

Mild Cognitive Impairment: studio italiano multicentrico

Roberta Perri¹, Giovanni Augusto Carlesimo^{1,2}, Carlo Caltagirone^{1,2}
e il Gruppo di Studio “Diagnosi Precoce della Malattia di Alzheimer”
dell’Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer Disease

¹IRCCS S. Lucia, Roma; ²Università Tor Vergata, Roma

Pubblicato su: Nuova Rivista di Neurologia 2001;2(3):65-72

Roberta Perri
Laboratorio di Neurologia Clinica e Comportamentale
IRCCS Santa Lucia,
Via Ardeatina 306
00179 Roma
Tel. 06 51501516
E-mail r.perri@hsantalucia.it

Riassunto. Obiettivo dello studio, nato per iniziativa del gruppo di studio “Diagnosi precoce della malattia di Alzheimer” dell’Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer Disease, è stato quello di delineare un approccio uniforme alla diagnosi di Mild Cognitive Impairment (MCI) e verificarne l’applicabilità su una vasta popolazione di soggetti afferenti a 43 centri specialistici distribuiti su tutto il territorio nazionale. 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 visuo-spaziali 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. Questo stesso progetto prevede la somministrazione dell’intera batteria a tutti i soggetti diagnosticati come affetti da MCI a distanza di 12 e 24 mesi dalla prima valutazione per verificare l’eventuale progressione del disturbo di memoria in demenza. Scopo della attuale comunicazione è di riferire sulla validità della metodologia individuata e sulla sua applicabilità nella diagnosi di MCI.

Parole chiave: Mild Cognitive Impairment, memoria.

Summary. *Mild Cognitive Impairment: Italian Multicentre Study.* Aim of the work of the Group of Study “Early diagnosis of Alzheimer’s disease” of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer Disease was to define a constant methodology for the diagnosis of Mild Cognitive Impairment (MCI). The applicability of the chosen methodology was assessed on a wide population of subjects of 43 specialised centres all over the Italy. At this goal it was established a clinical, neuropsychological and behavioural battery able to verify the occurrence of the diagnostic criteria for MCI. The neuropsychological evaluation included a wide range of tests to quantify the subjects’ performances not only in memory tasks but also in other cognitive abilities, such as language, praxis, reasoning abilities, visuo-spatial abilities and attention. The administration of the entire clinical, neuropsychological and behavioural battery to all subjects suffering from isolated memory disturbances allowed to identify a sample of 255 subjects responding to the diagnostic criteria for MCI. This study involves the

administration of the entire battery to all subjects diagnosed as suffering from MCI after 12 and 24 months from the first evaluation to verify the possible evolution of the memory deficit in dementia. The validity and applicability of the chosen methodology for diagnosis of MCI is reported.

Key words: Mild Cognitive Impairment, memory.

Introduzione

Lo stato di transizione fra le modificazioni fisiologiche delle capacità cognitive legate all'invecchiamento e le iniziali alterazioni di una demenza di Alzheimer (AD) è di sempre maggior interesse per la ricerca scientifica in questi ultimi anni. Lo sviluppo di strategie preventive e/o terapeutiche della AD, come l'utilizzo di farmaci sintomatici e/o patogenetici e la ricerca relativa all'uso di tecniche di immunizzazione, richiede infatti la possibilità di intervenire in una fase preclinica di malattia allo scopo di poter bloccare o ritardare l'esordio clinico della demenza. In passato sono state fornite diverse definizioni cliniche di deficit cognitivi subclinici legati all'invecchiamento quali la "smemoratezza senile benigna" (*benigne forgetfulness*)¹⁴, i "deficit di memoria associati all'età" (AAMI)⁷ o il "declino cognitivo associato all'età" (AADI)¹⁶ di solito individuandoli come deficit cognitivi isolati o multipli accomunati più che altro dalla nozione che tali deficit fossero comunque non evolutivi e quindi nei limiti di un invecchiamento naturale. Più recentemente la "normalità" di queste condizioni cliniche è stata messa in dubbio. È stato infatti dimostrato che soggetti anziani non dementi ma con lievi disturbi cognitivi presentano un aumento del rischio di sviluppare una demenza degenerativa rispetto a quanto atteso nella popolazione normale^{24, 27, 28}. Altre definizioni sono state allora proposte per definire entità cliniche in cui il disturbo cognitivo subclinico presenta un legame con gli stati francamente patologici come il "lieve disordine cognitivo"³², il "lieve disturbo neurocognitivo"¹ e il "disturbo cognitivo lieve" (MCI)²⁴ (per una estesa revisione vedi tra gli altri Ritchie et al. 2000)²⁸. In particolare il concetto di Mild Cognitive Impairment, con cui ci si riferisce ad una popolazione di soggetti anziani non compromessi sul piano delle attività del daily living ma con un di-

sturbo subclinico e isolato di memoria potenzialmente a rischio per lo sviluppo di demenza di Alzheimer, è stato introdotto proprio per definire lo stato di transizione fra normale invecchiamento e demenza. L'ipotesi generale alla base di tale concetto è che i soggetti che stanno evolvendo verso una demenza attraversano una fase di lieve deficit cognitivo caratterizzata da disfunzione di una singola area cognitiva che nella maggior parte dei casi è la memoria, sintomo cardine della AD²¹. La diagnosi di MCI viene stabilita, secondo Petersen e collaboratori in presenza di a) disturbi soggettivi di memoria, b) rendimento patologico per età e scolarità in prove di memoria, c) non interferenza del disturbo sulle attività della vita lavorativa, sociale e quotidiana del soggetto, d) normalità delle altre funzioni cognitive e) assenza di demenza e f) assenza di altre condizioni morbose che possano spiegare il disturbo di memoria (ad es. depressione, malattie endocrine ecc.)^{24, 30}. Tali criteri selezionano una categoria di persone le cui funzioni cognitive generali sono simili a quelle di soggetti normali di controllo, mentre le funzioni mnestiche sono simili a quelle di pazienti affetti da AD lieve^{22, 23} (vedi tabelle I, II, III). Studi longitudinali hanno dimostrato che tale categoria di pazienti presenta un aumento significativo del rischio di sviluppare una AD. La stima del rischio varia a seconda degli studi che indicano percentuali diverse di pazienti affetti da MCI che sviluppano demenza e che vanno dal 10 al 15% all'anno^{5, 21, 23, 30}, per salire a percentuali variabili dal 20 al 50% in 2-3 anni^{3, 13, 17, 31}. Tale variabilità, come fanno notare alcuni autori^{23, 28}, è in gran parte dovuta a differenze nei criteri clinici applicati e nelle valutazioni neuropsicologiche utilizzate nel selezionare pazienti affetti da MCI che si riflette nell'eterogeneità dei campioni studiati. Se infatti il disturbo di memoria deve essere riconosciuto come patologico in base alle prestazioni ottenute a prove standardizzate di memoria episodica che forniscono punteggi

corretti per l'età e la scolarità del soggetto, gli altri criteri possono essere soggettivi e difficili da quantificare. Ad esempio punteggi nel range di normalità del Mini Mental State Examination (MMSE) vengono considerati come indicativi di normali abilità cognitive generali, sebbene batterie costituite da prove che indagano un numero limitato di abilità cognitive siano spesso poco specifiche nel riconoscere una fase iniziale di demenza. L'utilizzo di batterie di test neuropsicologici più ampie possono dare informazioni maggiormente dettagliate e permettere di escludere che il deficit di memoria non sia accompagnato da deficit in una estesa gamma di altre abilità cognitive. Bozoki e collaboratori⁶ hanno evidenziato, ad esempio, che pazienti anziani non dementi affetti da un disturbo isolato di memoria presentano una progressione relativamente bassa (6%) a demenza nei due anni successivi alla valutazione, tuttavia il rischio di sviluppare demenza è significativamente più alto (48%) fra pazienti con un deficit in un'altra area cognitiva oltre la perdita di memoria. D'altronde la sopravvalutazione delle prestazioni del soggetto ai test neuropsicologici e la mancanza di informazioni riguardo le sue abilità cognitive nelle attività di tutti i giorni può impedire il riconoscimento di una demenza molto lieve in soggetti che nominalmente rientrano nei criteri di MCI. Secondo Morris e collaboratori¹⁸ la percentuale di progressione di pazienti con MCI a forme di AD diagnosticabile può essere estremamente variabile perché la soglia per la diagnosi di demenza nella pratica clinica varia considerevolmente e può richiedere lunghi periodi di osservazione in quanto le forme più lievi di AD sono caratterizzate da una lenta progressione del declino cognitivo. Questi autori hanno difatti esaminato un vasto campione di pazienti MCI clinicamente caratterizzati da un punteggio di 0.5 alla Clinical Dementia Rating (CDR). L'analisi longitudinale mostrava che, in un periodo di 9,5 anni, la totalità dei pazienti MCI progrediva ad uno stadio di demenza e che a 5 anni il tasso di progressione era dipendente dal grado di deficit cognitivo di partenza. Lo studio anatomopatologico di un numero limitato di pazienti mostrava in tutti i casi le caratteristiche istopatologiche dell'AD. Gli autori concludono che l'MCI generalmente rappresenta uno stadio

molto iniziale di AD non ancora riconosciuto come tale.

Uno dei punti di maggior interesse per la ricerca su soggetti affetti da MCI è la possibilità di poter individuare in queste popolazioni markers clinici, neuropsicologici, biologici o neuroradiologici che possano essere in grado di predire precocemente lo sviluppo di AD. All'interno di tale contesto tuttavia sarebbe necessario definire con maggiore chiarezza le modalità di valutazione dei criteri per l'identificazione di soggetti affetti da MCI. Le batterie di test neuropsicologici ad esempio dovrebbero essere sufficientemente ampie ed articolate per poter adeguatamente valutare la presenza di un disturbo isolato di memoria, mentre l'utilizzazione di interviste cliniche semistrutturate permetterebbe un'adeguata valutazione dell'impatto che il disturbo cognitivo del paziente ha nella vita di tutti i giorni. Questo approccio infatti renderebbe confrontabili le popolazioni studiate in diversi contesti e permetterebbe di fare stime dell'incidenza e la prevalenza di tale entità clinica, del rischio di sviluppare una AD in questi soggetti e/o della velocità di progressione del MCI in demenza.

Obiettivo del presente studio, nato per iniziativa del Gruppo di Studio "Diagnosi precoce della malattia di Alzheimer" dell'Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer Disease, è stato quello di delineare un approccio uniforme alla diagnosi di MCI e verificarne l'applicabilità su un vasta popolazione di soggetti afferenti a 43 centri specialistici distribuiti su tutto il territorio nazionale. 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. Il progetto prevede inoltre la somministrazione dell'intera batteria a tutti i soggetti diagnosticati come affetti da MCI a distanza di 12 e 24 mesi dalla prima valutazione per verificare l'eventuale progressione del disturbo di memoria in demenza. Attualmente l'intera batteria è stata somministrata a tutti i soggetti che lamentavano disturbi isolati di memoria afferenti ai diversi centri partecipanti allo studio in un periodo complessivo di 12 mesi. Scopo della attuale comunicazione è di riferire sulla validità della metodologia individuata e sulla sua applicabilità nella diagnosi di MCI.

Materiali e Metodi

Centri 43 centri specialistici per la diagnosi e cura delle demenze nell'area della medicina specialistica di neurologia e geriatria (vedi elenco).
Soggetti Tutti i soggetti di entrambi i sessi, di età compresa fra i 50 e 80 anni, con una scolarità minima di 5 anni, afferenti ai 43 centri partecipanti allo studio nel periodo marzo 2000 – marzo 2001 e che rispondevano ai criteri per la diagnosi di MCI. I criteri clinici considerati per la diagnosi di MCI erano: 1) presenza di disturbi soggettivi di memoria, 2) rendimento patologico per età e scolarità in prove di memoria, 3) non interferenza del disturbo sulle attività della vita lavorativa, sociale e quotidiana del soggetto, 4) normalità delle altre funzioni cognitive 5) assenza di demenza e 6) assenza di altre condizioni morbose che possano spiegare il disturbo di memoria. La presenza di tali criteri veniva verificata sulla base di una batteria clinica, neuropsicologica e comportamentale somministrata a tutti i soggetti.

Batteria neuropsicologica

Tale batteria è volta a studiare diversi ambiti cognitivi per la valutazione dei deficit di memoria richiesti per la diagnosi di MCI, e l'esclusione di deficit di altre funzioni cognitive. 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 sesso nonché i punteggi cut-off al di sotto dei quali considerare le prestazioni dei soggetti come patologiche ad un livello di probabilità del 95%. Un periodo di training ha avuto lo scopo di rendere omogenea, fra gli operatori dei diversi centri, la somministrazione dei test componenti la batteria neuropsicologica.

Essa prevedeva:

Valutazione cognitiva generale:

- Mini Mental State Examination⁹.

Memoria Episodica:

- Rievocazione Immediata e Differita delle 15 parole di Rey²⁶. (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 Prosa¹⁹. (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 Span²⁰. (Test per la misura della capacità della memoria a breve termine verbale)

- Test di Corsi²⁰. (Prova di memoria seriale a breve termine di posizioni spaziali).

Funzioni Frontali:

- Fluidità Verbale Fonologica⁴ e Categoriale²⁹. (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 Test²⁹. (Test che mira a dare una misura di comprensione del linguaggio orale)

- Test di denominazione di stimoli visivi (Aachener Aphasia test)⁸. (Test che fornisce una misura delle capacità del soggetto di denominare figure di oggetti presentati visivamente).

Problem Solving:

- Matrici Progressive Colorate di Raven²⁵: (Test di intelligenza logico deduttiva su dati visuo-spaziali)

Attenzione:

- Matrici Attentive²⁹. (Scopo di questo test attentivo è di misurare la capacità di selezione in una situazione di ricerca visiva).

Prassia Costruttiva:

- Copia di Disegni a Mano Libera e Copia di Disegni con Elementi di Programmazione¹.

Stadiazione della demenza:

- Clinical Dementia Rating Scale ¹². (Scala clinica che permette la valutazione del grado di demenza come assente, dubbia, lieve, moderata o grave, con punteggi di 0, 0.5, 1, 2 o 3 rispettivamente. Mediante un'intervista semistrutturata da somministrare in parte a un familiare informato del paziente in parte al paziente stesso, vengono raccolte informazioni riguardo 6 diversi domini: memoria, orientamento temporale e spaziale, capacità di giudizio, affari nella comunità, casa e hobbies, cura della persona. Il punteggio di 0.5, corrispondente alla presenza di un MCI, è appunto caratterizzato dalla presenza di persistenti deficit di memoria in assenza di deficit di altre funzioni quali l'orientamento, le capacità a svolgere le proprie attività lavorative, quotidiane, gli hobbies, e le capacità di giudizio).

Valutazione delle attività strumentali della vita quotidiana:

- Instrumental Activity of Daily Living (IADL) ¹⁵. (Scala per la valutazione delle attività strumentali della vita quotidiana).

Batteria clinica generale

Tale batteria è volta ad escludere qualsiasi patologia internistica, metabolica, endocrina o neurologica potenzialmente responsabile dei deficit di memoria. Essa prevedeva:

- Anamnesi clinica e cognitiva.
- Esami ematochimici (emocromo completo, VES, elettroliti sierici, azotemia, glicemia, creatinemia, uricemia, bilirubinemia, SGOT, SGPT, γ 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.

Batteria comportamentale per l'esclusione di patologie psichiatriche maggiori

- Beck Depression Inventory ². (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) ¹¹. (Scala di valutazione per la presenza dei sintomi d'ansia; fornisce un punteggio per ansia assente, lieve, moderata, e grave).

Verifica della presenza dei criteri clinici per la diagnosi di MCI

La presenza dei criteri clinici per la diagnosi di MCI veniva valutata sulla base della presenza alla batteria neuropsicologica di:

- 1) un punteggio (corretto per età e scolarità) al MMSE ≥ 23.8
- 2) un punteggio alla CDR = 0.5,
- 3) almeno un punteggio su 3 patologico in una delle prove di memoria episodica
- 4) punteggi nella norma a tutte le altre prove della batteria.

Inoltre alla batteria clinica generale non si dovevano evidenziare alterazioni della funzionalità tiroidea, del dosaggio di Vit. B12 e folati, della VDRL, dell'esame obiettivo neurologico, della TC e/o RM encefalo ed, infine, alla valutazione per i disturbi psichiatrici non si dovevano riscontrare punteggi che indicano la presenza di depressione o ansia moderata o grave.

Risultati

L'applicazione della batteria di screening ha permesso di individuare 255 pazienti rispondenti ai criteri per la diagnosi di MCI (150 F età media 70.1 anni, d.s. 7.0, scolarità media 7.7 anni, d.s. 3.9; 105 M età media 68.8 anni, d.s. 7.6, scolarità media 8.2 anni, d.s. 3.8).

Discussione

Scopo del presente studio era quello di definire una procedura per la diagnosi di MCI che permettesse di stabilire con certezza la presenza dei criteri clinici richiesti per tale diagnosi e che, se applicata, fosse in grado di selezionare un campione di pazienti omogeneo da un punto di vista clinico e neuropsicologico. Perciò oltre ad un'estesa valutazione clinica e comportamentale, 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 visuo-spaziali e l'attenzione. Si voleva infatti stabilire che il disturbo soggettivo di memoria fosse corrispondente ad un effettivo deficit di questa funzione (comprovato da prestazioni patologiche per l'età e la scolarità del soggetto alle prove di memoria previste dalla batteria) e che questo non fosse accompagnato da deficit di nessun'altra abilità cognitiva (come comprovato da prestazioni nella norma a tutti gli altri test della batteria). L'utilizzo congiunto della CDR e delle scale di valutazione per le IADL permetteva di non sopravvalutare il dato neuropsicologico a scapito di una valutazione globale del paziente in esame che avrebbe potuto evidenziare un eventuale calo del livello di prestazione del paziente nelle attività della vita di tutti i giorni rispetto alle sue precedenti abilità.

L'applicazione dell'intera batteria clinica, neuropsicologica e comportamentale a tutti i soggetti che lamentavano disturbi soggettivi di memoria, afferenti a 43 centri specialistici per il periodo di un anno, portava all'individuazione di un campione di 255 soggetti affetti da MCI. Tale risultato evidenziava l'applicabilità della batteria in tutti i centri e indicava che tale procedura si dimostrava adatta allo scopo di selezionare pazienti affetti da un disturbo isolato di memoria.

Studi recenti su popolazioni di pazienti affette da MCI hanno evidenziato che la variabilità nei diversi studi nella valutazione della presenza dei criteri per tale diagnosi comporta la selezione di gruppi disomogenei di pazienti in cui lo studio della incidenza di AD è perciò reso di difficile

valutazione²⁸. La procedura seguita in questo studio sembra in grado di garantire che il gruppo di soggetti selezionato abbia caratteristiche tali di omogeneità da un punto di vista clinico e neuropsicologico da renderlo un campione adatto per l'osservazione dell'evoluzione del disturbo nel tempo e per lo studio di fattori predittivi precoci per lo sviluppo di AD. D'altra parte recentemente Ritchie e collaboratori²⁷ hanno fatto notare che l'evidenza di una sindrome mnesica pura è un'evenienza clinica piuttosto rara quando venga esaminato un ampio numero di funzioni cognitive e che criteri stringenti per individuare un disturbo isolato di memoria comportano l'individuazione di un numero di casi molto piccolo ben al di sotto della prevalenza attesa di AD. Inoltre alcuni studi^{6,27} hanno evidenziato che pazienti MCI con un disturbo di memoria realmente isolato rappresentano un'entità clinica comunque disomogenea il cui decorso nel tempo appare variabile e con un basso valore predittivo per lo sviluppo di AD rispetto ad altre categorie cliniche. Tuttavia se da un punto di vista clinico la definizione di MCI potrebbe verificarsi non adatta per l'identificazione nella popolazione generale di pazienti ad alto rischio per lo sviluppo di demenza, in un ambito di ricerca i pazienti affetti da MCI, proprio perché non sicuramente destinati a sviluppare una AD, possono essere particolarmente adatti allo studio di markers precoci predittivi di tale malattia.

Bibliografia

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
2. Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory manual. The Psychological corp, San Antonio TX, 1987.
3. Black SE. Can SPECT predict the future for mild cognitive impairment? *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 4-6.
4. Borkowsky JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 1995; 5: 135-140.
5. Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry S, Larson E. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997; 349:763-765.
6. Bozoky A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001; 58: 411-416.
7. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 1986; 2:261-276.

8. 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.
 9. 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.
 10. Gainotti G , Miceli G , Caltagirone C. Constructional apraxia in left brain damaged patients: a planning disorders? *Cortex* 1977; 13: 109-118.
 11. Hamilton M. A rating scale for anxiety. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
 12. Hughes C P , Berg L , Danziger W L , Coben L A , Martin R L. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140:566-572.
 13. Johnson K A , Jones K , Holman B L. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50: 1563-1572 .
 14. Kral V A. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962; 86: 257-60.
 15. Lawton M P , Brody E M. Assessment of older people; self-maintaining and instrumental activity of daily living. *Gerontologist* 1969; 9:179-186.
 16. Levy R. On behalf of the Aging-Associated Cognitive Decline Working Party: Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 63-68.
 17. McKelvey R , Bergman H , Stern J. Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in elderly subjects with a mild memory loss. *Can J Neurol Sci* 1999; 26: 23-28.
 18. Morris J C , Storandt M , Miller P , McKeel D W , Price J L , Rubin E H , Berg L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 397-405.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Petersen R C. Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Neurologist* 1995; 1:326-344.
 22. Petersen R C. Diagnosis of dementia: Diagnostic criteria, rating and early detection. 52th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, 2000.
 23. Petersen R C , Smith G E , Waring S C , Ivnik R J , Tangalos E G , Kokmen E. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.
 24. Petersen R C , Waring S C , Smith G E , Tangalos E G , Thibodeau S N. Predictive value of APOE genotyping in incipient Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 802:58-69.
 25. Raven J C. Progressive Matrices Sets A, Ab, B: board and book forms. Lewis, London, 1947.
 26. 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.
 27. Ritchie K , Artero S , Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population- based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.
 28. Ritchie K , Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000; 355: 225-228.
 29. Spinnler H , Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *It J of Neurol Sci* 1987; Suppl 8.
 30. Tierney M C , Szalai J P , Snow W G , Fisher R H , Nores A , Nadon G , Dunn E , St George-Hyslop P H. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996; 46:661-665 .
 31. Wolf H , Grunwald M , Ecke G M , Zedlick D , Bettin S , Dannenberg C , Dietrich H , Eschirich K , Arendt T , Gertr H J. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm* 1998; 54: 31-50.
 32. World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. World Health Organization, Geneva, Switzerland 1993.
- Elenco dei centri partecipanti al Gruppo di Studio "Diagnosi precoce della Malattia di Alzheimer" dell'Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer Disease:* Clinica Neurologica - Università Tor Vergata – Roma, Responsabile del progetto (Resp.) C. Caltagirone; Unità di Neurologia Riabilitativa - Fondazione Don Gnocchi – Milano, Resp. M. Alberoni; Clinica Neurologica - Ospedale S. Gerardo – Monza, Resp. I. Apollonio; INRCA – C. da Mossa – Ascoli Piceno, Resp. S. Bonaiuto; Laboratorio di Neuropsicologia – Divisione di Neurologia-Ospedale Niguarda – Milano, Resp. G. Bottini; V Clinica Neurologica – Università la Sapienza – Roma, Resp. G. Bruno; Istituto di Neurologia – Università di Parma – Parma, Resp. P. Caffarra; Istituto di Geriatria – Policlinico di Bari – Bari, Resp. A. Capurso; Istituto Scienze Neurologiche – II Università di Napoli – Napoli, Resp. S. Carlomagno; Clinica Neurologica – Ospedale S. Salvatore – L'Aquila, Resp. A. Carolei; Ospedale di Desio – Desio, Resp. A. Cheldi; Clinica Neurologica 2 – Ospedale S. Giovanni Battista – Torino, Resp. A. Cicolin; Divisione di Geriatria – Ospedale S. Eugenio – Roma, Resp. L. Cipriani; Clinica Neurologica – Ospedale S. Anna – Ferrara,

Resp. P. De Bastiani; Clinica Geriatrica - Università di Modena – Modena, Resp. L. De Vriese; Divisione di Neurologia – Clinica S. Maria HSR – Castellanza, Resp. M. Franceschi; IRCCS S. Giovanni di Dio, Fatebenefratelli – Brescia, Resp. G. Frisoni; Clinica Neurologica – Università di Bologna – Bologna, Resp. R. Gallassi; Unità Valutativa Alzheimer – Ospedale Ca’ Foncello – Treviso, Resp. M. Gallucci; Azienda Ospedaliera di Verona – Verona, Resp. G. Gambina; Divisione di Neurologia – Arcispedale S. Maria Nuova – Reggio Emilia, Resp. E. Ghidoni; Istituto Neurologico C. Besta – Milano – Resp. F. Girotti; I Clinica Neurologica – Università La Sapienza – Roma, Resp. F. Giubilei; Laboratorio di Neuropsicologia – Ospedale degli Infermi di Rimini – Rimini, Resp. S. Lorusso; Divisione di Neurologia – IRCCS Fondazione Maugeri – Vercelli, Resp. C. Marchetti; II Clinica Neurologica – Università di Palermo – Palermo, Resp. R. Monastero; Geriatria e Riattivazione – Ospedale Ponte Nuovo – Firenze, Resp. G. Moretti; Istituto di Malattie Nervose e Mentali – Università la Sapienza – Roma, Resp. Morocutti; Clinica Neurologica - Policlinico di Modena – Modena, Resp. P. Nichelli; Clinica Neurologica – Università di Brescia – Brescia, Resp. A. Padovani; Unità Valutativa Alzheimer – Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate – Gallarate, Resp. M. Perini; Centro regionale Alzheimer – Passirana di Rho – Milano, Resp. C. Pettenati; Clinica Neurologica - Università di Palermo – Palermo, Resp. F. Piccoli; Clinica Neurologica – Università di Sassari – Sassari, Resp. M.R. Piras; Medicina Clinica Sperimentale – Università Federico II – Napoli, Resp. A. Postiglione; Clinica di Neuroriabilitazione – Università degli Studi – Ancona, Resp. L. Provinciali; II Clinica Neurologica – Policlinico Universitario – Messina, Resp. A. Quartarone; Unità Operativa di Neurologia e Neurofisiopatologia – Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia – Udine, Resp. A. Rinaldi; Sezione Gerontologia e Geriatria – Università di Perugia – Perugia, Resp. U. Senin; Reparto di Neurologia – Ospedale di Lecco – Lecco, Resp. G. Sozzi; Divisione Neurologica – Ospedale Tappeiner – Merano, Resp. F. Tezzon; Clinica Neurologica – Ospedale S. Chiara – Pisa, Resp. C. Tognoni; Unità Operativa di Psicologia – ASL 15 – Cuneo, Resp. P. Zagnoni.