite di rischio, 1 deviazione standard sotto la media dei normali di pari età, mentre uno scarto di 2 deviazioni standard indica un deficit rilevante nella funzione esaminata.

Come esempio delle possibilità di applicazione dei metodi e criteri indicati al lavoro clinico, in uno studio preliminare da noi condotto (Ullo, Signorelli, Castellano, Aguglia, & Di Nuovo, 2011) è stato verificato che nei soggetti MCI le carenze di memoria rispetto agli standard normali per età sono relative alle modalità visuo-spaziali più che a quelle verbali. I punteggi delle aree di memoria verbale e visuo-spaziale risultano correlati in modo differente con le altre variabili cognitive e con quelle comportamentali. L'ipotesi di deficit multi-dominio sembra valida soprattutto quando si collega alla memoria visuo-spaziale.

Sul piano metodologico, si avanza l'ipotesi che la collocazione del MCI nei sottotipi, e la prognosi rispetto ad un deterioramento progressivo, risentano delle modalità con le quali la diagnosi viene posta. Utilizzando strumenti diversi dal tradizionale MMSE e test specifici per funzioni, riferiti a tarature adeguate per età e con opportune correzioni per livello di istruzione ove necessario, potrebbero essere ottenuti risultati più attendibili e validi. La diagnosi di MCI dovrebbe tenere conto di queste variabili metodologiche al fine di assicurare un'adeguata collocazione nei suoi sottotipi e ad una migliore programmazione del trattamento sul piano cognitivo e comportamentale.

Bibliografia

Addis, D. R., Pan, L., Vu, M. A., Laiser, N., & Schacter, D. L. (2009). Constructive episodic simulation of the future and the past: Distinct subsystems of a core brain network mediate imagining and remembering. *Neuropsychologia*, *47*, 2222-2238.

Agrell, B., & Dehljn O. (1998) The clock-drawing test. A review. *Age and Ageing*, *27*, 399-403.

Alescio-Lautier, B., Michel, B. F., Herrera, C., Elahmadi, A., Chambon, C., Touzet, C., & Paban, V. (2007). Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: role of attention. *Neuropsychologia*, *45* (8), 1948-1960.

Alexopoulos, P., Grimmer, T., Pernecky, R., Domes, G., & Kurz, A. (2006). Do all patients with mild cognitive impairment progress to dementia? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *22*, 27-34.

Amieva, H., Letenneur, L., Dartigues, J. F., Rouch-Leroyer, I., Sourgen, C., D'Alché-Birée, F., Dib, M., Barberger-Gateau, P., Orgogozo, J. M., & Fabrigoule, C. (2004). Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *18* (1), 87-93.

Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O'Connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C., & Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *23*, 2, 129-137.

Baddeley, A., & Wilson, B. A. (eds) (1994). *Handbook of memory disorders*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.

Barbeau, E. J., Didic, M., Joubert, S., Guedj, E., Koric, L., Felician, O., Ranjeva, J. P., Cozzone, P., & Ceccaldi, M. (2012). Extent and neural basis of semantic memory impairment in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *28* (4), 823-837

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory – II*, San Antonio: The Psychological Corporation. Ed. it. *BDI-II, manuale*, O.S., Firenze 2006.

Buccione, I., Perri, R., Carlesimo, G. A., Fadda, L., Serra, L., Scalmana, S., Caltagirone, C. (2007). Cognitive and behavioural predictors of progression rates in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, *14*, 440-446.

- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S. G., & Angermeyer, M. C. (2003). Subclassifications for mild cognitive impairment: Prevalence and predictive validity. *Psychological Medicine*, *33*, 1029-1038.
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., & Venneri, A. (2002). Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, *22* (6), 443-447.
- Caltagirone, C., Gainotti, G., Masullo, C., & Miceli, G. (1979). Validity of some neuropsychological tests in the assessment of mental deterioration. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, *60*, 50-56.
- Carlesimo, G. A., 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. *European Neurology*, *36* (6), 378-384.
- Castellano, S., Guarnera, M., & Di Nuovo, S. (2012). Le funzioni di mental imagery nell'anziano con e senza deterioramento: uno strumento di valutazione psicometrica. *Atti Congresso della sezione di Psicologia sperimentale della Associazione Italiana di Psicologia*, Chieti, 19-21 settembre 2012.
- Castellano, S., Ullo, A., Di Nuovo S., & Aguglia, E. (2011). Una valutazione multidimensionale del MCI per mezzo di test cognitivi e della tecnica di Rorschach, *Atti XIII Congresso nazionale della sezione di Psicologia Clinica e Dinamica della Associazione Italiana di Psicologia*, Torino: Espress, pp. 330-338.
- Cornoldi, C., & Vecchi, T. (Eds.) (2003). *Visuo-spatial working memory and individual differences*. Hove: Psychology Press.
- Craik, F. I., & Dirks, E. (1992). Age-related differences in three tests of visual imagery. *Psychology and Aging*, *7* (4), 661-665.
- De Beni, R., Pazzaglia, F., & Gardini, S. (2006). The role of mental rotation and age in spatial perspective-taking tasks: when age does not impair perspective-taking performance. *Applied Cognitive Psychology*, *20* (6), 807-821
- De Beni, R., Pazzaglia, F., & Gardini, S. (2007). The generation and maintenance of visual mental images: evidence from image type and aging. *Brain and Cognition*, *63* (3), 271-278.
- De Renzi, E., & Vignolo, L. A. (1962). The Token Test: A sensitive test to detect disturbances in aphasics. *Brain*, *85*, 665-678.
- DeCarli, C., Miller, B. L., Swan, G. E., Reed, T., Wolf, P. A., & Carmelli, D. (2001). Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Archives of Neurology*, *58* (4), 643-647.

- DeIpolyi, A. R., Rankin, K. P., Mucke, L., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2007). Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI. *Neurology*, *69* (10), 986-997.
- Denyer, H. (1990). L'effritement de l'image de soi dans le diagnostic précoce de démence au Rorschach. *Bulletin de la Société du Rorschach et des Méthodes Projectives de Langue Française*, *34*, 85-94.
- Desai, A. K., Grossberg, G. T., & Sheth, D. N. (2004). Activities of daily living in patients with dementia: clinical relevance, methods of assessment and effects of treatment. *CNS Drugs*, *18* (13), 853-75.
- Devier, D. J., Villemarette-Pittman, N., Brown, P., Pelton, G., Stern, Y., Sano, M., & Devanand, D. P. (2010). Predictive utility of type and duration of symptoms at initial presentation in patients with mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30* (3), 238-44.
- Di Maria, F., & Di Nuovo, S. (1991). Ideazioni disfunzionali e disagio psichico, una ricerca con la Dysfunctional Attitude Scale di Beck e Weissman. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, *52*, (2), 233-249.
- Diniz, B. S., Yassuda, M. S., Nunes, P. V., Radanovic, M., & Forlenza, O. V. (2007). Mini-mental State Examination performance in mild cognitive impairment subtypes. *International Psychogeriatrics*, *19* (4), 647-656.
- Dror, I. E., & Kosslyn, S. M. (1994). Mental imagery and aging. *Psychology and Aging*, *9* (1), 90-102.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, *55*, 1621-1626.
- Esteban-Santillan, C., Praditsuwan, R., Ueda, H., & Geldmacher, D. S. (1998). Clock drawing test in very mild Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, *46* (10), 1266-1269.
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictor of dementia. *Neurology*, *41*, 1006-1009.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State Exam. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Freedman, M. I, Leach, L., Kaplan, E, Winocur, G., Shulman, K. J., & Delis, D. C. (eds) (1994). *Clock Drawing*. Oxford: Oxford University Press.
- Gamboz, N., De Vito, S., Brandimonte, M. A., Pappalardo, S., Galeone, F., Iavarone, A., & Della Sala, S. (2010). Episodic future thinking in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *48* (7), 2091-2097.

- Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., DeKosky, S. T. (2004). Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*, *63*, 115–121
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Smith, G. E., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Rocca, W. A. (2008) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Archives of General Psychiatry*, *65* (10), 1193-1198.
- Giovagnoli, A. R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M., & Capitani, E. (1996). Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Italian Journal of Neurological Sciences*, *17*, 305-309.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *23*, 56.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social & Clinical Psychology*, *6*, 278.
- Heinik, J., & Shaikewitz, D. (2009). The Clock Drawing Test-Modified and Integrated Approach (CDT-MIA) as an instrument for detecting mild cognitive impairment in a specialized outpatient setting. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *22* (3), 171-180.
- Hidaka, S., Ikejima, C., Kodama, C., Nose, M., Yamashita, F., Sasaki, M., Kinoshita, T., Tanimukai, S., Mizukami, K., Takahashi, H., Kakuma, T., Tanaka, S., & Asada, T. (2012). Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: Comorbidity of mild cognitive impairment and depression (Review). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *27* (3), 271-279.
- Hort, J., Laczò, J., Vyhnàlek, M., Bojar, M., Bures, J., & Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*, 4042-4047.
- Iachini, T., Iavarone, A., Senese V. P., Ruotolo F., & Ruggiero, G. (2009). Visuospatial Memory in Healthy Elderly, AD and MCI: A Review. *Current Aging Science*, *2*, 43-59.
- Iachini, T., Ruggiero, G., Ruotolo, F., & Pizza, R. (2008). Age and gender differences in some components of spatial cognition. In H.T. Benninghouse & A.G. Rosset (Eds). *Women and Aging: New Research*. New York: Nova Science Publishers.
- Iavarone, A., Ronga, B., Pellegrino, L., Loré, E., Vitaliano, S., Galeone, F., & Carlomagno, S. (2004). The Frontal Assessment Battery (FAB): normative data from an Italian sample and performances of patients with

- Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Functional Neurology*, 19 (3), 191-195.
- Insua, A. M., & Loza, S. M. (1986). Psychometric patterns on the Rorschach of healthy elderly persons and patients with suspected dementia. *Perceptual and Motor Skills*, 63, 931-936.
- Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). Studies of illness in the aged. The Index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Journal of the American Medical Association*, 185, 914-919.
- Kivipelto, M., Helkala, E. L., Hanninen, T., Laakso, M. P., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J., & Nissinen, A. (2001). Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*, 56 (12), 1683-1689.
- Kosslyn, S. M., Ball, T. M., & Reiser, B. J. (1978). Visual images preserve metric spatial information: Evidence from studies of image scanning. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 4 (1), 47-60
- Kramer, A., Humphrey, D., Larish, J., Logan, G., & Strayer, D. (1994). Aging and inhibition: beyond a unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychology and Aging*, 9, 491-512.
- Larner, A. J. (2012). Screening utility of the Montreal cognitive assessment (MoCA): In place of - Or as well as - The MMSE? *International Psychogeriatrics*, 24 (3), 391-396
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9, 179-86.
- Lee, J-Y., Lee, D.W., Cho, S-J., Na, D.L., Jeon, H.J., Kim, S-K., Lee, Y.R., Youn, J-H., Kwon, M., Lee, J-H., Cho, M.J. (2008). Brief screening for mild cognitive impairment in elderly outpatient clinic: Validation of the Korean version of the Montreal cognitive assessment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 21 (2), 104-110.
- Light, L.L. (1991). Memory and aging: four hypotheses in search of data. *Annual Review of Psychology*, 42, 333-376.
- Lonie, J. A., Tierney, K. M., Herrmann, L. L., Donaghy, C., O'Carroll, R. E., Lee, A., & Ebmeier, K. P. (2009). Dual task performance in early Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment and depression. *Psychological Medicine: A Journal of Research in Psychiatry and the Allied Sciences*, 39 (1), 23-31.
- Magni, E., Binetti, G., Bianchetti, A., Rozzini, R., Trabucchi, M. (1996) Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly

- population. Studio normativo nella popolazione anziana italiana del Mini Mental State Examination. *European Journal of Neurology* 3, 1-5.
- Mammarella, I. C., Toso, C., Pazzaglia, F., & Cornoldi, C. (2008). *BVS – Corsi Batteria per la valutazione della memoria visiva e spaziale*. Trento: Erickson
- Mauri, M., Corbetta, S., Pianezzola, C., Ambrosioni, E., Riboldazzi, G., & Bono, G. (2008). Progression to vascular dementia of patients with mild cognitive impairment: Relevance of mild parkinsonian signs. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4 (6), 1267-1271.
- Measso, G., Cavazzeran, F., Zappalà, C., Lebowitz, B. D., Crook, T. H., & Pirozzolo, F. J. (1993). The Mini-mental State Examination. Normative study of an Italian random sample. *Developmental Neuropsychology*, 9, 77-85.
- Murphy, K. J., Troyer, A. K., Levine, B., & Moscovitch, M. (2008). Episodic, but not semantic, autobiographical memory is reduced in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 46, 3116-3123.
- Muzio, E., Andronikof, A., David, J. P., & Di Menza, C. (2001). L'intérêt du test du Rorschach (Système Intégré) dans l'évaluation psychométrique en gériatrie : exemple de la démence de type Alzheimer. *La Revue de Gériatrie*, 26 (2), 121-130.
- Nasreddine, Z. S., Chertkow, H., Phillips, N., Whitehead, V., Collin, I., & Cummings, J. L. (2004). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief cognitive screening tool for detection of Mild Cognitive Impairment. *Neurology*, 62 (7), 132.
- Nordlund, A., Rolstad, S., Hellström, P., Sjögren, M., Hansen, S., & Wallin, A. (2005). The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76 (11), 1485-1490.
- Palladino, P., & De Beni, R. (2003). When mental images are very detailed: image generation and memory performance as a function of age. *Acta Psychologica*, 113 (3), 297-314.
- Perri, R., Serra, L., Carlesimo, G. A., & Caltagirone, C. (2007). Preclinical dementia: an Italian multicentre study on amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23 (5), 289-300.
- Petersen, R. C. (1995). Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Neurologist*, 1, 326-344.
- Petersen, R. C. (ed.) (2003). *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*. New York: Oxford University Press.

- Petersen, R. C. (2004). Challenges of Epidemiological Studies of Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 18 (1), 3-10.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Jack, C. R. Jr. (2009). Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of Neurology*, 66, 1447-1455.
- Powlishta, K. K., Von Dras, D. D., Stanford, A., Carr, D. B., Tsering, C., Miller J. P., & Morris, J. C. (2002). The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia. *Neurology*, 24 (59), 898-903.
- Rahman, T. T. A., & El Gaafary, M. M. (2009). Montreal Cognitive Assessment Arabic Version: Reliability and validity prevalence of mild cognitive impairment among elderly attending geriatric clubs in Cairo. *Geriatrics & Gerontology International*, 9 (1), 54-61.
- Raven J. C. (1954). *Guide to using Progressive Matrices*. London: H.K. Lewis.
- Raven, J. C. (1947). *Progressive Matrices 1947*, H.K. London: H. K. Lewis. Tr. it. *Progressive Matrices 1947, Serie A, Ab, B*. O.S., Firenze, 1954 (ed. rev. 1984)
- Ready, R. E., Ott, B. R., Grace, J., & Fernandez, I. (2002). The Cornell-Brown Scale for Quality of Life in Dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 16, 109-115.
- Reitan, R.M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Rey A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Rey, A. (1959). *Test de copie d'une figure complexe*. Paris: Presses Universitaires de France. Tr.it. *Reattivo della figura complessa*. O.S., Firenze, 1968.
- Rizzo, M., Anderson, S. W., Dawson, J., Myers, R., & Ball, K. (2000). Visual attention impairments in Alzheimer's disease. *Neurology*, 54, 1954-1959.
- Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B., Oh, E., Leoutsakos, J. M., & Lyketsos C. G. (2011). Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26 (4), 364-372.
- Sanavio E. (2002). *Le scale C.B.A*. Milano: Cortina.
- Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15 (6) 548-561.
- Sierksma, A. S., van den Hove, D. L., Steinbusch, H. W., & Prickaerts, J. (2010). Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: is there a link? *European Journal of Pharmacology*, 10, 626, 72-82.

- Snyder, P. J., Jackson, C. E., Petersen, R. C., Khachaturian, A. S., Kaye, J., Albert, M. S., Weintraub, S. (2011) Assessment of cognition in mild cognitive impairment: a comparative study. *Alzheimer's & Dementia*, 7 (3), 338-355
- Sparrow, S. S., Balla, D. A., & Cicchetti, D. V. (1984). *Vineland Adaptive Behavior Scale*. Circle Pines: American Guidance Service.
- Adatt. it.: Balboni G. & Pedrabissi L. (2003). *Adattamento italiano delle Vineland Adaptive Behavior Scales -Expanded Form*. O.S., Firenze.
- Spencer, W. D., & Raz, N. (1995). Differential effects of aging on memory for content and context: a meta-analysis. *Psychology and Aging*, 10 (4), 527- 539.
- Spinnler, H., & Tognoni, G. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neurologici. *Italian Journal of Neurological Sciences*, Supplement 8.
- Spoletini, I., Perri, R., & Caltagirone, C. (2006). *La valutazione del deterioramento cognitivo lieve e la Mental Deterioration Battery*. Roma: Critical Medicine Publishing.
- Sternberg, R. J. (1996). *Cognitive psychology*. New York: Holt, Rinehart & Winston.
- Teng, E. L., & Chui, H. C. (1987). The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48, 314-318.
- Tombaugh, T. N. (2005). Test-retest reliable coefficients and 5-year change scores for the MMSE and 3MS. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 485-503.
- Tombaugh, T. N., McDowell, I., Kristjansson, B., & Hubble, A. (1996). Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Modified MMSE (3MS): A psychometric comparison and normative data. *Psychological Assessment*, 8, 4-59.
- Tsai, C. F., Lee, W. J., Wang, S. J., Shia, B. C., Nasreddine, Z., & Fuh, J. L. (2012). Psychometrics of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its subscales: Validation of the Taiwanese version of the MoCA and an item response theory analysis. *International Psychogeriatrics*, 24 (4), 651-658.
- Ullo, A., Signorelli, M., Castellano, S., Aguglia, E., & Di Nuovo, S. (2011). Mild Cognitive Impairment: variabili utili per l'assessment neuropsicologico e comportamentale. *Atti del XVII Congresso nazionale, Sezione di Psicologia Sperimentale AIP*, Acireale-Roma: Bonanno, p. 87.
- Wechsler, D. (1981). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. New York: Psychological Corporation.
- Weissman, A., & Beck, A. (1978). Development and validation of the Dysfunctional Attitudes Scale. A Preliminary Investigation. *Paper*

presented at the 62nd annual meeting of the American Educational Research Association, Toronto, Ontario, Canada, March 27-21, 1978.

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. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 240–246.

Yamamoto, S., Mogi, N., Umegaki, H., Suzuki, Y., Ando, F., Shimokata, H., & Iguchi, A. (2004). The Clock Drawing Test as a valid screening method for Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18 (2), 172–179.

Zalonis, I., Kararizou, E., & Triantafyllou N. I. (2008). A normative study of the Trail Making Test A and B in Greek adults. *Clinical Neuropsychology*, 22, 842-850.

Zanetti, M., Ballabio, C., Abbate, C., Cutaia, C., Vergani, C., & Bergamaschini, L. (2006). Mild cognitive impairment subtypes and vascular dementia in community-dwelling elderly people: a 3-year follow-up study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54 (4), 580-586.