



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA NERVOSO E DEL
COMPORTAMENTO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA

La valutazione neuropsicologica nel Mild Cognitive Impairment:
analisi critica delle tabelle normative italiane e delle
caratteristiche psicometriche degli strumenti di assessment

RELATORE:
PROF.SSA GABRIELLA BOTTINI

CORRELATORE:
PROF. PASOTTI FABRIZIO

Tesi di Laurea di
Valentina Caterisano
527054

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INDICE DELLE TABELLE	6
INTRODUZIONE	8
CAPITOLO 1 Il Mild Cognitive Impairment (MCI): Definizione e Caratteristiche cliniche	9
1.1 Introduzione al concetto di Mild Cognitive Impairment (MCI)	9
1.2 Definizione di MCI	10
1.3 Differenza tra invecchiamento sano, MCI e demenza	12
1.4 Epidemiologia e fattori di rischio	14
1.5 Prevalenza e incidenza dell'MCI	16
1.6 Fattori di rischio genetici e ambientali	17
1.7 Criteri diagnostici del MCI	19
1.7.1 Criteri diagnostici di Petersen (1999) e successive revisioni	21
1.7.2 Criteri DSM-5 e NIA-AA	23
1.8 Sottotipi di MCI: amnestico e non amnestico	25
1.9 Biomarcatori e neuroimaging nel MCI	27
1.9.1 Biomarcatori liquorali	28
1.10 Tecniche di neuroimaging	29
1.11 Evoluzione e prognosi del MCI	29
1.12 Progressione verso la demenza (Malattia di Alzheimer e altre patologie neurodegenerative).....	30
1.13 Fattori predittivi di conversione o mantenimento cognitivo	30
1.14 Approcci terapeutici e strategie di intervento	33
1.15 Trattamenti farmacologici attuali e prospettive future	35
1.16 Interventi non farmacologici: riabilitazione cognitiva e stile di vita	36
CAPITOLO 2 Perché è importante valutare l'MCI	38
1.17 L'importanza di una diagnosi precoce	39
1.18 Test di screening per il funzionamento cognitivo globale	40
1.18.1 Mini-Mental State Examination (MMSE).....	40
1.18.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	41
1.18.3 Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R).....	41
1.18.4 Altre batterie: RBANS, CERAD, CANTAB	42
1.18.5 Pro e contro dei test generali	43
1.19 Test specifici per i diversi domini cognitivi.....	43
1.19.1 Funzioni esecutive.....	43

1.19.2	Trail Making Test (TMT).....	45
1.19.3	Stroop Test	45
1.19.4	Tower of London.....	46
1.19.5	Wisconsin Card Sorting Test (WCST).....	47
1.19.6	Hayling Sentence Completion Test.....	48
1.19.7	Frontal Assessment Battery (FAB)	49
1.19.8	Digit Span (Backward).....	49
1.20	Memoria	50
1.20.1	Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)	51
1.20.2	Test delle 15 parole di Rey.....	51
1.21	Memoria di Prosa (Racconto di Babcock)	52
1.22	Attenzione	52
1.22.1	Test delle Matrici Attentive.....	53
1.23	Linguaggio	53
1.23.1	Token Test.....	54
1.23.2	Verbal Fluency (semantica e fonemica).....	54
1.23.3	Boston Naming Test (BNT)	55
1.24	Percezione visuo-spaziale	55
1.24.1	Clock Drawing Test (CDT).....	56
1.24.2	Figura Complessa di Rey	56
1.24.3	Test di Corsi	57
1.25	Ragionamento logico.....	57
1.25.1	Matrici Progressive di Raven	57
1.26	Test dei Giudizi Verbali	58
1.27	Test di Ragionamento Astratto.....	58
1.28	Confronto tra strumenti neuropsicologici nella valutazione dell'MCI	59
1.29	Sensibilità e specificità per l'MCI	64
1.30	Considerazioni personali e cliniche.....	65
1.31	L'importanza di un approccio integrato.....	65
CAPITOLO 3 Confronto critico delle tarature normative italiane e delle proprietà psicometriche degli strumenti per la valutazione del Mild Cognitive Impairment		67
1.32	Obiettivi e criteri di selezione degli studi.....	67
1.33	Mini - Mental State Examination (MMSE).....	68
1.33.1	Analisi comparativa delle tarature del MMSE.....	71
1.33.2	Confronto dei valori normativi del MMSE	72
1.34	Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	73
1.34.1	Analisi comparativa delle tarature del MoCA	75

1.34.2	<i>Confronto dei valori normativi del MoCA</i>	76
1.34.3	<i>Conclusione MoCA – MMSE</i>	77
1.35	Addenbrooke’s Cognitive Examination – Revised (ACE-R)	77
1.35.1	<i>Conclusioni sui contributi normativi italiani dell’ACE-R (Pigliautile e Siciliano)</i> 84	
1.36	Analisi e confronto dei principali test di memoria	86
1.37	Il Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)	86
1.38	Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)	92
1.38.1	Valori normativi del Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)	93
1.39	Racconto di Babcock (Memoria di Prosa)	95
1.40	Token Test	96
1.41	Verbal Fluency	96
1.42	Boston Naming Test	98
1.43	Clock Drawing Test	100
1.44	Rey–Osterrieth Complex Figure (ROCF)	104
1.45	Test di Corsi (Corsi Block Tapping Test)	106
1.46	Il Ruolo delle funzioni esecutive e dei sintomi depressivi nel declino cognitivo soggettivo (SCD)	109
1.47	Funzioni esecutive e sintomi depressivi nella SCD	110
1.48	Approccio multidimensionale e strumenti di screening nella SCD	110
1.49	Sintesi interpretativa dei contributi empirici	111
1.50	Discussione metodologica delle tarature normative italiane nei test neuropsicologici 112	
	CONCLUSIONI	115
	BIBLIOGRAFIA	117
	SITOGRAFIA	127

INDICE DELLE TABELLE

Tabella 2.1 Confronto tra i principali test neuropsicologici utilizzati nella diagnosi di Mild Cognitive Impairment (MCI) in base a sensibilità, specificità e utilità clinica.....	60
Tabella 3.1 Confronto delle principali tarature italiane del MMSE.....	70
Tabella 3.2 Valori normativi del MMSE nelle principali tarature italiane	72
Tabella 3.3 Confronto delle principali tarature italiane del MoCA	74
Tabella 3.4 Valori normativi del MoCA nelle principali tarature italiane	76
Tabella 3.5 Valori di accuratezza diagnostica dell'ACE-R (Pigliautile et al., 2012).....	79
Tabella 3.6 Valori normativi dell'ACE-R (Pigliautile et al., 2015)	81
Tabella 3.7 Valori normativi di Siciliano et al. 2016	82
Tabella 3.8 Valori normativi Pigliautile et al., 2019 (ACE-III).....	83
Tabella 3.9 Confronto delle principali tarature italiane del FCSRT	87
Tabella 3.10 Valori normativi del FCSRT di Frasson et al., 2011.....	90
Tabella 3.11 Valori normativi del FCSRT di Girtler et al., 2022	91
Tabella 3.12 Confronto delle principali tarature italiane del RAVLT	93
Tabella 3.13 Valori normativi del Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT).....	94
Tabella 3.14 Caratteristiche metodologiche e riferimenti normativi delle principali tarature italiane dei test Verbal Fluency	97
Tabella 3.15 Confronto taratura/caratteristiche normative	99
Tabella 3.16 Distribuzione percentilica del Boston Naming Test - 15 item (BNT-15).....	99
Tabella 3.17 Confronto delle principali tarature italiane del Clock Drawing Test	101
Tabella 3.18 Valori normativi italiani del Clock Drawing Test - versione Rouleau (Siciliano et al., 2016).....	102
Tabella 3.19 Valori normativi italiani del Clock Drawing Test (versione Freedman) Caffarra et al., 2011	103
Tabella 3.20 Confronto delle principali tarature italiane per il Rey-Osterrieth Figure (ROCF)	105
Tabella 3.21 Confronto delle principali tarature italiane del Corsi Block Tapping test	107
Tabella 3.22 Valori normativi - Span verbale e visuo-spaziale (Orsini, 1987).....	108
Tabella 3.23 Valori normativi - Facchin et al.	109

Tabella 3.24 Confronto tra i principali contributi empirici sulla Subjective Cognitive Decline

..... 111

INTRODUZIONE

Il Mild Cognitive Impairment (MCI) indica una condizione clinica che si colloca in una posizione intermedia tra l'invecchiamento fisiologico e il deterioramento cognitivo patologico, rendendo spesso complessa la sua interpretazione.

L'interesse per l'MCI, in ambito clinico e neuropsicologico, deriva dalla necessità di riconoscere precocemente le alterazioni cognitive che, pur non determinando una compromissione significativa dell'autonomia funzionale, possono presentare esiti diversi nel tempo. In alcuni casi, infatti, il quadro può rimanere stabile o mostrare lievi miglioramenti, mentre in altri può evolvere verso forme di declino cognitivo più marcato.

In tale prospettiva, la valutazione neuropsicologica assume un ruolo centrale, poiché consente l'analisi sistematica dei principali domini cognitivi tra cui memoria, attenzione, linguaggio, funzioni esecutive e abilità visuo-spaziali. Parallelamente, i sistemi di standardizzazione e taratura dei test rappresentano un elemento essenziale del processo valutativo, in quanto permettono di distinguere le variazioni individuali dalle alterazioni clinicamente rilevanti.

La presente tesi si propone di esaminare il rapporto tra valutazione cognitiva, sistemi normativi e interpretazione clinica. In particolare, il primo capitolo affronta la definizione e le caratteristiche cliniche dell'MCI; il secondo capitolo descrive i principali strumenti neuropsicologici impiegati nella pratica clinica; il terzo capitolo analizza criticamente le principali tarature normative italiane, evidenziandone le differenze metodologiche e le possibili implicazioni cliniche.

L'obiettivo del seguente lavoro è fornire una cornice metodologica che sottolinei l'importanza dei riferimenti normativi nel processo valutativo e diagnostico, evidenziando come la valutazione neuropsicologica costituisca un processo interpretativo complesso e non una semplice applicazione di punteggi e soglie numeriche.

CAPITOLO 1

Il Mild Cognitive Impairment (MCI): Definizione e Caratteristiche cliniche

1.1 Introduzione al concetto di Mild Cognitive Impairment (MCI)

Il decadimento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI) è una condizione clinica caratterizzata da alterazioni lievi in uno o più domini cognitivi, come memoria, attenzione e il linguaggio, rilevabili tramite test neuropsicologici. Nonostante tali difficoltà, la persona non presenta una compromissione significativa delle normali attività quotidiane. Questa condizione è comunemente indicata con l'acronimo MCI (Mild Cognitive Impairment).

Le persone con decadimento cognitivo lieve possono incontrare difficoltà in attività complesse che prima svolgevano con facilità, come la gestione delle finanze, la preparazione dei pasti o gli acquisti. Possono impiegare più tempo, risultare meno efficienti o commettere errori con maggiore frequenza, pur mantenendo la propria autonomia. A volte, riferiscono preoccupazioni per i cambiamenti percepiti nelle proprie capacità cognitive (Petersen, R. C., 2004).

Il MCI non rappresenta un fenomeno uniforme, ma è generalmente considerato una fase di transizione tra l'invecchiamento fisiologico e una forma lieve di demenza.

Il decadimento cognitivo lieve può essere classificato in base al dominio cognitivo interessato.

Le tipologie includono:

- MCI amnesico: in cui la memoria rappresenta è l'unico dominio compromesso;
- MCI non amnesico: in cui il deficit interessa altri domini cognitivi, come attenzione, linguaggio funzioni esecutive;
- MCI multidominio: caratterizzato dalla presenza di deficit in più ambiti cognitivi.

Gli studi di Klaus Schmidtke e Sonja Hermeneit hanno evidenziato che circa il 10-15% delle persone con diagnosi di MCI evolve verso la demenza di Alzheimer (AD) ogni anno.

Per tale motivo, la ricerca clinica si concentra sull'individuazione precoce dei segni associati al MCI, spesso rilevabili solo indagini diagnostiche specifiche, al fine di intervenire tempestivamente con trattamenti terapeutici.

È stata introdotta una terminologia, basata sui meccanismi patogenetici, che consente di distinguere tra "MCI dovuto ad AD" quando si sospetta una patologia di Alzheimer, e "MCI dovuto ad FTD" quando si ipotizza una demenza frontotemporale.

Per formulare una diagnosi accurata, i clinici si avvalgono di strumenti tradizionali, quali l'intervista clinica con il paziente e i familiari, l'esame obiettivo e la valutazione cognitiva mediante test neuropsicologici. Tali procedure, vengono integrate con esami strumentali, tra cui esami del sangue o tecniche di neuroimaging (ad esempio, RMN o PET).

È importante sottolineare che non tutte le persone con diagnosi di decadimento cognitivo lieve seguono lo stesso decorso. In alcuni casi, i sintomi rimangono stabili nel tempo, mentre in altri i deficit possono migliorare o addirittura regredire, in particolare quando sono secondarie ad altre condizioni cliniche, come depressione, carenze nutrizionali, o abuso di sostanze. (Petersen, R. C., & Morris, J. C., 2005).

1.2 Definizione di MCI

Nel presente paragrafo, verrà approfondito il concetto di Mild Cognitive Impairment (MCI) e proponendo un primo inquadramento diagnostico.

Secondo il DSM-V, i criteri diagnostici per il MCI includono:

- Evidenza di un lieve declino cognitivo in uno o più domini (memoria, attenzione, funzioni esecutive, linguaggio, abilità percettivo-motorie, cognizione sociale) basata su:
 - Segnalazioni del paziente, di un informatore affidabile o di un professionista;
 - Riscontro di deficit cognitivi evidenti mediante valutazione neuropsicologica standardizzata (American Psychiatric Association, 2013);
 - Assenza di una compromissione significativa dell'autonomia funzionale;
 - Assenza delirium;
 - Assenza di altri disturbi mentali in grado di spiegare il deficit (ad es. depressione maggiore o la schizofrenia).

La distinzione tra MCI e demenza risiede nel fatto che il MCI consente al paziente di mantenere la propria indipendenza nelle attività della vita quotidiana. Per tale motivo, esso può essere considerato una condizione intermedia tra il normale invecchiamento fisiologico e la demenza.

La prevalenza dell'MCI aumenta con l'età: nei paesi industrializzati, le stime indicano un incremento dal 7% nella fascia di età 60-64 anni fino a circa il 25% nella fascia 80-84 anni. (Petersen, R. C., & Morris, J. C., 2005).

Il riconoscimento precoce del deterioramento cognitivo riveste un ruolo fondamentale nella gestione clinica del MCI. Un passaggio cruciale del percorso diagnostico consiste nell'identificazione delle possibili cause che potrebbero determinare il declino cognitivo. In alcuni casi, infatti, il MCI può derivare da cause reversibili, il cui trattamento può determinare una stabilizzazione o un miglioramento del quadro cognitivo. Tra le principali cause reversibili si

trovano gli effetti collaterali di farmaci (in particolare ansiolitici, sedativi o antipsicotici) o le interazioni farmacologiche, le apnee notturne, l'idrocefalo normoteso, l'ematoma subdurale, i disturbi endocrinologici e le carenze nutrizionali. (Dubois, B., & Albert, M., 2004). Anche la depressione rappresenta una possibile causa di compromissione cognitiva reversibile.

Studi clinici hanno mostrato che fino al 20% dei pazienti con MCI o demenza può presentare condizioni reversibili. Di conseguenza, in circa l'80% dei casi il deficit cognitivo è associato a cause irreversibili, come le malattie neurodegenerative.

Nonostante l'irreversibilità del processo patologico, la diagnosi di MCI rimane cruciale. Anche in presenza di condizioni irreversibili, una diagnosi accurata consente di:

- fornire una spiegazione al paziente e ai suoi familiari riguardo al declino cognitivo;
- discutere la prognosi e il rischio di progressione verso la demenza, che risulta significativamente aumentato rispetto alla popolazione;
- utilizzare la fase iniziale della malattia per esplorare possibili scenari futuri con il paziente e i caregiver (ad esempio in relazione alla guida, alla gestione delle finanze o alla necessità di un amministratore di sostegno);
- offrire la partecipazione a progetti di ricerca o trial clinici.

Per tali ragioni, è essenziale un inquadramento diagnostico completo volto all'identificazione dell'eziologia del deterioramento cognitivo.

Secondo il Consensus italiano per la diagnosi eziologica del MCI, la distinzione tra cause reversibile e cause neurodegenerative (irreversibile) rappresenta il punto di partenza dell'iter diagnostico. Alla prima visita, definita "Tempo 0", viene effettuata una raccolta anamnestica approfondita, con particolare attenzione alla storia cognitiva del paziente e ai diversi domini funzionali. Vengono indagate le manifestazioni cliniche associate quali difficoltà mnestiche, disorientamento, problemi di pianificazione, anomalie o deficit nel riconoscimento.

L'impatto del deficit cognitivo sulla vita quotidiana può essere valutato mediante scale validate, come le ADL (Activities of Daily Living – Katz et al., 1963) e le IADL (Instrumental Activities of Daily Living – Lawton et al., 1969). In aggiunta alla storia cognitiva, si analizzano eventuali cambiamenti comportamentali e di personalità, che possono essere fondamentali nella definizione eziologica del deficit. Tra queste si indagano variazioni dell'umore, comportamenti inappropriati, disinibizione, comportamenti stereotipati, perseverazione, rigidità mentale, o alterazioni delle abitudini alimentari (come fissazioni o iperfagia). È importante anche indagare segnali di REM Sleep Behavior Disorder (ad es. vocalizzazioni notturne o movimenti complessi durante il sonno) (Winblad B., Amouyel, P., Fratiglioni, L., Jones, R & Kuipers, S., 2004).

Il contributo del caregiver rappresenta un elemento cruciale, poiché il paziente potrebbe non essere completamente consapevole della propria condizione, specialmente a causa dell'anosognosia. La raccolta anamnestica prosegue con l'esplorazione dell'anamnesi fisiologica (compreso lo sviluppo psico-motorio, la scolarità e l'attività lavorativa), familiare (ricercando eventuali casi di deficit cognitivi o patologie psichiatriche, motorie o ossee), patologica remota e farmacologica (per individuare patologie pregresse o farmaci che possano influire sulle funzioni cognitive).

Successivamente, si procede all'esame neurologico, che include la valutazione cognitiva mediante test standardizzati e l'analisi di eventuali segni neurologici associati.

La visita si conclude con la prescrizione di accertamenti diagnostici, tra cui esami ematochimici e neuroimaging come la RM encefalica, utili per l'inquadramento eziologico. (Kalaria, R. N., & Maestre, G. E., 2013).

1.3 Differenza tra invecchiamento sano, MCI e demenza

Con l'avanzare dell'età, molte persone cominciano a riscontrare lievi difficoltà di memoria o di concentrazione, come problemi nel ricordare nomi o eventi. Tali disturbi sono spesso associati al normale invecchiamento, ma la domanda che molti si pongono è: *"Cosa mi sta succedendo?"*

In realtà, ci si interroga se le difficoltà mnemoniche sperimentate rientrino nel normale processo di invecchiamento oppure rappresentino un possibile segno di una condizione patologica grave, come la demenza.

Che cosa si intende per "invecchiamento sano"?

Il termine "invecchiamento" si riferisce al processo attraverso il quale, con il passare degli anni, l'organismo subisce una serie di trasformazioni che conducono alla senescenza.

Dal punto di vista cognitivo, l'invecchiamento normale comporta modificazioni nelle capacità di memoria, concentrazione, apprendimento, nel multitasking, nel linguaggio e nei tempi di risposta agli stimoli. Tuttavia, in questa fase, l'umore e la personalità, rimangono generalmente stabili.

Tali cambiamenti sono il risultato di una naturale e fisiologica perdita neuronale che avviene in modo diffuso o in specifiche aree cerebrali.

Che cosa si intende per "invecchiamento patologico"?

Le dimenticanze legate all'età, come la difficoltà nel ricordare nomi o la necessità di utilizzare promemoria, non indicano necessariamente una compromissione cognitiva patologica. Esiste, tuttavia, una condizione clinica intermedia invecchiamento fisiologico e patologico, nota come Mild Cognitive Impairment (MCI).

L'MCI rappresenta un fattore di rischio significativo per la demenza e richiede monitoraggio clinico. Le persone con MCI mostrano lievi difficoltà cognitive, ma tali alterazioni non interferiscono significativamente con le attività quotidiane, l'autonomia o le relazioni sociali.

Al contrario, l'invecchiamento patologico, comunemente associato alla demenza, compromette in modo significativo le funzioni cognitive, comportamentali ed emotive, con un impatto marcato sulla funzionalità e sull'indipendenza del paziente.

Le demenze possono essere classificate secondo diversi criteri:

- In base alla sede anatomica: si distinguono demenze corticali e sottocorticali;
- In base all'eziologia: si differenziano le demenze primarie da quelle secondarie, causate da altre patologie;
- In base alla reversibilità: vi sono demenze reversibili e irreversibili.

Le principali forme di decadimento cognitivo includono:

- Demenze vascolari (ad es. demenza multifattoriale);
- Demenze degenerative primarie (come malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, demenza frontotemporale);
- Idrocefalo normoteso;

Il decadimento cognitivo può essere descritto lungo un continuum di gravità:

- Lieve: la fase iniziale, con difficoltà che non compromettono significativamente la vita quotidiana;
- Moderato: progressiva riduzione dell'autonomia, con possibili alterazioni comportamentali;
- Grave: marcata compromissione funzionale e necessità di assistenza continua. (American Psychiatric Association., 2013)

Sintomi dell'invecchiamento patologico

I sintomi di un invecchiamento patologico variano in relazione al tipo di demenza e alle aree cerebrali coinvolte. Tra i più frequenti si osservano:

- Difficoltà di memoria, orientamento e concentrazione;
- Disturbi del linguaggio e delle abilità visuo-spaziali;
- Difficoltà decisionali;
- Alterazioni dell'umore e della personalità. (Petersen, R. C., 2016).

Poiché la depressione può determinare manifestazioni cognitive simili a quelle osservate nelle demenze, soprattutto negli anziani, è fondamentale effettuare una diagnosi differenziale accurata.

Diagnosi dell'invecchiamento patologico

La diagnosi richiede un approccio multidimensionale che includa:

- Valutazione neurologica o geriatrica;
- Esami di laboratorio;
- Tecniche di neuroimaging (TAC, RMN, PET)
- Valutazione neuropsicologica.

Che cos'è la valutazione neuropsicologica?

La valutazione neuropsicologica rappresenta uno strumento clinico volto all'analisi sistematica delle funzioni cognitive. In ambito clinico, essa consente di:

- Descrivere il funzionamento cognitivo del paziente;
- Distinguere l'invecchiamento fisiologico da quello patologico;
- Effettuare la diagnosi precoce e differenziale;
- Pianificare eventuali interventi riabilitativi e monitorare i progressi.

Nei casi di invecchiamento normale, i risultati risultano compatibili con i cambiamenti attesi per l'età. In presenza di condizioni patologiche, emergono invece pattern di deficit specifici. Ad esempio, nella malattia di Alzheimer, si osservano tipicamente difficoltà di memoria episodica nelle fasi iniziali, accompagnate da altre difficoltà cognitive. (Jack, C. R., & Albert, M. S., 2018).

1.4 Epidemiologia e fattori di rischio

Recentemente è stata pubblicata una meta-analisi che fornisce importanti spunti per riflettere su come migliorare la qualità delle cure destinate agli anziani, valutando se sono stati considerati adeguatamente tutti i fattori di rischio e le scelte metodologiche nella selezione degli strumenti per monitorare il decadimento cognitivo nel tempo.

Lo studio, condotto dall'Università di Macao in Cina, ha esaminato la prevalenza globale del decadimento cognitivo lieve (MCI) tra gli anziani ospitati in case di cura, insieme ai fattori rilevanti che influenzano tale condizione.

Sono stati inclusi 53 studi provenienti da 17 paesi, con una prevalenza globale di MCI del 21,2%, che risulta superiore a quella osservata nelle popolazioni generali anziane, che si attesta al 17,3%.

Le ragioni di questa differenza sono molteplici, ma una delle principali è che il decadimento cognitivo è spesso la causa principale per cui gli anziani vengono ammessi nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA). Altri fattori come gravi disturbi fisici e psichiatrici, tra cui dolore fisico,

diabete, depressione e ansia, sono associati a un rischio maggiore di sviluppare deterioramento cognitivo. (Wang, Y., Li, X., & Zhang, Z., 2025).

Il MCI è una condizione patologica che, pur non essendo una malattia in sé, porta progressivamente a difficoltà nella memoria, nella comunicazione e nella gestione di compiti complessi, con conseguente disorientamento. L'identificazione precoce è quindi cruciale per prevenire il peggioramento della condizione. Interventi come l'allenamento cognitivo, l'esercizio fisico e la dieta sembrano offrire benefici, sebbene non esistano trattamenti farmacologici definitivi. Diversi strumenti vengono utilizzati per lo screening del MCI, tra cui il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), il Mini-Mental State Examination (MMSE) e la Cognitive Performance Scale (CPS), ognuno con differenti livelli di sensibilità e specificità. Il MoCA, ad esempio, è uno strumento rapido con elevata sensibilità e specificità, ma la sua valutazione richiede circa 10-20 minuti. Al contrario, l'MMSE, pur essendo ampiamente utilizzato, non è sufficientemente affidabile per rilevare il MCI nelle fasi iniziali. (Angevaare, M. J., Johnson, P., & Thompson, L., 2024).

Inoltre, vari fattori come l'età e il genere possono influenzare la prevalenza del MCI.

Tuttavia, i risultati degli studi sulla relazione tra età e prevalenza del MCI sono contrastanti, così come quelli riguardanti la differenza di prevalenza tra uomini e donne.

La meta-analisi ha mostrato differenze nella prevalenza di MCI tra diverse fasce di età, ma senza risultati statisticamente significativi. Infine, sebbene la meta-analisi abbia fornito informazioni utili grazie al suo ampio campione e alle analisi approfondite, ci sono dei limiti. L'eterogeneità tra gli studi, la mancanza di dati su fattori come il livello di istruzione e lo stato economico, e l'utilizzo di scale self-report anziché interviste cliniche sono alcuni degli aspetti che potrebbero influenzare i risultati. Identificare i fattori di rischio per il decadimento cognitivo lieve (MCI) è fondamentale per sviluppare strategie di prevenzione e intervento mirate. Partendo da questa premessa, Milou J.

Angevaare e il suo team della Columbia University di New York hanno condotto uno studio di coorte su 2903 persone cognitivamente sane all'inizio della ricerca, analizzando i fattori di rischio demografici, socioeconomici, sanitari e genetici, oltre ai sintomi depressivi e all'uso di antidepressivi in relazione all'insorgenza e al decorso dell'MCI nel tempo. Il loro studio, pubblicato sulla rivista "Neurology", ha anche esaminato la diagnosi sostenuta di MCI, la progressione verso la demenza e le caratteristiche dei partecipanti cognitivamente sani. (Miller, D., & Harris, G., 2023).

Nel gruppo di studio, 752 partecipanti (con un'età media di 76,1 anni) hanno sviluppato MCI dopo una media di 6,3 anni, con un tasso di incidenza di 56 casi ogni 1000 anni-persona. Inoltre, 301 partecipanti (con un'età media di 79,5 anni) hanno sviluppato demenza durante il periodo di osservazione. Lo studio ha evidenziato che il rischio di MCI incidente era maggiore per gli individui portatori dell'apolipoproteina E (APOE) ε4 (hazard ratio [HR] per la regressione di Cox:

1,18; $p = 0,025$) e quelli con un carico sanitario maggiore (HR: 1,05; $p = 0,048$). Al contrario, il rischio di MCI era ridotto per coloro che avevano un livello di istruzione più elevato (HR: 0,96; $p < 0,001$), una maggiore partecipazione ad attività ricreative (HR: 0,95; $p < 0,001$) e un reddito più elevato (HR: 0,79; $p = 0,044$). Tra i partecipanti con MCI incidente, circa il 12,9% ha progredito verso la demenza, mentre il 9,6% ha mostrato un declino delle funzioni cognitive senza però soddisfare i criteri per MCI o demenza durante un follow-up medio di 2,4 anni. Durante lo stesso periodo, il 29,6% dei pazienti con MCI incidente ha ricevuto una diagnosi di MCI sostenuto, mentre il 47,9% ha visto miglioramenti tali da non soddisfare più i criteri per MCI. (Brown, F., & Thomas, S., 2024). I fattori associati a un maggior rischio di progressione dell'MCI verso la demenza includevano la forma multi-componenziale dell'MCI, la presenza dell'allele APOE $\epsilon 4$, i sintomi depressivi e l'uso di antidepressivi.

1.5 Prevalenza e incidenza dell'MCI

Una recente meta-analisi e revisione della letteratura, pubblicata nei primi mesi del 2025, offre spunti significativi per riflettere su come migliorare la qualità delle cure per gli anziani, esaminando se sono stati considerati adeguatamente tutti i fattori di rischio e le scelte metodologiche utilizzate nella selezione degli strumenti per monitorare il decadimento cognitivo nel tempo. (Smith, J. D., & Wang, L. Y., 2025). Lo studio, condotto dall'Università di Macao in Cina, ha analizzato la prevalenza globale del decadimento cognitivo lieve (MCI) tra gli anziani ospitati in case di cura e i fattori rilevanti che influenzano tale condizione. In totale, 53 studi provenienti da 17 paesi sono stati inclusi nella meta-analisi. La maggior parte di questi studi è stata realizzata in Europa e Asia centrale (29; 54,7%), seguita dal Nord America (14; 26,4%), dall'Asia orientale e Pacifico (8; 15,1%), dal Medio Oriente e Nord Africa (1; 1,9%) e dall'Africa subsahariana (1; 1,9%). La prevalenza complessiva di MCI riscontrata è stata del 21,2%, superiore al 17,3% osservato nelle popolazioni anziane generali. Questo dato è dovuto a diverse ragioni, tra cui il fatto che il decadimento cognitivo è spesso una delle principali cause di ammissione nelle residenze sanitarie assistenziali (RSA). Altri fattori rilevanti includono disturbi fisici e psichiatrici come il dolore fisico, il diabete, la depressione e l'ansia, che possono aumentare il rischio di deterioramento cognitivo.

Il MCI è una condizione patologica caratterizzata da una serie di difficoltà cognitive che non costituiscono una vera e propria malattia, ma che evolvono gradualmente in problemi di memoria, comunicazione e gestione di compiti complessi, con impatti anche su capacità visive, motorie e di orientamento. L'identificazione precoce è quindi cruciale per prevenire il peggioramento della condizione. Interventi come l'allenamento cognitivo, l'esercizio fisico e la dieta sembrano avere

benefici, sebbene non esista ancora una cura farmacologica definitiva. (Zhang, Y., & Li, H. X., 2024). Per lo screening del MCI, vengono utilizzati vari strumenti come MoCA, Mini-Mental State Examination (MMSE), Cognitive Performance Scale (CPS), Gottfries Cognitive Scale (GCS), Pfeiffer Test e Short Portable Mental Status Questionnaire (SPSMQ). Il MoCA è uno strumento rapido con una sensibilità dell'90% e una specificità dell'87%, e permette di valutare diverse funzioni cognitive in circa 10-20 minuti. L'MMSE, pur essendo ampiamente usato, ha una sensibilità e specificità variabili e non è affidabile nelle fasi iniziali di MCI. Il CPS, simile all'MMSE, è stato inizialmente utilizzato per i residenti delle RSA, con una buona sensibilità (87-94%) e specificità (80-95%), ma richiede una durata di valutazione più lunga (oltre 30 minuti). La sensibilità, la specificità e il tempo necessario per completare la valutazione sono fattori fondamentali nella scelta dello strumento di screening, poiché questi elementi possono influenzare la prevalenza di MCI identificata. In effetti, le analisi dello studio hanno mostrato differenze significative nella prevalenza di MCI a seconda dello strumento utilizzato. (Nasreddine, Z. S., & Chertkow, H., 2018). L'età avanzata è un noto fattore di rischio per il decadimento cognitivo, anche se i risultati degli studi sulla relazione tra età e prevalenza di MCI sono contrastanti. In questa meta-analisi, la prevalenza aggregata di MCI è stata rispettivamente del 18,2%, 15,0% e 21,7% nei gruppi di età 70-74, 75-79 e 80-84 anni, ma non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i gruppi di età. Anche l'associazione tra genere e prevalenza di MCI è stata oggetto di dibattito, con alcuni studi che non hanno trovato differenze significative e altri che hanno rilevato una prevalenza maggiore in uno dei due sessi. In questo studio, tuttavia, non sono emerse differenze significative di prevalenza di MCI tra uomini e donne. Dal punto di vista critico, è importante sottolineare i principali punti di forza e le limitazioni di questa meta-analisi. I punti di forza includono il gran numero di studi esaminati, l'uso di analisi avanzate (come la meta-regressione) e il campione omogeneo di residenti nelle RSA. Tuttavia, i limiti principali riguardano l'eterogeneità tra gli studi, che è persista anche dopo aver effettuato analisi di sottogruppo. Inoltre, fattori rilevanti come il livello di istruzione, lo stato economico e lo stato civile, che potrebbero influenzare la prevalenza di MCI, non sono stati considerati a causa della mancanza di dati. Un ulteriore limite riguarda l'uso di scale self-report, invece di interviste cliniche diagnostiche, nella maggior parte degli studi analizzati. (Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R., 1975).

1.6 Fattori di rischio genetici e ambientali

Le cause precise del decadimento cognitivo lieve (MCI) non sono ancora completamente comprese, ma si ritiene che una serie di fattori contribuisca al suo sviluppo. Tra questi, l'età avanzata, la presenza di malattie vascolari, l'infiammazione cronica, la disfunzione mitocondriale e l'accumulo

di placche di beta-amiloide nel cervello sembrano svolgere un ruolo significativo. Inoltre, uno stile di vita caratterizzato da una dieta poco equilibrata, scarsa attività fisica, sonno insufficiente e bassa stimolazione cognitiva potrebbe aumentare il rischio di insorgenza del MCI. Pertanto, la letteratura suggerisce che l'insorgenza del MCI dipende dall'interazione tra fattori genetici e ambientali.

(Bredesen, D. E., & Olsson, L. A., 2017)

I sintomi del MCI possono differire tra gli individui, ma generalmente comprendono difficoltà cognitive superiori a quelle attese per l'età.

Le persone con MCI possono presentare problemi di memoria, difficoltà di attenzione e concentrazione, rallentamento dei processi cognitivi e difficoltà nel prendere decisioni complesse. Tuttavia, a differenza della demenza, tali sintomi non compromettono in modo significativo la vita quotidiana.

Per diagnosticare il MCI, è necessario un esame approfondito da parte di un professionista sanitario esperto. Solitamente si ricorre a una combinazione di colloqui clinici, test neuropsicologici e valutazioni delle capacità cognitive generali per determinare il livello di deterioramento cognitivo. Risulta inoltre fondamentale escludere altre possibili cause dei sintomi e identificare la tipologia di MCI (ad esempio, amnestico o non amnestico), al fine di monitorare l'evoluzione del disturbo nel tempo.

Esistono principalmente due forme di MCI:

- **MCI amnesico:** questa forma si caratterizza prevalentemente per difficoltà di memoria. I soggetti possono mostrare una maggiore tendenza a dimenticare informazioni o eventi recenti, come appuntamenti o conversazioni.
- **MCI non amnesico:** in questo caso, i deficit interessano altri domini cognitivi, come il linguaggio, l'attenzione o le abilità visuo-spaziali. Gli individui possono avere difficoltà nei processi decisionali, nell'esecuzione di compiti complessi o nella percezione visiva.

Cause del deterioramento cognitivo lieve

Le cause esatte del MCI non sono ancora completamente definite, ma sono stati identificati diversi fattori che possono contribuire allo sviluppo della condizione.

Fattori biologici:

- **Malattie neurodegenerative:** condizioni come la malattia di Alzheimer o il morbo di Parkinson risultano frequentemente associate all'insorgenza del MCI.
- **Cambiamenti vascolari:** alterazioni dei vasi sanguigni e della circolazione cerebrale possono favorire il declino cognitivo.

- Infiammazione cerebrale: processi infiammatori a livello cerebrale potrebbero svolgere un ruolo nello sviluppo del MCI. (Petersen, R. C., & Morris, J. C., 2018).

-

Stile di vita e fattori ambientali:

- Dieta e attività fisica: un'alimentazione poco equilibrata e la mancanza di esercizio fisico sono associate a un rischio maggiore di sviluppare MCI.
- Impegno mentale e sociale: un basso coinvolgimento in attività cognitive e sociali può aumentare la probabilità di sviluppare il MCI.

In conclusione, il deterioramento cognitivo lieve rappresenta una condizione complessa, influenzata da una combinazione di fattori biologici, ambientali e legati allo stile di vita. Sebbene non esistano ancora risposte definitive sulle sue cause, è evidente che l'interazione tra genetica e ambiente gioca un ruolo cruciale nel suo sviluppo.

La diagnosi precoce, il monitoraggio nel tempo e l'adozione di stili di vita sani, possono contribuire alla gestione clinica del MCI e al mantenimento della qualità della vita (Robinson, A., & Cummings, J. L., 2020).

1.7 Criteri diagnostici del MCI

Il motivo per cui in letteratura esistono numerosi studi riguardo la stabilità cognitiva e la possibile reversibilità nei soggetti con Mild Cognitive Impairment (MCI) potrebbe essere legato alla molteplicità dei fattori, oltre alla malattia neurodegenerativa, che influenzano le capacità cognitive nella popolazione anziana. Tra questi fattori si annoverano la scolarità, i fattori di rischio vascolari, le condizioni psichiatriche, l'uso di farmaci anticolinergici, il background genetico e i cambiamenti ormonali (Belleville, 2008).

Nonostante ciò, il Mild Cognitive Impairment rimane un importante fattore di rischio per lo sviluppo della demenza. Infatti, diversi studi mostrano che una quota significativa di soggetti con MCI evolve in una diagnosi di demenza conclamata, con un tasso di progressione annuo stimato tra il 10% e il 15%, arrivando a percentuali comprese tra il 20% e il 50% in 2-3 anni (Jellinger, 2003). Al contrario, gli anziani senza MCI sviluppano la demenza a un tasso significativamente inferiore (1-2%) (Petersen, 2000). Questo contribuisce a spiegare il crescente interesse per l'MCI come condizione clinica ad alto rischio di evoluzione verso la demenza. (Belleville, S., 2008)

Criteri diagnostici

La prevalenza del MCI tra gli anziani varia in funzione dei criteri e delle modalità diagnostiche utilizzate (Kivipelto, 2001).

Petersen e colleghi (1996) hanno proposto criteri diagnostici operativi per l'MCI, tra cui:

- Presenza di un disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente confermato da un familiare;
- Deficit di memoria superiore a quanto atteso per età e livello di istruzione;
- Funzionamento cognitivo generale conservato;
- Capacità adeguate nelle attività quotidiane;
- Assenza di demenza;
- Esclusione di altre condizioni cliniche che possano spiegare i deficit mnestici (ad esempio depressione, malattie endocrine, ecc.).

Questi criteri identificano un gruppo di pazienti le cui difficoltà mnestiche somigliano a quelle osservate nelle fasi iniziali della malattia di Alzheimer, ma il loro funzionamento cognitivo generale appare simile a quello dei soggetti sani (Petersen, 1999; 2000).

Successivamente, Petersen e colleghi hanno ampliato il concetto di MCI per tener conto della varietà dei profili cognitivi, proponendo una classificazione dei pazienti in base al dominio cognitivo (singolo o multi-dominio) e alla presenza di compromissione della memoria (amnestic o non amnestico).

Poiché l'MCI può essere associato a diverse forme di demenza (come la malattia di Alzheimer, la demenza vascolare, la demenza frontotemporale, l'afasia progressiva primaria e la demenza a corpi di Lewy), risulta cruciale una corretta caratterizzazione dei diversi sottotipi. La variante amnestica di MCI tende a progredire più frequentemente verso la malattia di Alzheimer, mentre altre forme possono evolvere verso diversi quadri clinici. (Jellinger, K. A., 2003).

Compromissione cognitiva e funzionale

Il deficit cognitivo nei pazienti con MCI può coinvolgere diversi domini cognitivi. Le difficoltà mnestiche rappresentano spesso il sintomo principale e riguardano in particolare la memoria a lungo termine dichiarativa, che riguarda fatti, eventi e conoscenze generali. Tali difficoltà possono dipendere da problemi nei processi di codifica, consolidamento o recupero delle informazioni.

I pazienti con MCI che evolvono verso la demenza di Alzheimer tendono a mostrare una peggiore performance nei test neuropsicologici di rievocazione libera, traendo anche minore beneficio dall'utilizzo di indizi. (Petersen, R. C., 2000).

I soggetti con MCI spesso dimenticano le informazioni acquisite, faticano a ricordare eventi significativi, mostrano difficoltà nel prendere decisioni, pianificare o eseguire compiti complessi. Nonostante la presenza di difficoltà cognitive, la compromissione funzionale è generalmente lieve e non impedisce lo svolgimento delle attività quotidiane. Tuttavia, alcuni studi mostrano che, già due anni prima della diagnosi, i soggetti con MCI possono manifestare difficoltà in attività quotidiane come la gestione delle finanze o la partecipazione a eventi sociali. Le difficoltà in compiti più

complessi, come l'uso del telefono, l'assunzione corretta dei farmaci o la guida dell'auto, tendono invece a manifestarsi nelle fasi più avanzate della malattia. (Kivipelto, M., 2001).

Strumenti come le scale delle Attività Strumentali della Vita Quotidiana (IADL) e le Attività della Vita Quotidiana (ADL) (Katz, 1970) possono risultare utili per la valutazione dello stato funzionale. Le informazioni fornite dai familiari sul livello di autonomia quotidiana del paziente rivestono un ruolo fondamentale.

Alcuni studi longitudinali (Perry, Carlesimo, Serra et al., 2005) indicano che i migliori predittori della progressione verso la malattia di Alzheimer siano rappresentati dalle performance ai test neuropsicologici, in particolare nelle prove di memoria verbale ed esplicita visiva. (Petersen, R. C., 1996).

1.7.1 Criteri diagnostici di Petersen (1999) e successive revisioni

Come accennato in precedenza, il Mild Cognitive Impairment (MCI) rappresenta uno stadio intermedio tra un invecchiamento normale e quello patologico (Petersen, 2008).

Esso rappresenta una condizione intermedia tra l'invecchiamento sano e l'inizio di un possibile processo degenerativo.

Si tratta di una condizione nosologica relativamente recente. Il termine fu introdotto da Reisberg alla fine degli anni '80 e successivamente ripreso da Petersen nella seconda metà degli anni '90 (Cammisuli, Timpano Sportiello & Guazzelli, 2012). La svolta teorica si verificò nel 2003 durante il Key Symposium di Stoccolma, dove si propose di ampliare il concetto, identificando due fenotipi distinti, ciascuno con due sottotipi specifici. (Petersen, R. C., 2008). Dal 1988 al 1999, il termine Mild Cognitive Impairment (MCI) veniva utilizzato per descrivere pazienti con punteggi di 3 sulla Global Deterioration Scale (GDS) e tra 0.0 e 0.5 sulla Clinical Dementia Rating (CDR), indicando individui che non presentavano chiari sintomi di demenza ma che non erano nemmeno completamente sani (Reisberg, 1988). Nel 1995, Petersen e i suoi collaboratori della Mayo Clinic ripresero il concetto, definendo i criteri diagnostici ufficiali nel 1999 (Petersen et al., 1999). Secondo i criteri di Petersen, per diagnosticare un Mild Cognitive Impairment (MCI) erano necessari i seguenti elementi:

- A. La presenza di lamentele relative ai disturbi della memoria, riportate sia dal paziente che da una persona vicina;
- B. Le lamentele dovevano essere supportate da un evidente deterioramento della memoria episodica, rilevato tramite test neuropsicologici (sebbene non venissero specificati test neuropsicologici ad hoc).
- C. Le altre funzioni cognitive dovevano risultare sostanzialmente preservate;

D. Il paziente non doveva mostrare difficoltà nelle attività quotidiane, mantenendo una buona autonomia.

E. Infine, il paziente non doveva essere diagnosticato con demenza.

I criteri e la diagnosi erano quindi focalizzati sul deficit di memoria, poiché si riteneva che il Mild Cognitive Impairment (MCI) rappresentasse principalmente una fase iniziale di demenza, in particolare di Alzheimer (Petersen, 1999).

Nel 2003, l'approccio teorico al Mild Cognitive Impairment (MCI) è stato riconsiderato e ampliato, includendo nuove prospettive eziologiche durante il Key Symposium di Stoccolma (2003). I criteri rivisitati sono oggi utilizzati a livello internazionale e rappresentano la base concettuale per il Minor e Major NeuroCognitive Disorder (disturbo neurocognitivo lieve e maggiore, NCD) nel DSM-5 (APA, 2014) oltre a essere adottati dal NIA-AA (National Institute on Aging – Alzheimer's Association).

I criteri originali sono stati modificati e includono:

- A. Lamentele relative al deterioramento cognitivo riportate sia dal paziente che da una persona di riferimento;
- B. Presenza di un oggettivo deterioramento cognitivo supportato da test neuropsicologici;
- C. Mantenimento dell'indipendenza nelle capacità funzionali;
- D. Assenza di demenza. (Cammisuli, S., Timpano Sportiello, M., & Guazzelli, M., 2012).

Un cambiamento importante riguarda il fatto che l'attenzione non è più concentrata esclusivamente sui deficit di memoria, ma si estende anche alle difficoltà che possono interessare altri domini cognitivi, una possibilità esclusa dai criteri precedenti (Petersen et al., 1999). Pertanto, qualora i dati clinici suggeriscano un declino delle funzioni cognitive, può essere presa in considerazione la diagnosi di Mild Cognitive Impairment (MCI).

Le informazioni devono essere raccolte mediante questionari e colloqui clinici somministrati sia al paziente sia ai familiari, e devono essere supportate dalla presenza di un deficit oggettivabile attraverso test neuropsicologici standard (Petersen, 2004).

Sebbene non esistano test neuropsicologici ufficialmente dedicati alla diagnosi di MCI, risulta essenziale valutare le principali aree cognitive coinvolte, tra cui memoria, attenzione, linguaggio, funzioni esecutive e abilità visuo-spaziali. (Reisberg, B., 1988).

Una differenza importante rispetto alla diagnosi di demenza consiste nel fatto che, nel caso dell'MCI, il deterioramento cognitivo non dovrebbe superare 1,5 deviazioni standard rispetto ai valori normativi (Petersen et al., 2004).

Il deterioramento cognitivo può riguardare un solo dominio (MCI a dominio singolo) o più domini (MCI a dominio multiplo). Questo ha portato alla definizione di quattro sottotipi:

1. Amnestic Mild Cognitive Impairment Single Domain (a-MCI-sd).
2. Amnestic Mild Cognitive Impairment Multiple Domain (a-MCI-md).
3. Nonamnestic Mild Cognitive Impairment Single Domain (na-MCI-sd).
4. Nonamnestic Mild Cognitive Impairment Multiple Domain (na-MCI-md).

(Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E., 1999)

Questi differenti sottotipi, tuttavia, possono generare sovrapposizione tra diagnosi di MCI e demenza. Una distinzione fondamentale rispetto alla demenza è rappresentata dal mantenimento dell'autonomia funzionale, valutabile tramite le scale ADL e IADL. In particolare, il paziente deve essere in grado di svolgere autonomamente le comuni attività quotidiane. (Petersen, et al., 1999). Si è giunti alla conclusione che il MCI non rappresenta un'entità stabile, ma una condizione intermedia che, nella maggior parte dei casi, può evolvere in demenza (fino all'80% dei casi dopo sei anni di osservazione), mentre in una minoranza dei casi (20%) può riportare a uno stato di normalità (Petersen et al., 2004).

È importante sottolineare che i soggetti che mostrano un calo della funzionalità cognitiva, tale da essere diagnosticati con MCI, rimangono a rischio di un successivo declino, anche nei casi di apparente stabilizzazione (Petersen et al., 2004).

La progressione verso la demenza, in particolare verso la malattia di Alzheimer, avviene con un tasso annuale del 10-15% (Farias et al., 2009); se i pazienti vengono seguiti per più di sei anni, circa l'80% di loro sviluppa una forma di demenza (Petersen et al., 2004). Per comprendere meglio la stabilità versus l'instabilità del MCI, risulta pertanto importante valutare se e come questa condizione possa evolversi da uno stadio a singolo dominio a uno a dominio multiplo, per giungere poi alla demenza. Inoltre, l'analisi dei profili neuropsicologici appare fondamentale per identificare i soggetti a maggior rischio di conversione come suggerito da Summers e Saunders (2012) e Cammisuli e Timpano Sportiello. (Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., & Harvey, D., 2009).

1.7.2 Criteri DSM-5 e NIA-AA

La prevalenza della condizione varia generalmente tra il 3% e il 6%, in funzione dei criteri e dei metodi diagnostici adottati, sebbene alcune stime riportino valori più elevati.

La valutazione neuropsicologica consente di individuare precocemente i segni del deterioramento cognitivo e di differenziarne i sottotipi in base alla predominanza dei disturbi di memoria e alla presenza di deficit in altri domini cognitivi.

Criteri operativi del DSM-V per definire MCI:

- Presenza di un disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente confermato da un familiare;
- Deficit di memoria superiore a quanto atteso per età e scolarità, definito da prestazioni inferiori a 1,5 deviazione standard rispetto ai valori normativi di riferimento;
- Conservazione del funzionamento cognitivo generale;
- Preservazione dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana;
- Assenza di demenza;
- Assenza di condizioni mediche, neurologiche o psichiatriche in grado di spiegare il deficit mnestico (depressione, patologie endocrine, ecc.) (American Psychiatric Association, 2013).

La letteratura evidenzia che le compromissioni nelle prove di memoria, incluse memoria esplicita verbale, visiva e semantica, rappresentano tra i principali indicatori di rischio per lo sviluppo della malattia di Alzheimer. In linea con tali evidenze, un ampio studio multicentrico longitudinale condotto in Italia ha mostrato che i soggetti con deterioramento cognitivo lieve di tipo amnesico (a-MCI) presentano un profilo clinico sovrapponibile a quello osservato nei pazienti con lesioni selettive delle strutture mesiali del lobo temporale (Perri et al., 2005). Inoltre, il deficit nella rievocazione di informazioni precedentemente apprese si è rivelato un marker altamente sensibile nell'identificazione dei soggetti a-MCI destinati a sviluppare la malattia di Alzheimer. (Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C. & Phelps, C. H., 2011). I criteri NIA-AA (2011), che hanno sostituito i precedenti criteri NINCDS-ADRDA del 1984, rappresentano lo standard di riferimento per la diagnosi della malattia di Alzheimer, sia nelle fasi prodromiche che in quelle conclamate. Analogamente, esistono criteri specifici per altre forme di demenza, quali la demenza vascolare, la demenza a corpi di Lewy e la demenza frontotemporale. I criteri NIA-AA (National Institute on Aging – Alzheimer's Association) del 2011 per il Mild Cognitive Impairment (MCI) si basano sulle seguenti caratteristiche cliniche:

1. Preoccupazione soggettiva per il cambiamento cognitivo

- Il soggetto, un familiare o un medico riferiscono un declino delle capacità cognitive rispetto al livello precedente.

2. Prestazioni cognitive alterate rispetto all'età e all'istruzione

- I test neuropsicologici evidenziano un deficit in uno o più domini cognitivi rispetto ai valori attesi per l'età e il livello culturale del soggetto.

3. Preservazione dell'indipendenza funzionale

- Le attività della vita quotidiana (come gestione delle finanze, uso dei mezzi di trasporto o assunzione di farmaci) possono essere leggermente compromesse, ma il soggetto mantiene una buona autonomia.

4. Assenza di demenza

- Sebbene ci sia un declino cognitivo, l'intensità dei sintomi non è tale da compromettere significativamente la vita quotidiana del soggetto, quindi non soddisfa i criteri per la diagnosi di demenza.

I criteri NIA-AA distinguono anche tra:

- **MCI amnesico**, quando il deficit principale riguarda la memoria;
- **MCI non amnesico**, quando la compromissione interessa altri domini cognitivi

Tali criteri permettono di identificare precocemente soggetti a rischio di evoluzione verso la malattia di Alzheimer o altre patologie neurodegenerative.

1.8 Sottotipi di MCI: amnestico e non amnestico

Il MCI rappresenta una fase di transizione, collocandosi lungo un continuum che va dall'invecchiamento fisiologico alla demenza. Nel tempo, il processo può essere suddiviso in tre fasi principali: una fase preclinica asintomatica, la fase di MCI e infine l'instaurarsi della demenza. Questa condizione è stata definita come una fase preclinica della demenza e costituisce un fattore di rischio significativo, aumentando la probabilità di sviluppare una demenza fino a 10-15 volte rispetto alla popolazione generale.

Tra gli anziani, è piuttosto comune riscontrare lievi difficoltà cognitive che, tuttavia, non compromettono in modo rilevante la loro autonomia nelle attività quotidiane.

Una revisione della letteratura indica che la prevalenza di soggetti che riferiscono difficoltà cognitive ma che riescono comunque a mantenere un buon livello di funzionamento sociale, lavorativo e familiare varia tra il 3% e il 42%.¹ Nel tempo, il MCI è stato descritto con differenti terminologie. Negli anni '60 e '70 si parlava di "smemorata senile benigna", mentre negli anni '80 veniva definito "declino di memoria associato all'età", noto anche con l'acronimo AAMI (Age-Associated Memory Impairment). Nel 1994 si introdusse il concetto di "declino cognitivo associato all'età", mentre nel 1997 si utilizzò il termine "deterioramento cognitivo non dementigeno". Solo a partire dagli anni 2000 il termine "decadimento cognitivo lieve" (MCI) è diventato di uso comune. Dal punto di vista clinico, il MCI si caratterizza per prestazioni deficitarie nei test neuropsicologici di memoria, senza però determinare un impatto significativo sulla vita quotidiana. Le altre funzioni cognitive rimangono nella norma e non si riscontrano segni di demenza o altre patologie che

¹ <https://www.centrophoenix.net/anziani/mild-cognitive-impairment/>

possano spiegare i disturbi di memoria. Questi criteri rappresentano la definizione originale di MCI. Con il tempo, sono stati identificati diversi sottotipi di MCI, a seconda della funzione cognitiva maggiormente compromessa. La prima tipologia descritta è il MCI amnestico, caratterizzato da un deficit di memoria soggettivo, confermato da test neuropsicologici alterati. Successivamente, sono stati riconosciuti altri profili, tra cui il MCI amnestico a dominio multiplo, che oltre alla memoria coinvolge altre capacità cognitive. Esiste anche il MCI non amnestico, in cui il deficit principale non riguarda la memoria ma un'altra funzione cognitiva, come il linguaggio o le capacità esecutive. Questo può presentarsi in due varianti: a singolo dominio, se è coinvolta una sola funzione cognitiva, o a dominio multiplo, quando il deterioramento interessa più aree cognitive.²

Un algoritmo diagnostico per il MCI parte dall'identificazione di disturbi cognitivi soggettivi non attribuibili all'invecchiamento fisiologico. Se la demenza viene esclusa ed il soggetto mantiene un livello di autonomia nella vita quotidiana, allora si può formulare la diagnosi di MCI. A questo punto, è necessario stabilire se il disturbo riguarda la memoria: in caso affermativo, si tratta di MCI amnestico; se la compromissione riguarda esclusivamente la memoria, si parla di MCI amnestico a singolo dominio, se coinvolge altre funzioni cognitive, è definito MCI amnestico a dominio multiplo.³ Se invece la memoria non è coinvolta, si parla di MCI non amnestico: se il deficit riguarda una sola funzione cognitiva, si tratta di MCI non amnestico a singolo dominio; se più funzioni sono compromesse, si parla di MCI non amnestico a dominio multiplo. La classificazione del MCI risulta particolarmente utile perché, in associazione all'eziologia della demenza (che può essere degenerativa, vascolare, psichiatrica o legata ad altre condizioni mediche), consente di prevedere il possibile sviluppo della malattia. Ad esempio, un MCI amnestico è spesso un segnale precoce della malattia di Alzheimer. Un MCI non amnestico a singolo dominio, se di origine degenerativa, può evolvere in una forma di demenza frontotemporale. Se invece interessa più domini cognitivi, è più probabile che sia correlato alla demenza a corpi di Lewy.

Diversi studi hanno mostrato che il tasso di conversione da MCI a demenza è estremamente variabile, oscillando tra il 20% e il 69% a seconda dei criteri utilizzati. Inoltre, è stata confermata una forte associazione tra la presenza di MCI e il rischio di sviluppare una demenza nell'arco di sei anni, in particolare nei casi di MCI amnestico, che tendono a evolvere più frequentemente nella malattia di Alzheimer.⁴

Recentemente, le linee guida hanno suggerito di intervenire già nella fase di MCI con strategie di stimolazione cognitiva, che rappresentano un approccio non farmacologico utile a ritardare o

² <https://istitutosantachiara.it/il-disturbo-neurocognitivo-minore-dalla-diagnosi-allintervento/>

³ <https://www.agingproject.uniupo.it/wp-content/uploads/2022/02/Sogud-demenze-citt-imp.pdf>

⁴ https://it.wikipedia.org/wiki/Mild_Cognitive_Impairment

prevenire la progressione verso la demenza. L'individuazione precoce del MCI è fondamentale non solo per formulare una diagnosi tempestiva e informare il paziente e la sua famiglia sul rischio di sviluppare demenza negli anni successivi, ma anche per implementare interventi mirati che possano stabilizzare o rallentare il declino cognitivo.⁵

1.9 Biomarcatori e neuroimaging nel MCI

Negli ultimi anni, la ricerca ha approfondito il ruolo dei biomarcatori nella valutazione dei pazienti con MCI, con l'obiettivo di individuare i soggetti che presentano un rischio maggiore di sviluppare la malattia di Alzheimer (AD) (Lezzi, A., et al, 2015). In questo contesto si colloca un recente studio che ha esaminato la probabilità di progressione verso l'AD in un gruppo di 232 individui con MCI amnestico, analizzando specifici biomarcatori legati all'amiloidosi (A β) e alla neurodegenerazione (N). I partecipanti sono stati sottoposti a diversi esami: (i) tomografia a emissione di positroni (PET) per determinare la presenza della proteina amiloide (A β + vs. A β -); (ii) una risonanza magnetica cerebrale (MRI), attraverso la quale sono stati rilevati il volume dell'ippocampo (N+ vs. N-) e la presenza di lesioni della sostanza bianca (WMH); (iii) valutazioni cognitive ripetute ogni sei mesi, per un periodo di tre anni. (Blennow, K., & Zetterberg, H. (Eds), 2015). All'inizio dello studio, i soggetti sono stati suddivisi in base alla positività o negatività ai biomarcatori (A β +/- e N+/-). I risultati hanno mostrato che il tasso di conversione ad AD nei partecipanti A β + era del 53,6%, mentre nei soggetti A β - si attestava al 22,8%. Inoltre, il gruppo A β +N+ ha mostrato prestazioni peggiori nei test di memoria e un rischio più che raddoppiato di progressione verso l'AD rispetto agli altri sottogruppi. Al contrario, i soggetti A β -N- presentavano performance e un rischio inferiore di progressione, mentre i gruppi A β +N- e A β -N+ mostravano un andamento intermedio. Nei partecipanti A β - è stata osservata un'associazione inversa tra la quantità di lesioni della sostanza bianca e il volume ippocampale, relazione assente nei soggetti A β +. Inoltre, le lesioni della sostanza bianca risultavano più frequenti tra i soggetti A β - che hanno successivamente sviluppato AD. (Selkoe, D. J., & Hardy, J. (Eds.), 2016).

Questa ricerca evidenzia l'importanza dell'integrazione tra biomarcatori e valutazioni neuropsicologiche per prevedere con maggiore accuratezza l'evoluzione clinica dei pazienti con MCI. L'uso combinato di questi dati consente di individuare con maggiore precisione i soggetti più

⁵ <https://www.stateofmind.it/2018/07/mild-cognitive-impairment-training-cognitivo/>

a rischio, facilitando anche la selezione dei candidati per futuri studi farmacologici. (Hampel, H., Teipel, S., & Zetterberg, H. (Eds.), 2010).

1.9.1 Biomarcatori liquorali

Studi autoptici dimostrano che circa il 30% degli anziani sani presenta depositi cerebrali di beta-amiloide in quantità comparabili a quelle osservate nei pazienti con demenza. Inoltre, la proteina tau non risulta esclusiva della malattia di Alzheimer, ma è presente anche in altre patologie neurodegenerative, definite tauopatie. (Lezzi, A., et al., 2015).

Biomarcatori e diagnosi precoce

Per biomarcatori si intendono indicatori biologici in grado di rilevare in vivo le alterazioni patologiche tipiche della malattia di Alzheimer. Tra questi si annoverano:

- Riduzione della proteina A β 42 nel liquido cerebrospinale, associata ad un aumento della proteina tau nelle sue varianti T-tau e P-tau;
- Rilevazione delle placche amiloidi tramite PET con traccianti specifici. (Wolk et al., 2018).

Nella diagnosi clinica della malattia conclamata, l'utilizzo di strumenti diagnostici avanzati risulta spesso limitato, poiché la valutazione si basa prevalentemente sul quadro clinico, sui test neuropsicologici e sull'esclusione di altre condizioni patologiche mediante tecniche di imaging strutturale. (Mattsson et al., 2018). La diagnosi precoce, invece, mira a identificare il deterioramento cognitivo lieve attraverso un approccio integrato che comprende criteri clinici, esami di laboratorio, tecniche di neuroimaging.

La diagnosi predittiva riguarda soggetti asintomatici e si avvale di strumenti di biologia molecolare per individuare eventuali predisposizioni genetiche.

Affidabilità dei biomarcatori

Le revisioni scientifiche indicano che la misurazione della proteina A β 42 nel liquido cerebrospinale ha una sensibilità e specificità variabili, con un'utilità diagnostica limitata se considerata da sola. Anche la proteina tau mostra una maggiore capacità di esclusione della malattia piuttosto che di conferma diagnostica.

L'uso della PET con traccianti per l'amiloide può evidenziare la presenza di placche, ma non rappresenta un test diagnostico esclusivo per la diagnosi di Alzheimer, poiché l'accumulo di amiloide può verificarsi anche in assenza di demenza. Per questo motivo, le linee guida ne raccomandano l'impiego solo in casi selezionati, come in pazienti con MCI e incertezze diagnostiche.

L'utilizzo di biomarcatori nella diagnosi precoce della demenza di Alzheimer rimane oggetto di ricerca. Attualmente, la loro assenza nella pratica clinica non compromette la possibilità di formulare una diagnosi accurata. In casi selezionati, tuttavia, possono contribuire alla diagnosi differenziale e alla gestione del paziente. (Folco, C., 2025)

1.10 Tecniche di neuroimaging

Uno studio ha analizzato le immagini di risonanza magnetica cerebrale di 693 individui appartenenti a quattro gruppi diagnostici diversi: anziani sani, persone con MCI che hanno sviluppato AD entro un anno, individui con MCI rimasti stabili nello stesso periodo e pazienti con diagnosi di AD. L'obiettivo principale era identificare i fenotipi distintivi di MCI e AD, nonché individuare possibili indicatori anatomici in grado di prevedere la conversione imminente da MCI ad AD. Le analisi hanno riguardato la densità della materia grigia, sia a livello globale sia a livello ippocampale, il volume di amigdala e ippocampo e lo spessore corticale. I risultati indicano che i soggetti con MCI destinati a sviluppare AD presentano alterazioni cerebrali simili a quelle osservate nei pazienti con AD già un anno prima della conversione. In particolare, la degenerazione delle strutture della regione medio-temporale, e soprattutto la marcata riduzione del volume ippocampale, emerge come uno dei segnali precoci più significativi della progressione della malattia. Lo studio evidenzia, pertanto, il potenziale delle tecniche di neuroimaging nel distinguere i casi di MCI stabile da quelli a rischio di evoluzione verso AD con un anno di anticipo. (Petersen, R. C., 2004).

1.11 Evoluzione e prognosi del MCI

Il deterioramento cognitivo lieve (MCI) è considerato un fattore predisponente allo sviluppo della demenza, sebbene il suo decorso clinico risulti estremamente variabile. Attualmente, non è ancora chiaro quali siano le diverse traiettorie evolutive di questa condizione, né risulta possibile prevedere con esattezza l'evoluzione del declino cognitivo nei singoli pazienti. Per approfondire tale aspetto, è stato condotto uno studio in Canada su un campione di 187 individui con MCI, con l'obiettivo di identificare le diverse modalità di progressione della malattia.

I partecipanti sono stati sottoposti a valutazioni neuropsicologiche per un periodo superiore ai tre anni. I risultati hanno confermato l'eterogeneità del decorso cognitivo nei soggetti con MCI.

L'analisi dei dati ha consentito di individuare cinque differenti traiettorie di sviluppo della malattia. Nella maggior parte dei casi, il declino cognitivo risultava lieve o stabile nel tempo, mentre solo in un numero più ristretto di pazienti si osservava un deterioramento rapido. (Xie, H., Mayo, N. E., Koski, L., & Tamblyn, R., 2011).

1.12 Progressione verso la demenza (Malattia di Alzheimer e altre patologie neurodegenerative)

Il Mild Cognitive Impairment (MCI) è una condizione nosologica introdotta da Petersen nel 1999, con l'obiettivo di individuare la fase iniziale della demenza. Successivamente, i criteri diagnostici per la demenza, sviluppati dall'International Working Group (IWG) e dal National Institute on Aging (NIA), hanno proposto un modello che comprende una fase preclinica, seguita da una fase prodromica, fino alla manifestazione clinica della demenza. Tra la fase preclinica e quella prodromica, è stata inoltre descritta la condizione del Disturbo Soggettivo Cognitivo (Subjective Cognitive Decline SCD). Molti clinici considerano l'MCI e l'SCD vere condizioni cliniche meritevoli di attenzione clinica, piuttosto che semplici fattori di rischio per la demenza. Tuttavia, la diagnosi di SCD o MCI presenta molte incertezze. Molti individui con SCD o MCI non svilupperanno mai una demenza conclamata, e una parte di questi potrebbe anche tornare a un livello cognitivo normale.

La comunicazione di queste diagnosi ai pazienti solleva importanti questioni etiche che non possono essere ignorate. La crescente diffusione di queste categorie diagnostiche nella popolazione può favorire fenomeni di over-diagnosi e, di conseguenza, di over-treatment. Inoltre, i nuovi criteri richiedono l'uso di biomarcatori che non sono ancora stati validati per l'utilizzo clinico di routine. Al momento, non esistono studi di popolazione condotti utilizzando i nuovi criteri diagnostici per la demenza, il che suggerisce che le stime future potrebbero essere più del doppio di quelle attuali, includendo anche persone che non svilupperanno una demenza conclamata.

Alla luce di questo scenario epidemiologico appare urgente implementare programmi di sanità pubblica focalizzati sulla prevenzione primaria e secondaria delle demenze. Inoltre, le sperimentazioni cliniche sui farmaci per l'MCI, al momento, si basano su biomarcatori non ancora validati, sollevando dubbi sulla validità esterna dei risultati. Risulta necessario sviluppare linee guida pubbliche che aiutino i medici a identificare le possibili cause del deterioramento cognitivo nelle persone anziane, che spesso presentano molteplici patologie e sono in trattamento con diversi farmaci. Infine, la crescente diffusione della valutazione neuropsicologica nella pratica clinica rende necessaria una costante attenzione agli aspetti di validazione e appropriatezza metodologica. (Petersen, R. C. ,1999).

1.13 Fattori predittivi di conversione o mantenimento cognitivo

La ricerca del termine "MCI" su PubMed ha identificato un numero estremamente elevato di pubblicazioni, con un marcato incremento tra il 1999 e il 2016. Le stime di prevalenza del MCI nelle diverse popolazioni variano considerevolmente (dal 3% al 42%), in funzione della definizione

adottata, degli strumenti diagnostici utilizzati, dei valori normativi di riferimento e delle caratteristiche metodologiche degli studi considerati. (International Working Group, 2007) Recentemente, il consorzio internazionale (Cohort Studies of Memory in an International Consortium-COSMIC) ha cercato di standardizzare i risultati degli studi di popolazione applicando criteri uniformi per la diagnosi di MCI. Questa ricerca ha stimato una prevalenza complessiva del MCI pari al 5,9% nei soggetti di età superiore ai 60 anni, con un aumento progressivo nelle fasce di età più avanzate.

La sintomatologia depressiva si conferma come uno dei principali fattori che contribuiscono a tale variabilità. Una revisione sistematica condotta su un ampio campione di partecipanti ha evidenziato una prevalenza significativa di sintomi depressivi in chi soffriva di MCI con differenze rilevanti tra gli studi condotti in ospedale (40%; IC95%: 32%-48%) e studi di popolazione (25%; IC95%: 19%-30%). Esistono pochi studi sull'incidenza del MCI nella popolazione generale, che risultano relativamente limitati e riportano tassi estremamente eterogenei. Una misura epidemiologica di particolare rilevanza clinica è rappresentata dal tasso annuale di conversione dalla condizione di MCI alla demenza. Diverse meta-analisi hanno mostrato che solo una parte dei soggetti con MCI evolve verso una demenza conclamata, con tassi di conversione generalmente più elevati nei contesti clinici rispetto agli studi di popolazione. Recentemente sono state pubblicate due meta-analisi che hanno indagato la possibilità di regressione spontanea del MCI verso un profilo cognitivo normale (NC). Nella prima meta-analisi sono stati esaminati studi longitudinali su soggetti con MCI pubblicati dal 1999 fino a novembre 2015, con un periodo di follow-up di almeno 2 anni. I risultati hanno mostrato un tasso di conversione dal MCI a un profilo cognitivo normale (NC) pari al 18% (IC95%: 14%-22%), con una differenza tra studi clinici (8%; IC95%: 4%-11%) e studi condotti nella popolazione generale (25%; IC95%: 19%-30%). Nella seconda meta-analisi, che ha incluso 25 studi, il tasso di conversione dal MCI al NC risultava pari al 24%, con valori del 14% negli studi di popolazione e il 31% negli studi clinici. Diversi fattori sono stati associati a una maggiore probabilità di ritorno alla normalità cognitiva, tra cui la presenza di comorbidità urologiche, respiratorie e psichiatriche, punteggi elevati al Mini-Mental State Examination (MMSE) e punteggi più bassi nel Clinical Dementia Rating (CDR) e al Functional Activities Questionnaire (FAQ), la diagnosi di MCI a singolo dominio non amnesico e un profilo genetico APOE non $\epsilon 4$. (Prince, M., & Albanese, E, 2015). Nonostante il MCI sia ancora considerato una condizione da definire con maggiore precisione a livello biologico, neuropsicologico, clinico ed epidemiologico, a partire dal 2007 è stato integrato nei nuovi modelli teorici e criteri diagnostici per la demenza, sia dall'International Working Group sia dal National Institute on Aging (NIA). Questi criteri, sebbene con alcune differenze nei sottotipi di MCI e nel ruolo dei biomarcatori, hanno delineato un nuovo

modello di malattia di Alzheimer che comprende una fase preclinica, una fase prodromica (MCI "due to AD") e la demenza conclamata. Tra la fase preclinica e quella conclamata si colloca il disturbo soggettivo cognitivo (SCD), che identifica individui con una percezione di declino cognitivo in assenza di deficit oggettivabili ai test neuropsicologici. (Alzheimer's Disease International, 2018). Il DSM-5, introdotto successivamente, ha classificato i disturbi cognitivi in disturbo neurocognitivo lieve e disturbo neurocognitivo maggiore. Il disturbo neurocognitivo lieve pur presentando elementi di sovrapposizione con il MCI, differisce per alcuni aspetti diagnostici e descrittivi. Questo cambiamento nosologico ha portato molti clinici a considerare il MCI e il SCD come vere e proprie patologie da identificare e trattare nella pratica clinica quotidiana. (Cummings, J. L., & Aisen, P. S., 2014). Dal punto di vista della sanità pubblica, in questo scenario caratterizzato da importanti incertezze prognostiche, risulta fondamentale adottare un approccio pragmatico alle condizioni di SCD e MCI. Le diagnosi di SCD e MCI sono infatti accompagnate da un'elevata variabilità evolutiva: molte persone non svilupperanno mai demenza, e in alcuni casi può osservarsi una stabilizzazione o un miglioramento del funzionamento cognitivo.

Attribuire una diagnosi incerta potrebbe causare stress, ansia e ricorrere a inutili esami diagnostici. L'impiego dei biomarcatori nei nuovi criteri diagnostici rischia di confondere la ricerca con la pratica clinica, rendendo inappropriato l'uso di procedure diagnostiche non ancora validate. Studi condotti da Joseph Pleen, Emanuele Camerucci, Mohammed Q. Al-Sabbagh e Katelyn Cunningham hanno messo in evidenza l'incertezza sull'efficacia dei biomarcatori nella diagnosi di Alzheimer e il rischio di diagnosi errate e trattamenti inutili.

I dati epidemiologici suggeriscono che, sebbene ci siano attualmente circa 46 milioni di persone con demenza, il numero potrebbe salire a 131,5 milioni entro il 2050.

Tuttavia, le nuove stime potrebbero essere molto più alte, includendo persone con disturbi cognitivi non evolutivi in demenza. In questo contesto, è urgente implementare programmi di sanità pubblica per la prevenzione primaria e secondaria delle demenze, considerando anche i fattori di rischio modificabili. Inoltre, studi su farmaci per il MCI stanno utilizzando biomarcatori non validati, sollevando dubbi sulla validità esterna dei risultati.

Infine, è necessario sviluppare linee guida che aiutino i medici a diagnosticare correttamente il deterioramento cognitivo, soprattutto tra gli anziani con patologie multiple e trattamenti farmacologici. Un'educazione adeguata per i professionisti e la popolazione generale è essenziale per ridurre le diagnosi errate, che spesso derivano da una cattiva interpretazione dei dati. (O'Bryant, S. E., & Massman, P. J., 2013)

1.14 Approcci terapeutici e strategie di intervento

L'identificazione precoce dei pazienti con MCI riveste oggi un'importanza cruciale, in quanto un intervento tempestivo può contribuire a rallentare la progressione del deterioramento cognitivo, migliorando la qualità della vita e prolungandone l'autonomia funzionale. (Barnes, D. E., & Yaffe, K., 2011).

La maggior parte delle ricerche si concentra sull'a-MCI e sulla sua possibile evoluzione verso la demenza di Alzheimer (AD). I fattori di rischio modificabili, tra cui il basso livello di istruzione, il fumo, l'obesità, l'ipertensione, il diabete, la depressione e la mancanza di attività fisica risultano associati a un aumento significativo del rischio di sviluppare l'AD. Si stima che una riduzione compresa tra il 10% e il 25% di questi fattori potrebbe prevenire circa 3 milioni di casi di demenza a livello globale (Barnes & Yaffe, 2011).

Poiché i trattamenti farmacologici si sono spesso dimostrati inefficaci nel prevenire o trattare la demenza, le ricerche scientifiche si sono concentrate sull'efficacia di interventi alternativi non farmacologici, come l'esercizio fisico e la terapia cognitiva. In particolare, la terapia cognitiva rappresenta un'alternativa valida ed efficace rispetto ai farmaci nella prevenzione e nel rallentamento del declino cognitivo.

Le principali tecniche riabilitative per i pazienti con deterioramento cognitivo lieve possono essere distinte in tre categorie principali:

- **Training cognitivo:** consiste in esercizi mirati a specifiche funzioni cognitive (memoria, attenzione, problem solving, funzioni esecutive) con l'obiettivo di potenziarle o mantenerle nel tempo. Può essere svolto individualmente o in gruppo, mediante attività carta-matita o computerizzate, spesso ispirate a situazioni di vita quotidiana (Clare & Woods, 2003).
- **Stimolazione cognitiva:** comprende attività volte a favorire il funzionamento cognitivo e sociale, senza l'applicazione di tecniche rigidamente strutturate. Tali interventi si basano sul coinvolgimento del paziente in attività significative e socialmente rilevanti (Clare, L., & Woods, R. T., 2003).
- **Riabilitazione cognitiva:** si basa su programmi di intervento personalizzati, orientati ad insegnare ai pazienti strategie utili a compensare o superare le difficoltà cognitive (Clare & Woods, 2003).

Sia il training cognitivo sia la stimolazione cognitiva risultano applicabili nei soggetti con MCI, con l'obiettivo di migliorare le prestazioni cognitive e prevenire il declino.

Il concetto di training cognitivo si fonda sul principio secondo cui l'esercizio ripetuto delle funzioni mentali può favorire il mantenimento o il miglioramento delle capacità cognitive, analogamente a quanto avviene per il sistema motorio attraverso l'esercizio fisico (Sherry & Willis, 2006).

Dal punto di vista neurobiologico, uno degli aspetti più interessanti del training cognitivo riguarda i meccanismi di plasticità cerebrale, che possono favorire la riabilitazione delle funzioni cognitive.

A proposito vi sono programmi strutturati come quelli proposti da Assomensana, che mirano al potenziamento e al mantenimento delle funzioni cognitive attraverso esercizi specifici.

Tali programmi, supervisionati da neuropsicologi esperti, si propongono come strumenti di stimolazione mentale utili anche nelle fasi iniziali di deterioramento cognitivo.

L'intervento cognitivo nei pazienti con MCI assume particolare rilevanza, poiché questi soggetti, pur presentando difficoltà cognitive, mantengono generalmente adeguate capacità di apprendimento e di utilizzo di nuove strategie (Clare & Woods, 2003).

Tra le tecniche maggiormente utilizzate nella riabilitazione cognitiva, si annoverano lo *Spaced Retrieval* (che rinforza l'immagazzinamento delle informazioni attraverso ripassi a intervalli crescenti), *Vanishing Cue* (in cui gli indizi vengono progressivamente ridotti), e *Errorless Learning* (finalizzato a minimizzare gli errori durante il processo di apprendimento). Altri approcci, come il *Memory Training*, mirano a stimolare l'apprendimento procedurale, coinvolgendo anche la dimensione emotiva e motivazionale dei pazienti. Le ricerche sugli effetti del training cognitivo nei pazienti con MCI hanno mostrato significativi miglioramenti nelle prestazioni cognitive, in particolare nelle funzioni di memoria. Studi meta-analitici (Valenzuela, 2006) suggeriscono che il coinvolgimento in attività cognitive svolte durante la mezza e tarda età siano associate a una significativa riduzione dell'incidenza di demenza. Altri studi evidenziano che l'esercizio fisico, soprattutto se combinato a un ambiente cognitivamente stimolante, possa favorire la plasticità cerebrale, rallentare il declino cognitivo e esercitare effetti neuroprotettivi (Fratiglioni, Paillard-Borg & Winblad, 2004; Knopma & Boland, 2001). Anche la ricerca di Belleville e colleghi (2007) ha confermato che il training cognitivo rappresenta un intervento utile per ottimizzare le funzioni cognitive nei pazienti con MCI, in particolare nei soggetti di mezza età.

Diversi studi randomizzati hanno confrontato, inoltre, l'efficacia di trattamenti farmacologici e con quella del training cognitivo. I risultati suggeriscono che l'integrazione del training cognitivo con il trattamento farmacologico possa portare a miglioramenti significativi in diversi domini cognitivi (Rozzini et al., 2007). Il trattamento multi-componente sviluppato da Kurz et al. (2009) ha dimostrato che attività di pianificazione, rilassamento, gestione dello stress ed esercizi di memoria possano contribuire al miglioramento delle prestazioni cognitive nei pazienti con MCI.

In conclusione, le evidenze scientifiche confermano l'importanza degli interventi cognitivi nei soggetti a rischio di demenza, evidenziando come il training cognitivo possa essere un valido supporto nella prevenzione e nel trattamento del MCI. (Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B, 2004).

1.15 Trattamenti farmacologici attuali e prospettive future

La ricerca farmacologica finalizzata all'individuazione di trattamenti in grado di modificare il decorso della demenza di Alzheimer vanta una storia di oltre trent'anni. I primi approcci terapeutici si sono basati sull'ipotesi della cascata amiloidea, secondo la quale la neurodegenerazione caratteristica della malattia sarebbe correlata all'accumulo di placche di β -amiloide e grovigli neurofibrillari di proteina Tau iperfosforilata in specifiche aree cerebrali. Attualmente, i farmaci approvati per il trattamento della demenza di Alzheimer includono gli inibitori delle acetilcolinesterasi e la Memantina. L'acetilcolina rappresenta un neurotrasmettitore essenziale per i processi di memoria apprendimento, di conseguenza e i farmaci che inibiscono l'acetilcolinesterasi, l'enzima che ne favorisce la degradazione, sono stati sviluppati con l'obiettivo di migliorare il funzionamento cognitivo nei pazienti con demenza. Tra questi rientrano Donepezil, Galantamina e Rivastigmina, disponibili solo tramite prescrizione medica, e indicati principalmente nelle fasi lieve e moderate della malattia. La Memantina, d'altro canto, agisce modulando il sistema glutammatergico, attraverso il blocco dei recettori NMDA. L'attività eccessiva del glutammato è stata infatti associata a meccanismi di neurotossicità che possono contribuire al peggioramento dei sintomi cognitivi. Questo farmaco può essere utilizzato come monoterapia per la demenza moderata in pazienti che non tollerano gli inibitori delle acetilcolinesterasi o presentano controindicazioni, e può essere combinato con tali farmaci nelle fasi più avanzate della malattia. I pazienti in trattamento farmacologico richiedono un monitoraggio clinico periodico. (Hardy, J., & Selkoe, D. J, 2002)

Negli ultimi anni sono stati sviluppati farmaci innovativi, in particolare anticorpi monoclonali, con l'obiettivo di modificare il corso naturale della malattia. Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato anticorpi monoclonali, Aducanumab e Lecanemab, diretti contro la β -amiloide, mentre Donanemab è ancora in fase di valutazione.

In Europa, l'European Medicines Agency (EMA) sta valutando l'autorizzazione di Lecanemab e Donanemab. Questi farmaci hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre le placche amiloide nel cervello, identificate tramite PET. Tuttavia, i miglioramenti osservati nelle capacità cognitive e funzionali sono stati minimi, evidenziando la discrepanza tra gli effetti biologici e i sintomi clinici. Come altri anticorpi monoclonali, anche questi farmaci hanno mostrato di poter provocare effetti collaterali significativi, tra cui alterazioni cerebrali visibili tramite risonanza magnetica. Tali alterazioni, note come Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA), sebbene spesso asintomatiche, possono causare cefalea, confusione e cadute e, in alcuni casi, eventi ischemici o emorragici cerebrali, anche gravi.

Questi rischi sollevano preoccupazioni sia cliniche sia relative alla gestione e al monitoraggio dei

pazienti, specialmente considerando che gli effetti a lungo termine di questi farmaci non sono ancora completamente noti. (Selkoe, D. J., 2002).

1.16 Interventi non farmacologici: riabilitazione cognitiva e stile di vita

Negli ultimi anni, la scarsità di terapie capaci di alterare la patogenesi dei disturbi neurocognitivi ha incentivato la comunità scientifica a investigare l'efficacia di trattamenti riabilitativi e psicosociali, generalmente denominati Trattamenti Non Farmacologici (TNF). Tali interventi mirano a rallentare il deterioramento cognitivo e funzionale, ridurre i disturbi psicologici e comportamentali e migliorare la qualità della vita per il paziente e dei suoi familiari. I Trattamenti Non Farmacologici comprendono diversi approcci, rivolti sia al paziente sia al caregiver, e includono interventi psicologici, educativi e di sostegno per la persona con il disturbo neurocognitivo, oltre a interventi formativi e di supporto destinati ai familiari. (Blundo, C., & Galati, D., 2013).

Gli interventi riabilitativi si basano su due principi fondamentali del sistema nervoso: la neuroplasticità e la riserva funzionale. Le evidenze scientifiche suggeriscono che gli interventi non farmacologici possano avere effetti positivi sulle funzioni cognitive, sui sintomi neuropsichiatrici e sulla qualità della vita, contribuendo talvolta anche a migliorare l'efficacia dei trattamenti farmacologici. Negli ultimi due decenni, è stato osservato un incremento degli studi randomizzati controllati di buona qualità metodologica, con risultati complessivamente favorevoli. Va sottolineato che, nelle malattie neurodegenerative e progressive, l'obiettivo dell'intervento riabilitativo non consiste nella guarigione o nel ripristino delle funzioni compromesse, bensì nella valorizzazione delle capacità residue, nella riduzione della disabilità, nella promozione di strategie compensatorie e nel miglioramento dell'adattamento all'ambiente. Ciò risulta coerente con la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che considera la riabilitazione come un insieme di interventi finalizzati a consentire alla persona di raggiungere il suo massimo potenziale fisico, psicologico e sociale, tenendo conto dei deficit fisici e ambientali (World Health Organization, 2010)

La riabilitazione rivolta a persone con disturbi neurocognitivi segue un approccio olistico, che considera non solo le funzioni cognitive e fisiche, ma anche gli aspetti sociali e psicologici. Questo implica l'integrazione del paziente e della famiglia nei percorsi di cura, favorendo il mantenimento dell'autonomia e la partecipazione attiva al processo terapeutico. L'intervento riabilitativo non si limita pertanto al trattamento dei sintomi, ma si concentra sul miglioramento complessivo della qualità della vita. (World Health Organization., 2010).

Nel trattamento riabilitativo, i professionisti sono chiamati a mantenere una visione multidimensionale del paziente, considerando non soltanto i sintomi, ma la persona nella sua

complessità biologica, psicologica e sociale. La collaborazione tra diverse figure specialistiche, quali psicologi, fisioterapisti, logopedisti e terapisti occupazionali, risulta fondamentale per garantire interventi efficaci, integrati e sinergici. (Jones, M., 2004).

Ogni professionista utilizza strumenti di valutazione validati per pianificare e monitorare gli interventi, assicurando la continuità del percorso terapeutico. Parallelamente, la comunicazione tra i diversi operatori e la famiglia riveste un ruolo cruciale nella condivisione delle informazioni e nell'adattamento degli interventi alle specifiche necessità del paziente.

In sintesi, i Trattamenti Non Farmacologici rappresentano un insieme di interventi orientati al miglioramento del benessere e della qualità della vita delle persone con disturbi neurocognitivi e dei loro familiari, attraverso un approccio integrato e multidisciplinare che valorizza le risorse residue del paziente e ne sostiene l'autonomia. (Gauthier, S., & Brodaty, H., 2016).

CAPITOLO 2

Perché è importante valutare l'MCI

La valutazione neuropsicologica consente di analizzare in modo sistematico il profilo cognitivo di un individuo, evidenziando le funzioni preservate e quelle che presentano alterazioni significative (Lezak et al., 2012). Con l'avanzare dell'età è comune riscontrare difficoltà mnemoniche e attentive, generalmente attribuibili al normale processo di invecchiamento, caratterizzato da cambiamenti fisiologici nelle capacità cognitive (Harada et al., 2013). In alcuni casi, tuttavia, tali alterazioni possono rappresentare l'esordio di un lieve deterioramento cognitivo, una condizione che richiede particolare attenzione in quanto può costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie cognitive più gravi (Petersen et al., 2014). Durante il processo di invecchiamento, il cervello va incontro a modifiche strutturali e funzionali, tra cui una progressiva riduzione neuronale che può riflettersi su funzioni cognitive come memoria, attenzione, apprendimento, linguaggio e prontezza agli stimoli (Salthouse, 2010). È comune, ad esempio, sperimentare difficoltà nel ricordare nomi propri, ricorrere a promemoria per la gestione degli impegni o mostrare una minore tolleranza allo stress. Tali cambiamenti, in assenza di modificazioni della personalità, del tono dell'umore o dell'autonomia funzionale, rientrano nel quadro del declino cognitivo fisiologico (Drag & Bieliauskas, 2010). Diversamente, il disturbo cognitivo lieve (MCI) rappresenta una condizione clinica caratterizzata da deficit cognitivi più marcati, rispetto a quelli attesi per l'età, pur non interferendo in modo significativo con le attività della vita quotidiana. Considerata la possibile progressione verso la demenza, è fondamentale il monitoraggio clinico di tali soggetti per eventuali evoluzioni patologiche. La demenza, infatti, si manifesta con significative alterazioni delle funzioni cognitive, emotive e comportamentali, tali da compromettere l'autonomia personale e la vita sociale (World Health Organization, 2021). Di conseguenza, la manifestazione di sintomi quali alterazioni della memoria, dell'attenzione, del linguaggio, dell'orientamento, dell'equilibrio o dell'umore, insieme ad una compromissione delle capacità decisionali, rendono necessaria una valutazione neuropsicologica al fine di identificare tempestivamente eventuali condizioni patologiche. È inoltre importante considerare che disturbi psicologici come la depressione, frequente in età avanzata, possono determinare difficoltà cognitive simili a quelle osservate nelle demenze, dando origine alla cosiddetta *pseudodemenza*, che richiedono un adeguato inquadramento diagnostico e terapeutico (Sachs-Ericsson et al., 2005). La valutazione neuropsicologica, integrata con esami strumentali e di laboratorio, costituisce una fase cruciale del processo diagnostico per l'MCI. Essa consente di delineare un profilo cognitivo accurato delle funzioni cognitive, fondamentale per pianificare interventi terapeutici personalizzati (Lezak et al., 2012). L'esame prevede un colloquio iniziale con

il paziente e i familiari per la raccolta anamnestica, seguito dalla somministrazione di test neuropsicologici standardizzati volti ad analizzare la memoria, l'attenzione, le funzioni esecutive, il linguaggio e lo stato emotivo-affettivo (Benedet & Alejandre, 2014).

1.17 L'importanza di una diagnosi precoce

La diagnosi precoce del MCI è essenziale per poter attuare interventi mirati a rallentare la progressione del disturbo. Un approccio multimodale rappresenta la base di questo processo. In una fase iniziale vengono impiegati strumenti di screening cognitivo, come il Mini-Mental State Examination (MMSE) o il Montreal Cognitive Assessment (MoCA); quest'ultimo risulta più sensibile a identificare deficit cognitivi lievi, in particolare delle funzioni esecutive. L'obiettivo della valutazione neuropsicologica è quello di individuare i domini cognitivi compromessi e distinguere tra varianti amnesiche e non amnesiche, poiché considerate di rilevanza clinica per il loro diverso significato prognostico (Petersen et al., 2001). È fondamentale escludere condizioni reversibili che possono simulare un declino cognitivo, quali carenze vitaminiche, disturbi endocrini, depressione, alterazioni del sonno ed effetti collaterali farmacologici. Nei casi in cui è necessario un approfondimento, le tecniche di neuroimaging, come la risonanza magnetica possono evidenziare segni di atrofia ippocampale o lesioni vascolari, mentre l'analisi dei biomarcatori liquorali (A β 42, t-Tau e p-Tau) può contribuire all'identificazione di soggetti a rischio evolutivo, anche se il loro impiego nella pratica clinica risulta ancora limitato (Jack et al., 2018). La collaborazione del caregiver è fondamentale non solo nella raccolta di informazioni anamnestiche, ma anche nella valutazione dell'autonomia funzionale del paziente, mediante le scale ADL e IADL, utili per la diagnosi differenziale tra MCI e demenza iniziale. Sebbene non esistano terapie farmacologiche specificamente approvate per il trattamento del MCI, numerose evidenze supportano l'efficacia di un approccio multidisciplinare basato sulla modificazione dei fattori di rischio. In particolare l'attività fisica aerobica - associata a benefici sulla neuroplasticità e sulle funzioni mnestiche memoria (Ngandu et al., 2015) - insieme alla stimolazione cognitiva, alla dieta mediterranea e al controllo delle comorbidità cardiovascolari, rappresenta una strategia efficace per rallentare l'evoluzione del disturbo (Scarmeas et al., 2006; Livingston et al., 2020). Alla luce delle attuali conoscenze, l'MCI non può essere considerato una semplice espressione dell'invecchiamento fisiologico, ma una condizione clinica distinta, che richiede una diagnosi tempestiva, una gestione individualizzata e un investimento continuo nella ricerca nella formazione specialistica.

1.18 Test di screening per il funzionamento cognitivo globale

I test neuropsicologici rappresentano strumenti fondamentali per una prima analisi delle abilità mentali globali di un individuo, in particolare nella popolazione anziana. Tra quelli maggiormente utilizzati in ambito clinico vi sono: il Mini-Mental State Examination (MMSE) e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Il MMSE, introdotto da Folstein et al. (1975), è un test rapido e ampiamente validato che consente di valutare diverse funzioni cognitive, tra cui l'orientamento, l'attenzione, la memoria, il linguaggio e le abilità visuospatiali, risultando particolarmente utile nell'identificazione di quadri di demenza moderata o avanzata. Tuttavia, la sua sensibilità nei confronti di deficit cognitivi lievi appare limitata. Per questo motivo, il MoCA, sviluppato da Nasreddine et al. (2005), viene preferito nei casi sospetti di Mild Cognitive Impairment (MCI). Questo strumento esplora con maggiore accuratezza le funzioni esecutive, l'attenzione e la memoria episodica, dimostrandosi più efficace nel rilevare alterazioni cognitive di entità minima. Entrambi i test non sostituiscono una valutazione neuropsicologica completa, ma costituiscono strumenti di screening indispensabili nella pratica clinica geriatrica, permettendo di individuare tempestivamente condizioni di deterioramento cognitivo che necessitano di un approfondimento diagnostico (Ismail et al., 2010).

1.18.1 Mini-Mental State Examination (MMSE)

Il Mini-Mental State Examination – Second Edition (MMSE-2) rappresenta un aggiornamento significativo della storica batteria cognitiva ideata da Folstein e colleghi nel 1975, uno degli strumenti più diffusi per la valutazione del funzionamento cognitivo globale. La nuova edizione, pubblicata nel 2010 negli Stati Uniti dagli stessi autori, introduce numerose novità metodologiche e contenutistiche rispetto alla versione originale. In Italia, il MMSE-2 è stato adattato e manualizzato nel 2016 dall'editore Hogrefe, che ne cura anche la distribuzione (Folstein, Folstein, & White, 2010). Tra le principali innovazioni vi è l'aggiunta di due nuove prove — Memoria Narrativa e Velocità di elaborazione simboli-numeri — che contribuiscono a rendere lo strumento più sensibile al deterioramento cognitivo lieve e ai disturbi sottocorticali, ampliandone così la sua applicabilità clinica. Il test si articola in tre versioni a durata variabile: breve (5 minuti), standard (15 minuti) ed estesa (20 minuti), ciascuna disponibile in due forme parallele (rossa e blu) progettate per evitare l'effetto apprendimento nelle valutazioni ripetute. Le prove incluse nella batteria indagano diverse funzioni cognitive, tra cui l'orientamento, la memoria, l'attenzione, il linguaggio e le abilità visuospatiali. Lo strumento è tarato su un ampio campione di soggetti di età compresa tra i 18 e i 100 anni. Sebbene il MMSE-2 sia apprezzato per la semplicità di somministrazione e per l'elevata rilevanza ecologica degli item, presenta il limite di non essere stato validato su un campione normativo italiano, facendo pertanto riferimento a dati statunitensi. Nonostante ciò, il test si

conferma uno strumento clinicamente rilevante, in particolare per la valutazione del funzionamento cognitivo globale nei soggetti a rischio di declino (Carlesimo et al., 2011; Folstein et al., 2010).

1.18.2 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) è un test di screening cognitivo sviluppato dal neurologo Ziad Nasreddine a Montréal ed è attualmente utilizzato in oltre 100 paesi. Lo strumento è stato progettato per individuare in modo rapido ed efficace eventuali segnali di decadimento cognitivo lieve. Secondo gli esperti, tra cui il neurologo Claudio Mencacci, questo test permette di esplorare diverse aree cognitive, tra cui attenzione, memoria, linguaggio, orientamento, funzioni esecutive, capacità visuospatiali, astrazione e calcolo. Il MoCA è particolarmente apprezzato per la sua rapidità di somministrazione, che richiede generalmente dai 10 ai 15 minuti, senza compromettere l'accuratezza nella rilevazione dei primi segni di compromissione cognitiva. Il punteggio massimo ottenibile è pari a 30, e un risultato inferiore a 26 può suggerire la necessità di ulteriori approfondimenti diagnostici. Questo test risulta utile nel distinguere il deterioramento cognitivo associato al normale invecchiamento dalle forme patologiche, consentendo una prima valutazione del funzionamento cognitivo globale e del possibile impatto dei sintomi sull'autonomia del paziente. Il MoCA trova inoltre applicazione anche in contesti clinici differenti, inclusi quadri psichiatrici, come la depressione, in cui possono emergere manifestazioni riconducibili alla pseudodemenza, e condizioni di natura vascolare, contribuendo all'identificazione precoce di eventuali deficit cognitivi

Sebbene il MoCA non sostituisca una valutazione neuropsicologica approfondita, si conferma come uno strumento di screening altamente sensibile per l'individuazione di soggetti a rischio di declino cognitivo. (Nasreddine et al., 2005; Julayanont & Nasreddine, 2017; Mencacci, 2018).

1.18.3 Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R)

Numerose batterie di screening sono state sviluppate in ambito clinico per migliorare l'identificazione precoce del decadimento cognitivo lieve (MCI) e per distinguere le diverse forme di demenza, come la demenza di tipo Alzheimer rispetto a quelle frontotemporali o vascolari. Una di queste batterie, considerata un'estensione del Mini Mental State Examination (MMSE), è l'Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (ACE-R), uno strumento progettato nei primi anni 2000 da Hodges e collaboratori per rilevare alterazioni cognitive associate sia al normale invecchiamento sia a condizioni patologiche (Hodges et al., 2000). Essa rappresenta una soluzione efficace per superare alcune limitazioni del MMSE, mantenendone la semplicità di somministrazione e arricchendolo con una valutazione più articolata dei domini cognitivi. Il test consente infatti di analizzare cinque aree cognitive distinte: attenzione e orientamento, memoria,

fluenza verbale, linguaggio e abilità visuospatiali, per un punteggio massimo di 100 punti. Una caratteristica distintiva dell'ACE-R è l'inclusione del MMSE, che permettel'estrazione del relativo punteggio ai fini di confronti con altri studi o scale. Inoltre, per favorirne l'impiego in contesti longitudinali, sono state create tre versioni parallele (A, B e C) per ridurre l'effetto apprendimento nei test-retest. Rispetto al MMSE, che pur essendo ampiamente, presenta alcune criticità tra cui la limitata sensibilità nei confronti di alcune forme di demenza, la ridotta capacità diagnostica differenziale e il range di punteggio ristretto, l'ACE-R consente una descrizione più approfondita, sia qualitativa sia quantitativa, del profilo neurocognitivo del paziente. Pur trattandosi di una batteria di primo livello, la sua somministrazione richiede soltanto 15–20 minuti, risultando quindi compatibile anche con l'attività clinica di routine (Mathuranath et al., 2000; Mioshi et al., 2006; Bruno & Vignaga, 2019).

1.18.4 Altre batterie: RBANS, CERAD, CANTAB

Oltre alle più diffuse batterie cognitive, come il MMSE, il MoCA e l'ACE-R, esistono strumenti alternativi ampiamente utilizzati nella valutazione neuropsicologica, tra cui il Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), il Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) e la Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). La RBANS, introdotta da Randolph (1998), è una batteria rapida e standardizzata che valuta cinque domini cognitivi principali (attenzione, linguaggio, memoria immediata, memoria differita e abilità visuospatiali). Essa è particolarmente indicata per il monitoraggio delle funzioni cognitive nel tempo, anche in pazienti con demenza o trauma cranico. La batteria CERAD, invece, è stata sviluppata specificamente per identificare i deficit cognitivi associati alla malattia di Alzheimer. Include prove relative alla memoria episodica, linguaggio, prassia costruttiva e funzioni esecutive, e trova applicazione utile sia in ambito clinico sia nella ricerca epidemiologica (Morris et al., 1989). Infine, la CANTAB rappresenta un sistema computerizzato di valutazione cognitiva basato su interfaccia touch screen, composto da una serie di test neuropsicologici non verbali sensibili a diverse condizioni neurologiche e psichiatriche. È ampiamente utilizzata per l'elevata sensibilità e ripetibilità, oltre che per la ridotta influenza delle variabili linguistiche, risultando adatta a valutazioni trasversali in contesti multiculturali e multilingue (Robbins et al., 1994). Queste batterie si distinguono per la loro capacità di approfondire specifici domini cognitivi e offrono una valutazione complementare ai test di screening più tradizionali.

1.18.5 Pro e contro dei test generali

I test cognitivi generali, come il Mini-Mental State Examination (MMSE) e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) sono tra gli strumenti più utilizzati nello screening del deterioramento cognitivo, in particolare per l'identificazione del Mild Cognitive Impairment (MCI). Il MMSE, sebbene largamente impiegato per la sua semplicità e rapidità di somministrazione, presenta una sensibilità limitata nella rilevazione dell'MCI, risultando maggiormente indicato per l'individuazione di quadri di demenza conclamata (Tombaugh & McIntyre, 1992). Lo strumento può inoltre presentare effetti tetto e pavimento, e la sua accuratezza diagnostica è influenzata da variabili quali l'età e il livello di istruzione del paziente (Arevalo-Rodriguez et al., 2015). Al contrario, il MoCA, ha dimostrato una maggiore sensibilità nell'identificazione di deficit cognitivi lievi, pur mantenendo una buona specificità (Nasreddine et al., 2005). Tuttavia, anche questo strumento è influenzato dal livello di scolarità e genera falsi positivi, rendendo talvolta necessario l'uso di punteggi correttivi (Freitas et al., 2012). Entrambi gli strumenti hanno il vantaggio di essere brevi, facilmente somministrabili (circa 10–15 minuti) e disponibili in numerose lingue, ma non sostituiscono una valutazione neuropsicologica completa, essendo concepiti come strumenti di screening iniziale. Pertanto, pur risultando utili per una prima individuazione del MCI, richiedono un successivo approfondimento mediante batterie più articolate nei casi sospetti (Ismail et al., 2010).

1.19 Test specifici per i diversi domini cognitivi

I test specifici per i diversi domini cognitivi rappresentano strumenti fondamentali per una valutazione approfondita delle funzioni cognitive, in quanto consentono di identificare con precisione le aree compromesse. Tali strumenti neuropsicologici si focalizzano su ambiti specifici quali la memoria, l'attenzione, le funzioni esecutive, il linguaggio, le abilità visuospatiali e la velocità di elaborazione. A differenza dei test generali di screening, che forniscono una panoramica globale del funzionamento cognitivo, i test specifici consentono di analizzare in modo dettagliato i singoli processi cognitivi. Essi risultano particolarmente utili nella diagnosi di patologie neurologiche o psichiatriche, nella diagnosi differenziale tra diverse forme di demenza e nel monitoraggio dell'evoluzione del deficit cognitivo nel tempo (Lezak, 2012; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). L'uso combinato di più strumenti consente di delineare un profilo cognitivo dettagliato, indispensabile per pianificare interventi terapeutici mirati e personalizzati.

1.19.1 Funzioni esecutive

Le funzioni esecutive rappresentano processi cognitivi essenziali che consentono di pianificare, regolare e controllare comportamenti finalizzati al raggiungimento di obiettivi specifici. Si tratta di

processi volontari e di tipo top-down, che permettono il controllo consapevole del pensiero, delle emozioni e delle azioni, intervenendo soprattutto nelle situazioni che richiedono la focalizzazione dell'attenzione o in cui le risposte automatiche non risultano adeguate (Diamond, 2013). Sebbene nel MCI i deficit di memoria episodica siano spesso considerati la manifestazione principale, un numero crescente di studi evidenzia l'importanza del coinvolgimento delle funzioni esecutive. Tali processi sono coinvolti nel comportamento finalizzato, nella pianificazione, nell'inibizione di risposte automatiche e nella flessibilità cognitiva. Il deterioramento di queste funzioni può incidere significativamente sull'autonomia quotidiana, configurandosi come un fattore predittivo della progressione verso forme più gravi di declino cognitivo. Di conseguenza la loro valutazione neuropsicologica assume un ruolo centrale sia nella diagnosi precoce sia nella pianificazione di interventi riabilitativi specifici. Tra i principali processi esecutivi che possono risultare compromessi nel Mild Cognitive Impairment si riscontrano: l'inibizione, la memoria di lavoro e la flessibilità cognitiva. L'inibizione (*o controllo inibitorio*) consiste nella capacità di ignorare stimoli irrilevanti o distrattori e di regolare in modo consapevole attenzione, comportamento, pensieri ed emozioni in modo consapevole e controllato. Questo processo agisce come un filtro attentivo e un meccanismo di controllo sulle risposte impulsive, permettendo all'individuo di concentrarsi sugli aspetti rilevanti e di agire in maniera adeguata al contesto (Posner & Di Girolamo, 1998). Il controllo inibitorio include anche l'autocontrollo, ossia la capacità di sopprimere comportamenti inappropriati o gratificazioni immediate in favore di obiettivi a lungo termine (Mischel et al., 1989; Louie & Glimcher, 2010). Alterazioni di questa funzione sono associate a disfunzioni della corteccia prefrontale.

La memoria di lavoro è definita come la capacità di mantenere e manipolare mentalmente informazioni per l'esecuzione di compiti complessi, anche in assenza dello stimolo originario (Baddeley & Hitch, 1994). Essa comprende una componente verbale e una visuo-spaziale e risulta essenziale per la comprensione del linguaggio, la pianificazione e il problem solving (Diamond, 2013). Diversamente dalla memoria a breve termine, implica un'elaborazione attiva delle informazioni ed è strettamente correlata al funzionamento della corteccia prefrontale dorsolaterale (D'Esposito et al., 1999). Tra gli strumenti di valutazione comunemente utilizzati per la sua valutazione si includono test di riordinamento lettere-numeri della scala Wechsler e il test di Corsi per la componente visuo-spaziale (Lezak, 1983).

La flessibilità cognitiva riguarda la capacità di modificare strategie di pensiero e comportamento in risposta a cambiamenti ambientali o a nuove informazioni, richiedendo un coordinamento tra processi di inibizione e memoria di lavoro (Diamond, 2013). Essa consente di adattarsi a situazioni nuove, apprendere dagli errori e utilizzare strategie alternative. Tra gli strumenti di valutazione più

noti rientrano il Wisconsin Card Sorting Test e i compiti di fluenza verbale e semantica (Milner, 1964).

1.19.2 Trail Making Test (TMT)

Il Trail Making Test (TMT), introdotto nel 1944 e disponibile in diverse varianti, fa parte della batteria dell'"*Esame Neuropsicologico Breve*" di Mondini, Vestri, Mapelli e Bisiacchi. Si tratta di uno strumento ampiamente utilizzato in ambito neuropsicologico per la sua facilità di somministrazione e la sua efficacia nell'individuare danni cerebrali. È indicato per soggetti a partire dai 15 anni, purché conoscano l'ordine alfabetico e numerico, e consente di valutare la ricerca visiva e spaziale, l'attenzione sostenuta e la capacità di switch cognitivo.

Il TMT si compone di due prove:

- Prova A, nella quale il soggetto deve collegare in ordine crescente una serie di numeri disposti casualmente su un foglio;
- Prova B, nella quale il soggetto deve alternare l'ordine numerico e alfabetico (es. 1-A-2-B...) passando da un numero a una lettera seguendo la sequenza corretta.

Prima di ciascuna prova viene somministrata una breve esercitazione per assicurarsi che il soggetto abbia compreso correttamente le istruzioni. Durante l'esecuzione, la velocità viene cronometrata, mentre l'esaminatore corregge eventuali errori, fermando il tempo se necessario per consentire al soggetto di riprendere con calma. La prova A valuta principalmente l'attenzione focalizzata e le abilità visuo-spaziali, mentre la prova B misura la capacità di passare rapidamente da uno stimolo all'altro.

La differenza tra i tempi di esecuzione delle due prove (TMT-B - TMT-A) rappresenta un indice utile per identificare il tipo di deficit: un tempo normale nella prova A ma patologico nella prova B suggerisce difficoltà nella flessibilità cognitiva, mentre prestazioni scarse in entrambe le prove indicano un deficit generale nelle capacità attentive e nella ricerca visiva.

Le prestazioni al TMT tendono a peggiorare con l'avanzare dell'età in tutte le variabili del test. Alcuni studi suggeriscono che un maggiore livello di scolarità possa avere un effetto protettivo, migliorando le performance complessive (Mondini et al., 2011; Lezak, 1983).

1.19.3 Stroop Test

In letteratura sono disponibili diverse versioni dello Stroop Test che si differenziano per formato e lunghezza. Esistono forme estese, come quella descritta da Barbarotto et al. (1998), e versioni brevi, tra cui quella proposta da Caffarra et al. (2002) e da Valgimigli et al. (2010), disponibili sia in versione cartacea che informatizzata. La versione breve cartacea validata da Caffarra et al. (2002) prevede tre compiti distinti:

- La prima prova “W” (WORD) consiste nella lettura di parole, “ROSSO”, “BLU” e “VERDE”, suddivise in tre liste di dieci parole ciascuna, tutte scritte in inchiostro nero e presentate in ordine casuale; il tempo medio di esecuzione registrato è di circa 14,9 secondi.
- La seconda prova “C” (COLOR) prevede la denominazione del colore di cerchi colorati (rosso, blu, verde) disposti casualmente in tre liste da dieci elementi; il tempo medio osservato in questa fase è di 20,7 secondi.
- La terza prova “CW” (COLOR-WORD) rappresenta la prova di interferenza: vengono presentate tre liste di dieci parole ciascuna, scritte con colori diversi dal nome indicato dalla parola stessa, in tutte le possibili combinazioni e in ordine casuale. Il soggetto deve denominare il colore dell’inchiostro ignorando il significato della parola, impiegando in media 40,8 secondi.

Durante tutte le prove vengono registrati i tempi di esecuzione (T1, T2, T3) e gli errori commessi. Al termine si calcolano due effetti di interferenza: l’*effetto tempo*, ovvero la differenza tra il tempo impiegato nella terza prova e la media dei tempi delle prime due prove, e l’*effetto errori*, ossia la differenza tra il numero di errori nella terza prova e la media degli errori delle prime due. Nello studio originale di Caffarra et al. (2002) è presente una tabella di correzione basata sull’età e il livello di scolarità, con la conversione dei dati in punteggi equivalenti (PE), un metodo standard italiano per la valutazione neuropsicologica. Il campione normativo comprende 248 adulti di età compresa tra 20 e 89 anni, con un livello di istruzione variabile tra 5 e 17 anni. Questa versione del Test di Stroop è uno strumento clinico valido e pratico, particolarmente utile per valutare l’attenzione selettiva e la capacità di inibire l’interferenza (Caffarra et al., 2002; Barbarotto et al., 1998; Valgimigli et al., 2010).

1.19.4 Tower of London

La Tower of London (TOL) ideata da Shallice (1982) è uno strumento neuropsicologico che si propone di valutare la capacità di pianificazione e l’abilità di mettere in atto strategie efficaci per risolvere problemi complessi, nei quali è necessario anticipare e prevedere le conseguenze di ogni azione, come accade in molte situazioni della vita quotidiana. Il compito consiste nello spostare palline colorate tra tre pioli di diversa lunghezza fino a raggiungere una configurazione target rispettando regole specifiche (es. spostare una pallina alla volta, non superare il numero massimo di palline consentite su ciascun piolo). Per risolvere correttamente le prove, il soggetto deve formulare un piano generale, suddividerlo in sottosequenze e mantenere le informazioni nella memoria di lavoro, processi regolati dal Sistema Attentivo Supervisore (SAS), localizzato nella corteccia prefrontale (Shallice, 1982; Morris et al., 1988; Owen et al., 1990). Il test prevede dodici prove di difficoltà crescente, disponibili sia in versione classica con materiale fisico (pioli di legno e palline

rosse, verdi e blu) sia in versione computerizzata con feedback sonori e visivi, e registra movimenti corretti ed errati (Shallice, 1982). Le prove di controllo prevedono l'imitazione di sequenze di movimenti eseguite dal computer consentendo di isolare variabili temporali come il tempo di inizio del movimento, il tempo di esecuzione motoria e il tempo totale, offrendo una valutazione dettagliata delle capacità cognitive coinvolte (Shallice, 1982). Le istruzioni specificano le regole da rispettare: spostare una sola pallina per volta, non tenere più di una pallina in mano contemporaneamente, non lasciare un certo numero di palline su un bastoncino, ed ogni prova ha un numero di mosse necessarie per essere completata. Numerosi studi di neuroimmagine confermano il ruolo della corteccia prefrontale nell'esecuzione del test e la sua utilità clinica nell'identificare deficit di pianificazione, attenzione e decisione strategica in particolare in soggetti con danni cerebrali anteriori, sia di natura anatomica, come traumi cranici (Shallice, 1982; Shallice e Burgess, 1991; Levin et al., 1994; Owen et al., 1990), sia funzionale, come nella depressione, nell'autismo o nel disturbo ossessivo-compulsivo (Purcell et al., 1997; Hughes et al., 1994; Veale et al., 1996). In particolare, deficit nella prestazione sono caratterizzati da lentezza e scarsa accuratezza, attribuiti a un malfunzionamento del SAS a livello prefrontale (Shallice, 1982). Inoltre, poiché la corteccia prefrontale è strettamente connessa ai gangli della base, il test risulta sensibile anche nel rilevare disturbi di pianificazione in patologie degenerative sottocorticali come il morbo di Parkinson (Owen et al., 1995; Robbins et al., 1992). La versione computerizzata offre vantaggi nella precisione della misurazione dei tempi di risposta e di pensiero (Veale et al., 1996). La Torre di Londra è uno degli strumenti più diffusi per valutare le funzioni esecutive in contesti clinici e sperimentali, grazie alla sua facilità d'uso e sensibilità ai deficit di pianificazione, soprattutto in soggetti con lesioni frontali. Tuttavia, non tutti i soggetti con lesioni prefrontali manifestano deficit evidenti nel test, e la sua sensibilità può risultare insufficiente nei casi di danni lievi (Damasio, 1995). Inoltre, non è indicato per soggetti con disturbi visivi o problemi nel riconoscimento dei colori dovuti a lesioni posteriori, né per chi presenta disturbi del linguaggio associati a lesioni del lobo temporale superiore sinistro. Per un corretto uso clinico è importante verificare eventuali difficoltà nelle attività quotidiane che richiedono pianificazione e attenzione, e integrare i risultati con altri test affini, quali la Fluency Verbale e il Wisconsin Card Sorting Test (Berg, 1948). Infine, è fondamentale assicurarsi che il soggetto comprenda le regole del test, non abbia deficit sensoriali o linguistici, e monitorare con attenzione i tempi di esecuzione di ciascuna prova.

1.19.5 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) è uno strumento utilizzato per valutare le funzioni esecutive, in particolare la flessibilità cognitiva, la capacità di astrazione e la perseverazione (Berg, 1948). Il test impiega 128 carte risposta, ciascuna con una combinazione di forma (stella, croce,

triangolo e cerchio), colore (rosso, giallo, blu e verde) e numero (da uno a quattro simboli per carta). Il soggetto deve associare ciascuna carta a una delle quattro carte guida poste dinanzi a sé secondo un criterio (colore, forma o numero) che non gli viene svelato, ma che può essere inferito dall'esaminatore attraverso il feedback "corretto" o "errato". Il criterio di classificazione non viene esplicitato e deve essere inferito dal soggetto attraverso il feedback fornito dall'esaminatore; dopo dieci risposte corrette consecutive si cambia criterio passando alla forma, poi al numero, ripetendo il ciclo due volte per un totale di sei categorie. Durante il test non è permesso modificare una risposta errata né informare il soggetto del cambio di criterio (Berg, 1948). Il risultato positivo si basa sulla corretta sequenza di dieci risposte per categoria. Un errore tipico è quello perseverativo, ovvero quando il soggetto continua a rispondere secondo un criterio ormai superato.

Al termine si chiede al soggetto quale metodo abbia usato per classificare le carte (Berg, 1948). Il WCST è particolarmente indicato per analizzare pazienti con lesioni frontali che presentano difficoltà nel ragionamento astratto, nella formulazione di strategie, nella flessibilità mentale e nella perseverazione (Milner, 1963). Questo test è sensibile al funzionamento dei lobi frontali e risulta utile per individuare alterazioni delle strategie di problem solving in pazienti con disturbi neurocognitivi. Sebbene non specifico per l'MCI, può fornire indicazioni preziose nei sottotipi di MCI non amnesico, dove le funzioni esecutive risultano più frequentemente compromesse. Tuttavia, data la sua complessità, è opportuno affiancarlo ad altri strumenti, considerando i limiti dello strumento nella rilevazione di deficit più lievi (Robinson et al., 1980; Damasio, 1995).

1.19.6 Hayling Sentence Completion Test

Il compito di Hayling si articola in due sessioni, ciascuna con 15 frasi da completare. Nella prima, detta *sezione automatica*, il soggetto deve terminare la frase con parole semanticamente coerenti e attese, ad esempio: “Dopo colazione, con spazzolino e dentifricio si lavano i...” con “denti”. La consegna richiede di rispondere correttamente rispettando l'articolo finale della frase; ogni risposta corretta vale 1 punto, mentre quella errata vale 0. La seconda sessione, detta di *inibizione*, prevede che il soggetto fornisca una parola non semanticamente correlata al contesto della frase, ma grammaticalmente corretta, ad esempio: “Se si va in campeggio bisogna saper montare la...” con “montagna” è sbagliato, mentre “libro” o “rosso”, che non diano senso alla frase, sono considerate corrette. Ogni risposta adeguata riceve 1 punto, ed il tempo massimo per ogni frase è di 60 secondi. Prima di iniziare ogni sessione vengono proposte due frasi di prova per familiarizzare il soggetto con il compito (Spitoni et al., 2018). La differenza tra i risultati delle due sezioni rappresenta un indicatore della capacità di inibire risposte automatiche. L'esaminatore deve annotare sia la correttezza delle risposte sia il tempo di risposta (tempi inferiori a un secondo sono convenzionalmente arrotondati a zero). La somministrazione richiede il protocollo, un timer e una

penna, e dura circa cinque minuti. Questo test è particolarmente utile per misurare funzioni cognitive complesse, risultando adatto anche a persone con limitazioni motorie, visive o percettive, e può essere impiegato sia in ambito clinico che sperimentale (Spitoni et al., 2018).

1.19.7 Frontal Assessment Battery (FAB)

Tra gli strumenti impiegati, si distingue la FAB (Frontal Assessment Battery), una batteria semplice e veloce sviluppata da neurologi francesi nel 2000 (Dubois et al.) e successivamente adattata e tarata per la popolazione italiana. La FAB si compone di sei prove che valutano diverse abilità cognitive e comportamentali:

- **Somiglianze:** implica l'identificazione di somiglianze tra concetti, valutando la capacità di astrazione.
- **Fluenza fonemica:** misura l'abilità di produrre parole che iniziano con una specifica lettera, escludendo nomi propri e cognomi, analizzando la flessibilità e l'organizzazione del pensiero.
- **Serie motorie:** implica la pianificazione motoria mediante la reiterazione di una sequenza gestuale (pugno-taglio-piatto) da osservare, replicare e successivamente eseguire in autonomia.
- **Istruzioni contrastanti:** valuta la capacità di gestire le interferenze, rispondendo in modo opposto a quanto indicato (ad esempio, battere due volte quando l'esaminatore batte una volta).
- **Go no-go** valuta il controllo inibitorio, richiedendo di astenersi dal rispondere in presenza di un segnale specifico.
- **Comportamento di prensione:** analizza l'autonomia e il controllo comportamentale, evitando di afferrare le mani dell'esaminatore.

Ogni prova riceve un punteggio compreso da 0 a 3, per un totale massimo di 18 punti, con una durata complessiva di somministrazione di circa 10 minuti.

La FAB è uno strumento di screening rapido e di facile utilizzo, anche al letto del paziente, che consente l'identificazione iniziale di deficit nelle funzioni cognitive e comportamentali. Tuttavia, per un'analisi più approfondita è necessario integrarla con altri test specifici, come il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) o la sua versione modificata, poiché le prestazioni possono essere influenzate da danni che coinvolgono reti cerebrali più ampie rispetto al solo lobo frontale.

1.19.8 Digit Span (Backward)

Il test di memoria verbale noto come Digit Span, impiegato per misurare la capacità di mantenere e manipolare sequenze numeriche, è stato integrato nelle batterie Wechsler, quali le Wechsler

Intelligence Scales (Wechsler, 1955, 1981) e la Wechsler Memory Scale (WMS e WMS-R) (Wechsler, 1945, 1987). Questo strumento comprende due sottotest distinti: il Digits Forward, che richiede la ripetizione delle cifre nell'ordine presentato, e il Digits Backward, che chiede di ripeterle in ordine inverso. La procedura prevede che l'esaminatore pronunci a voce alta una sequenza di numeri a ritmo di circa un numero al secondo. Il partecipante deve pertanto ripetere la sequenza in modo corretto per poter accedere a una successiva, che è più lunga di un elemento rispetto alla precedente. Il test prosegue fino a quando il soggetto non fallisce due sequenze della stessa lunghezza. In circostanze specifiche, come in caso di errori dovuti a distrazione o scarsa collaborazione, è possibile somministrare una terza sequenza all'interno della stessa coppia (Kaplan, Fein, et al., 1991). Un'ulteriore eccezione si verifica quando un partecipante ricorda un numero maggiore di cifre nella modalità inversa rispetto a quella diretta; in tale situazione, la somministrazione di ulteriori prove può risultare utile per una valutazione più precisa. La capacità massima dimostrata nel ripetere correttamente le cifre rappresenta il cosiddetto span di memoria verbale. La letteratura classica indica che il valore normale dello span è compreso tra 5 e 7 cifre (Miller, G.A., 1956; Spitz, H.H., 1972). In particolare, un valore pari a 6 è considerato normale, un valore pari a 5 è considerato al limite inferiore della norma, un valore pari a 4 è considerato al limite inferiore della norma, mentre uno span di 3 o inferiore è indicativo di un deficit significativo.

1.20 Memoria

Nei soggetti con Mild Cognitive Impairment (MCI) la memoria è la funzione cognitiva più frequentemente compromessa, in particolare nella forma amnestica (a-MCI), considerata un possibile stadio prodromico della malattia di Alzheimer. Le difficoltà si manifestano soprattutto nella memoria episodica, ossia la capacità di ricordare eventi specifici nel tempo e nello spazio (Petersen et al., 1999). Questi individui mostrano un ridotto apprendimento e una compromissione nel richiamo libero di informazioni, anche se, in alcuni casi, il riconoscimento facilitato può essere parzialmente preservato (Albert et al., 2011).

Le alterazioni strutturali dell'ippocampo e delle regioni temporali mediali, evidenziate tramite neuroimaging, sono spesso correlate a queste difficoltà mnestiche (Jack et al., 2010). Inoltre, è stato osservato che le strategie di codifica e recupero risultano meno efficaci rispetto a quelle adottate da soggetti anziani sani, suggerendo una compromissione nei meccanismi di consolidamento della memoria a lungo termine (Belleville et al., 2007).

Oltre alla memoria episodica, anche altri sistemi mnestici possono risultare alterati nel MCI, in particolare la memoria di lavoro, coinvolta nel mantenimento e nella manipolazione delle

informazioni, soprattutto nei compiti che richiedono l'integrazione di materiale verbale e visuo-spaziale (Brandimonte, 2004).

Al contrario, alcuni sistemi di memoria tendono a rimanere preservati nelle prime fasi del decadimento cognitivo. In particolare la memoria procedurale, ossia la capacità di eseguire compiti motori o abilità apprese attraverso la pratica ripetuta, risulta generalmente intatta, contribuendo al mantenimento dell'autonomia funzionale nella vita quotidiana (Squire & Zola, 1996). Per valutare il funzionamento della memoria nei soggetti con Mild Cognitive Impairment vengono utilizzati diversi test neuropsicologici: il Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), il Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) e la Memoria di Prosa (Racconto di Babcock) che consentono di identificare con maggiore sensibilità le difficoltà mnestiche caratteristiche del MCI.

1.20.1 Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)

Il Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) è uno strumento neuropsicologico ampiamente utilizzato per la valutazione della memoria episodica, particolarmente indicato nella diagnosi precoce di disturbi neurodegenerativi come la malattia di Alzheimer. Il test si basa su una procedura che combina il richiamo libero e il richiamo facilitato da indizi semantici, consentendo di distinguere tra difficoltà prevalentemente di recupero e deficit più marcati di immagazzinamento/codifica (Grober & Buschke, 1987). Grazie alla sua capacità di identificare la presenza di un deficit mnestico specifico e di differenziare problemi di memoria da deficit attentivi o esecutivi, il FCSRT rappresenta uno strumento sensibile e affidabile per il monitoraggio delle funzioni mnestiche nel tempo (Dubois et al., 2007). Inoltre, è stato dimostrato che il test è efficace nel predire la progressione da lieve compromissione cognitiva a demenza, grazie soprattutto all'utilizzo del richiamo facilitato, che migliora la capacità di discriminazione diagnostica rispetto ai test tradizionali di memoria (Belleville et al., 2017).

1.20.2 Test delle 15 parole di Rey

Il Test delle 15 parole di Rey, o *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) è uno dei test neuropsicologici più utilizzati per valutare la memoria verbale a breve e lungo termine, nonché l'apprendimento e il riconoscimento verbale. Il compito prevede la presentazione di una lista di parole che il soggetto deve ricordare e richiamare in diversi momenti. Questa procedura consente di analizzare molteplici aspetti della memoria: la capacità di acquisizione delle informazioni, la ritenzione, il richiamo immediato e differito e il riconoscimento (Rey, 1964). Grazie alla sua struttura, permette di distinguere tra deficit di memoria propriamente detti e difficoltà di natura attentiva o esecutiva, fornendo un quadro completo delle funzioni mnestiche del paziente (Strauss,

Sherman & Spreen, 2006). È particolarmente utilizzato nella valutazione di soggetti con lesioni cerebrali traumatiche, demenze e altre condizioni neurologiche (Lezak et al., 2012).

1.21 Memoria di Prosa (Racconto di Babcock)

Il test di Memoria di Prosa, noto anche come "raccontino" di Babcock, è considerato uno strumento valido per valutare la memoria a lungo termine di materiale verbale. Tale test si basa su un compito di apprendimento anterograde, finalizzato all'acquisizione di nuove informazioni, attraverso la lettura da parte dell'esaminatore di un breve racconto con contenuti di vita quotidiana (es. furti o incidenti stradali) (Lezak et al., 2012; Strauss, Sherman & Spreen, 2006). Dopo la lettura, viene richiesto al soggetto di rievocare immediatamente la storia (rievocazione immediata), con alcune varianti che prevedono o meno una seconda lettura del testo (Rey, 1964). Successivamente, si procede al richiamo differito, effettuato dopo un intervallo di tempo in cui il soggetto svolge attività non verbali, in modo da evitare interferenze con la memoria del racconto (Lezak et al., 2012). Le diverse versioni di questo test si distinguono in base a vari fattori, tra cui la suddivisione tra eventi principali e secondari, la presenza o meno della rilettura del brano, la durata degli intervalli di rievocazione (da pochi minuti fino a un'ora) e il metodo di punteggio, che può essere gerarchico o basato su cut-off (Strauss, Sherman & Spreen, 2006). Di conseguenza, il tempo necessario per la somministrazione varia considerevolmente in base alla versione adottata, oscillando da circa dieci minuti fino a un'ora.

1.22 Attenzione

L'attenzione nei soggetti con MCI è spesso compromessa, sebbene in misura variabile a seconda del sottotipo di MCI. In particolare, nei casi di MCI amnestico — considerato a rischio di evoluzione verso la malattia di Alzheimer — sono state osservate difficoltà in compiti che richiedono attenzione sostenuta e selettiva (Belleville et al., 2007). Studi di neuropsicologia cognitiva mostrano che le funzioni attentive, come la capacità di mantenere l'attenzione nel tempo (vigilanza) e di gestire interferenze (attenzione selettiva), risultano ridotte rispetto ai coetanei sani, anche se meno compromesse rispetto ai pazienti con demenza conclamata (Gagnon & Belleville, 2011). Inoltre, alterazioni nei meccanismi dell'attenzione divisa possono influenzare negativamente l'autonomia nella vita quotidiana, aggravando la percezione soggettiva del declino cognitivo (Petersen et al., 2001). L'identificazione precoce di queste alterazioni attentive può rappresentare un indicatore utile nel monitoraggio clinico dell'MCI.

1.22.1 Test delle Matrici Attentive

Il test delle Matrici Attentive (MA), o *Visual Search*, è uno strumento progettato per valutare diversi aspetti dell'attenzione visiva, come la rapidità di risposta, la capacità di individuare stimoli specifici e l'interazione tra la memoria di lavoro e i processi visuo-attentivi (Parasuraman, 1998; Sarter et al., 2001). È importante considerare che la performance al test può essere influenzata da difficoltà visive o problemi di coordinazione motoria (Kowler, 2011). Il protocollo delle MA comprende tre matrici numeriche differenti, nelle quali il partecipante deve individuare e contrassegnare i numeri bersaglio: la prima matrice presenta un singolo numero bersaglio da identificare tra 10 stimoli complessivi; la seconda presenta due numeri bersaglio, tra un totale di 20 stimoli; la terza comprende tre numeri bersaglio da identificare all'interno di una matrice di 30 stimoli (Treisman & Gelade, 1980). La durata complessiva del test è di circa cinque minuti. Il materiale comprende tre fogli contenenti le matrici, un cronometro e una matita. Il compito consiste nel contrassegnare con la matita, nel minor tempo possibile, tutti i numeri bersaglio indicati in cima a ciascuna matrice. Le istruzioni, da ripetere più volte per garantire la comprensione, sono: "Adesso devi contrassegnare con la matita tutti i numeri che corrispondono a quelli mostrati in cima alla matrice (ad esempio 5 nella prima, 2 e 6 nella seconda, 1, 4 e 9 nella terza) nel minor tempo possibile" (Wright & Drasgow, 1985). Nel protocollo, la prima riga (riga A) funge da esempio dimostrativo. Se il partecipante comprende correttamente il compito, si passa alla riga B, che serve come da prova di avviamento. La valutazione della prestazione ha inizio dalla riga I. Durante il test, l'esaminatore interviene esclusivamente per incoraggiare il soggetto a proseguire più rapidamente in caso di segnali di rallentamento (Sternberg, 1969).

I criteri di valutazione per le MA includono:

- Risposte corrette: il numero di risposte corrette fornite entro 45 secondi per ciascuna matrice;
- Falsi allarmi: il numero di risposte errate, ovvero i numeri segnalati che non corrispondono ai bersagli indicati, sempre entro il limite di tempo;
- Omissioni: la quantità di numeri bersaglio non segnati dal partecipante, compresi quelli che si trovano nelle sezioni della matrice completate oltre il tempo massimo consentito (Reynolds & Kamphaus, 2003).

1.23 Linguaggio

Nei soggetti con Mild Cognitive Impairment (MCI), le abilità linguistiche risultano generalmente più preservate rispetto ad altre funzioni cognitive, come la memoria.

Tuttavia, studi recenti evidenziano che anche il linguaggio può mostrare segni precoci di

deterioramento, in particolare nella forma amnestica dell'MCI. Le difficoltà più comuni riguardano il recupero lessicale, con un aumento dei fenomeni “top of the tongue” e una maggiore latenza nel denominare oggetti o persone (Taler & Phillips, 2008).

Inoltre, analisi del linguaggio spontaneo hanno rivelato una riduzione della complessità sintattica e della coerenza discorsiva, elementi che possono riflettere un iniziale declino nelle capacità esecutive e attentive necessarie alla pianificazione linguistica (Duong et al., 2006). Anche se la comprensione del linguaggio e la conoscenza semantica di base tendono a restare relativamente intatte nelle fasi iniziali, le difficoltà pragmatiche e la fluidità verbale (sia fonemica che semantica) sono spesso compromesse, costituendo potenziali indicatori precoci di evoluzione verso forme più gravi di demenza (Henry et al., 2004). Un'attenta valutazione neuropsicologica consente di esplorare diverse componenti della comunicazione verbale, tra cui la comprensione, la produzione, la denominazione e la fluenza. I deficit linguistici possono indicare alterazioni corticali specifiche, in particolare al livello delle regioni perisilviane dell'emisfero sinistro, spesso presenti in diverse condizioni neurologiche, come demenze, afasie post-ictus e malattie neurodegenerative (Lezak et al., 2012). Per una valutazione accurata delle competenze linguistiche sono comunemente utilizzati strumenti standardizzati come il Token Test, le prove di Verbal Fluency e il Boston Naming Test, ciascuno dei quali indaga aspetti distinti del linguaggio.

1.23.1 Token Test

Il Token Test è uno strumento classico per la valutazione della comprensione linguistica, in particolare la capacità di seguire istruzioni verbali di complessità crescente (De Renzi & Vignolo, 1962). Il soggetto deve eseguire una serie di comandi utilizzando gettoni che variano di forma, colore e dimensione. L'aumento graduale della difficoltà delle istruzioni consente di rilevare anche lievi disturbi della comprensione, rendendolo maggiormente sensibile a disfunzioni del linguaggio associate ad afasie fluenti e non fluenti.

Sebbene sia stato inizialmente sviluppato per valutare i disturbi afasici, il Token Test può essere impiegato anche nei soggetti con MCI nei quali può rilevare difficoltà nella comprensione del linguaggio associate a difficoltà attentive e di memoria di lavoro (Paula et al., 2012). Per questo motivo è necessaria un'interpretazione cauta dei risultati (Helm-Estabrooks et al., 1982). In Italia il test è stato adattato e normato, garantendo buona attendibilità nel contesto clinico e nazionale (Spinnler & Tognoni, 1987).

1.23.2 Verbal Fluency (semantica e fonemica)

Il test di fluenza verbale (o Verbal Fluency Test) è uno strumento neuropsicologico breve in cui è richiesto, in un tempo limitato (di solito 60 secondi), di produrre il maggior numero possibile di

parole appartenenti a una specifica categoria semantica (es. animali), e di produrre parole che iniziano con una specifica lettera dell'alfabeto (es. parole con la "F"). Tali prove valutano sia le competenze linguistiche, ossia la capacità di accedere in modo rapido al lessico mentale, sia le funzioni esecutive, quali l'inibizione di risposte inappropriate, l'aggiornamento delle informazioni e lo switching (Henry & Crawford, 2004; Novelli et al.; 1986). La fluenza fonemica è più sensibile ai deficit frontali (funzioni esecutive), mentre la fluenza semantica è spesso compromessa nelle patologie che interessano le regioni temporali, come la malattia di Alzheimer (Henry & Crawford, 2004). Nei soggetti con MCI si osservano frequentemente deficit nella fluenza verbale sia semantica che fonemica, pertanto la valutazione di queste abilità può rappresentare un indice per l'identificazione precoce (Adlam et al., 2006; Henry et al., 2004). I test di fluenza verbale sono semplici e rapidi da somministrare e risultano ampiamente normati nella popolazione italiana (Novelli et al., 1986).

1.23.3 Boston Naming Test (BNT)

Il Boston Naming Test (BNT) è uno degli strumenti più utilizzati per valutare la capacità di denominazione, ossia l'attribuzione del nome corretto a uno stimolo visivo. Il test si compone di 60 immagini di oggetti comuni e meno comuni, ordinate per difficoltà crescente (Kaplan et al., 1983). È particolarmente utile per identificare difficoltà di ricerca lessicale, tipiche della malattia di Alzheimer e di varie forme di afasia. La difficoltà nella denominazione è spesso correlata ad alterazioni nelle aree temporali e parietali sinistre. La prestazione può migliorare con l'uso di cue fonemici, offrendo indicazioni utili sul tipo di disturbo linguistico presente (Bayles et al., 1987). Per la popolazione italiana è disponibile una versione adattata e abbreviata a 30 immagini, tarata sul campione nazionale (Miceli et al., 1994).

1.24 Percezione visuo-spaziale

Nei soggetti con Mild Cognitive Impairment (MCI) le abilità visuospatiali possono risultare compromesse, sebbene con un profilo variabile a seconda del sottotipo clinico. In particolare, i pazienti con MCI non amnestico o multidominio mostrano più frequentemente deficit nelle funzioni visuospatiali rispetto ai pazienti con MCI puramente amnestico (Whitwell et al., 2007). Le difficoltà possono includere: la ridotta capacità di orientarsi nello spazio, la capacità di percepire relazioni spaziali tra oggetti e di riprodurre configurazioni geometriche complesse (Johnson et al., 2009). Tali alterazioni sono spesso associate a disfunzioni delle aree parietali e occipito-temporali, come evidenziato da studi di neuroimaging strutturale e funzionale (Ries et al., 2008). Questi deficit possono avere un impatto significativo sulla vita quotidiana, contribuendo a rendere più complessa la gestione degli oggetti, la guida e l'orientamento spaziale, rappresentando un indicatore predittivo

per la progressione verso forme di demenza, come la variante atipica della malattia di Alzheimer o la demenza a Corpi di Lewy (Mitrushina & Satz, 1995). La valutazione delle abilità visuo-spaziali è fondamentale per indagare il funzionamento integrato della percezione visiva, della memoria spaziale e della pianificazione motoria. Queste abilità coinvolgono principalmente le aree parietali dell'emisfero destro, oltre a strutture sottocorticali e frontali che intervengono nella programmazione del movimento e nella codifica spaziale (Lezak et al., 2012). Tra i test neuropsicologici più utilizzati nella pratica clinica vi sono: il Test dell'Orologio, la Figura Complessa di Rey e il Test di Corsi, ciascuno dei quali valuta specifiche componenti delle funzioni visuo-spaziali.

1.24.1 Clock Drawing Test (CDT)

Il Test dell'Orologio o *Clock Drawing Test (CDT)* è uno strumento semplice ma altamente informativo utilizzato per la valutazione delle capacità visuo-spaziali, delle funzioni esecutive e delle capacità di pianificazione. Al soggetto è richiesto di disegnare un orologio, collocando tutte le cifre correttamente e indicando un orario specifico con le lancette. Il compito coinvolge diverse funzioni cognitive, tra cui la comprensione verbale, la memoria di lavoro, la percezione visuo-spaziale, la capacità grafo-motoria e la pianificazione. È utilizzato soprattutto per lo screening dei disturbi cognitivi, in particolare per distinguere tra deterioramento cognitivo lieve e stadi più avanzati di demenza (Shulman, 2000). Esistono diverse modalità di somministrazione (copia, disegno da memoria, completamento), e differenti criteri di scoring, tra cui metodi di Sunderland, Shulman, Rouleau, che ne influenzano la sensibilità e la specificità diagnostica.

1.24.2 Figura Complessa di Rey

La Figura Complessa di Rey è un test neuropsicologico ampiamente utilizzato per la valutazione delle abilità visuo-costruttive e della memoria visiva. Il soggetto è invitato a copiare una figura complessa e successivamente, dopo un intervallo di tempo (rievocazione differita), di riprodurla senza modello. Questo test permette di esaminare la percezione spaziale, l'organizzazione visuo-motoria, la strategia di codifica e i processi di rievocazione. È particolarmente sensibile a lesioni dell'emisfero destro, ma può evidenziare difficoltà anche in pazienti con danni frontali o con deterioramento cognitivo lieve (Meyers & Meyers, 1995). Il punteggio viene attribuito in base alla corretta riproduzione dei dettagli e sulla loro posizione relativa. Inoltre, l'analisi qualitativa della strategia utilizzata dal soggetto può fornire informazioni utili sulla pianificazione esecutiva.

1.24.3 Test di Corsi

Il Test dei Corsi, o *Corsi Block-Tapping Test*, è una prova neuropsicologica standardizzata finalizzata alla valutazione della memoria visuo-spaziale a breve termine e della memoria di lavoro visuo-spaziale. Il test consiste nel riprodurre una sequenza di cubi toccati dall'esaminatore, inizialmente nello stesso ordine (span diretto) e successivamente in ordine inverso (span inverso). La prova consente di misurare la capacità di mantenere e manipolare informazioni spaziali, coinvolgendo prevalentemente l'emisfero destro e strutture corticali come il lobo parietale e le aree prefrontali (Mammarella & Cornoldi, 2005). È spesso utilizzato per la valutazione di pazienti con lesioni cerebrali, deterioramento cognitivo, disturbi dell'attenzione o dislessia evolutiva. L'ampiezza dello span, ovvero il numero massimo di cubi ripetuti correttamente, rappresenta l'indice di riferimento.

1.25 Ragionamento logico

Il ragionamento logico rappresenta una delle funzioni cognitive superiori fondamentali per la risoluzione di problemi, la formulazione di inferenze e la gestione di situazioni nuove o non familiari. Si tratta di una competenza trasversale, non legata a contenuti specifici, che implica la capacità di elaborare relazioni tra concetti, analizzare informazioni, formulare deduzioni e trarre conclusioni corrette. In ambito neuropsicologico, il ragionamento logico è considerato un indicatore dell'intelligenza fluida (Cattell, 1963), ovvero la capacità di affrontare problemi inediti senza fare ricorso a conoscenze pregresse. La valutazione del ragionamento logico è particolarmente utile per discriminare deficit cognitivi globali, monitorare il funzionamento intellettuale nei quadri di deterioramento cognitivo e indagare le abilità deduttive ed induttive anche in soggetti con un funzionamento intellettuale nella norma. I principali strumenti utilizzati nella pratica clinica comprendono test non verbali, come le Matrici Progressive di Raven, e prove verbali, come il Test dei Giudizi Verbali e il Test di Ragionamento Astratto, che consentono di esplorare diverse modalità di elaborazione logica.

1.25.1 Matrici Progressive di Raven

Le Matrici Progressive di Raven o *Raven's Progressive Matrices (RPM)* rappresentano uno dei test più utilizzati per la valutazione dell'intelligenza fluida e del ragionamento astratto non verbale (Raven, Raven & Court, 2000). Il test si compone di una serie di matrici visive incomplete, nelle quali il soggetto deve identificare l'elemento mancante scegliendo tra più alternative, seguendo una logica coerente con le relazioni geometriche o numeriche tra le figure. Questa prova richiede l'impiego crescente di abilità deduttive, flessibilità mentale e capacità di astrazione. Un punto di forza delle RPM è il loro ridotto impatto linguistico e culturale, che le rende particolarmente

indicate per la valutazione di soggetti con diversa provenienza linguistica, basso livello di scolarità o deficit di linguaggio.

Sono disponibili in tre versioni: La Standard Progressive Matrices (SPM), la Coloured Progressive Matrices (CPM) utilizzata per bambini o adulti con deterioramento cognitivo, e la Advanced Progressive Matrices (APM) per soggetti ad alto funzionamento. Sebbene il MCI si manifesti più frequentemente con deficit di memoria episodica, la valutazione del ragionamento astratto attraverso le RPM può fornire indicazioni aggiuntive sul profilo cognitivo del paziente, soprattutto nelle forme non amnestiche e nelle fasi iniziali di demenza fronto-temporale o vascolare.

1.26 Test dei Giudizi Verbali

In letteratura esistono diverse prove di giudizio verbale, impiegate per valutare la capacità di ragionamento logico su materiale linguistico. Il Test dei Giudizi Verbali è una prova neuropsicologica ideata per valutare la capacità del soggetto di ragionare logicamente su contenuti verbali, attraverso domande che richiedono inferenze, deduzioni e analisi critica. Il compito, generalmente presentato in forma orale o scritta, propone frasi contenenti affermazioni o situazioni logiche, e al soggetto viene chiesto di giudicare la validità delle conclusioni proposte o scegliere tra più alternative la risposta corretta. Il test permette di esaminare l'integrità del pensiero astratto, del giudizio, della comprensione linguistica e della capacità di trarre conclusioni coerenti. È particolarmente sensibile a disfunzioni frontali e temporali, nonché a condizioni cliniche come demenza frontotemporale, schizofrenia e lesioni prefrontali. La performance può essere influenzata dal livello culturale e scolastico del soggetto, pertanto si raccomanda una taratura specifica per la popolazione di riferimento. Nonostante la sua semplicità apparente, il test richiede un buon funzionamento integrato di linguaggio, memoria di lavoro e capacità esecutiva.

1.27 Test di Ragionamento Astratto

Con l'espressione prove di ragionamento astratto si fa riferimento a un insieme eterogeneo di compiti utilizzati per valutare la capacità di individuare relazioni logiche tra stimoli non verbali. Il Test di Ragionamento Astratto è uno strumento progettato per valutare la capacità di identificare relazioni logiche tra concetti, oggetti o simboli e di applicare regole astratte per la risoluzione di problemi. A differenza dei test di ragionamento verbale, questo test si avvale di stimoli non linguistici, come simboli geometrici, sequenze figurative o serie numeriche. Il soggetto è invitato a trovare l'elemento mancante o completare una sequenza seguendo criteri logici impliciti. Questa prova è utile per identificare deficit nelle capacità inferenziali, nella generalizzazione di principi e nella flessibilità cognitiva. La somministrazione del test è particolarmente indicata nei casi in cui si sospettano alterazioni delle funzioni esecutive o dell'intelligenza fluida, come nelle demenze

frontali, nei traumi cranici e nei quadri di deterioramento cognitivo lieve (MCI). La sensibilità del test dipende dalla complessità del materiale presentato e dal grado di astrazione richiesto. È consigliabile utilizzarlo in combinazione con test di ragionamento più concreti o verbali per una valutazione completa del dominio inferenziale.

1.28 Confronto tra strumenti neuropsicologici nella valutazione dell'MCI

La diagnosi di Mild Cognitive Impairment (MCI) richiede l'impiego di molteplici strumenti neuropsicologici per valutare i diversi domini cognitivi compromessi. La letteratura scientifica ha messo in luce numerosi test e batterie che differiscono tra loro per sensibilità, specificità e utilità clinica. In merito alla valutazione della memoria episodica, il Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) è altamente sensibile e specifico, in particolare nel discriminare l'MCI amnestico dalle fasi precoci della malattia di Alzheimer, grazie alla sua capacità di misurare sia il richiamo libero sia quello facilitato da indizi (Grober et al., 2000; Teichmann et al., 2017). Il Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) è utile nel monitoraggio a lungo termine, ma risulta in genere meno accurato del FCSRT nella diagnosi molto precoce (Estévez-González et al., 2003). Il Racconto di Babcock è valido ma meno sensibile al declino mnestico iniziale (Carlesimo et al., 1996). Strumenti come il Trail Making Test (TMT), la Frontal Assessment Battery (FAB), la Tower of London (TOL), l'Hayling Sentence Completion Test e Brixton Spatial Anticipation Test si dimostrano efficaci (Benedet et al., 2002; Gauthier et al., 2006). Il TMT è uno degli strumenti più diffusi per la valutazione della flessibilità cognitiva e delle abilità visuo-motorie (Ashendorf et al., 2008), il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) è particolarmente utile per identificare deficit nel ragionamento astratto e nella capacità di inibizione (Boone et al., 1993); la FAB rappresenta un'opzione rapida per uno screening esecutivo globale (Dubois et al., 2000); la TOL si dimostra utile nel differenziare l'MCI da forme più avanzate di demenza, focalizzandosi sulla pianificazione e sul problem-solving (Shallice, 1982). Il Token Test rappresenta uno strumento sensibile nella valutazione della comprensione linguistica e può fornire informazioni utili nei casi in cui si sospettino difficoltà linguistiche associate al declino cognitivo (Taler & Phillips, 2008). La Fluenza Verbale (fonemica/semantica) fornisce dati utili ma è meno specifica se utilizzata singolarmente, mentre il Test di Denominazione contribuisce alla valutazione del lessico, ma è meno sensibile nelle prime fasi (Henry et al., 2004). La Figura Complessa di Rey e il Clock Drawing Test (CDT) sono ampiamente usati e permettono una valutazione integrata di più processi (Possin, 2010). Il Test di Corsi è sensibile alla memoria visuo-spaziale a breve termine ma è meno impiegato nella pratica clinica rispetto agli altri due (Piccardi et al., 2014). Le Matrici Progressive di Raven (RPM) sono utili per il ragionamento non verbale e possono contribuire alla descrizione del profilo cognitivo

(Raven, Raven & Court, 2000). Il Test dei Giudizi Verbali è utile per valutare il ragionamento basato su contenuti verbali, ma è meno specifico per l'MCI.

Per una valutazione globale, sono disponibili diverse batterie neuropsicologiche che integrano più domini cognitivi. Il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) risulta in genere più sensibile del Mini-Mental State Examination (MMSE) nel rilevare l'MCI (Nasreddine et al., 2005; Trzepacz et al., 2015), con valori di sensibilità riportati intorno al 90% per il MoCA e nettamente inferiori per il MMSE.

L'Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (ACE-R/ACE-III) copre ampiamente più domini cognitivi, e in particolare include una valutazione dettagliata del linguaggio (Wang et al., 2019). Il Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) è adatto al monitoraggio longitudinale ma meno specifico per la diagnosi precoce (Duff et al., 2008); Il CERAD include subtest utili ma con minore sensibilità nella rilevazione molto precoce dell'MCI rispetto a FCSRT o MoCA (Welsh et al., 1994). Il CANTAB consente la valutazione dettagliata di diversi domini cognitivi, ma il suo utilizzo richiede risorse specifiche non sempre disponibili nella pratica clinica quotidiana (Robbins et al., 1994). In conclusione, il MoCA e l'ACE-III si dimostrano le batterie più efficienti per il rilevamento precoce dell'MCI, mentre test mirati come il FCSRT per la memoria e il TMT per le funzioni esecutive risultano particolarmente indicati per un approfondimento diagnostico.

La scelta degli strumenti deve essere sempre guidata dal dominio cognitivo di interesse, dall'obiettivo clinico e dalla necessità di sensibilità ai primi segnali di declino.

Tabella 2.1 Confronto tra i principali test neuropsicologici utilizzati nella diagnosi di Mild Cognitive Impairment (MCI) in base a sensibilità, specificità e utilità clinica.

Test Neuropsicologico	Dominio Cognitivo	Sensibilità	Specificità	Utilità Clinica
Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)	Memoria Semantica	Elevata	Elevata	Elevata accuratezza predittiva nella progressione da MCI a AD. (Lemos et al., 2017)

Rey - Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)	Memoria Verbale	80% (Estévez-González et al., 2003)	82% (Estévez-González et al., 2003)	Utile, ma meno sensibile del FCSRT nella fase prodromica.
Raccontino di Babcock	Memoria Verbale	-	-	Valido, ma meno sensibile nelle fasi iniziali (Carlesimo et al., 1996)
Trail Making Test (TMT)	Funzioni esecutive	78% (Ashendorf et al., 2008)	79% (Ashendorf et al., 2008)	Utile per rilevare disfunzioni esecutive nel MCI non amnestico.
Frontal Assessment Battery (FAB)	Funzioni esecutive	77% (Dubois et al., 2000)	87% (Dubois et al., 2000)	Rapido e pratico per uno screening generale delle funzioni frontali.
Tower of London (TOL)	Pianificazione, problem solving	-	-	Utile nel differenziare l'MCI da forme più avanzate di demenza (Shallice et al., 1982)
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	Ragionamento Astratto, flessibilità	-	-	Sensibile nell'identificare disfunzioni esecutive.

Token Test	Comprensione Linguistica	-	-	Sensibile a disturbi della comprensione verbale (Taler & Phillips, 2008)
Test di Fluenza Verbale (fonemica e semantica)	Linguaggio	-	-	Utile nel rilevare alterazioni cognitive precoci, ma è meno specifica da sola.
Boston Naming Test	Linguaggio	-	-	Valido per valutare l'accesso al lessico; meno sensibile da solo nelle fasi precoci di MCI.
Figura Complessa di Rey	Visuo-costruttivo, memoria visiva	-	-	Sensibile nel rilevare deficit visuo-spaziali e mnestici.
Test dell'orologio	Pianificazione visuo-spaziale, attenzione	76% - 85% (Arahamian et al., 2009)	81% - 88% (Arahamian et al., 2009)	Utile per lo screening della demenza, ma meno accurato per il MCI (Arahamian et al., 2009)
Test di Corsi	Memoria visuo-spaziale a breve termine	-	-	Sensibile, ma meno impiegato nella pratica clinica per l'identificazione precoce dell'MCI.

Matrici Progressive di Raven (RPM)	Intelligenza fluida e Ragionamento astratto	-	-	Non specifico per la diagnosi precoce di MCI.
Test dei Giudizi Verbali	Ragionamento Verbale	-	-	Utile per valutare il ragionamento logico verbale basato su conoscenze pregresse e funzioni esecutive.
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	Multidominio	90% (Nasreddine et., 2005)	87% (Nasreddine et., 2005)	Ottimo l'individuazione precoce dell'MCI; più sensibile rispetto al MMSE.
Mini-Mental State Examination (MMSE)	Cognizione globale	66% (Tsoi et al., 2015)	74% (Tsoi et al., 2015)	Utile nelle fasi avanzate; poco sensibile per l'MCI.
Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R) e ACE – III	Multidominio	85% - 88% (Siciliano et al., 2016)	80% - 85% (Siciliano et al., 2016)	Alternativa valida al MoCA, sensibile anche al linguaggio.
Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status (RBANS)	Multidominio	80% (Duff et al., 2008)	75% (Duff et al., 2008)	Utile nel monitoraggio longitudinale delle funzioni cognitive; meno specifico

				nella diagnosi precoce di MCI (Duff et al., 2008)
Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)	Multidominio	-	-	Subtest utili, ma con specificità inferiore rispetto a MoCA e FCSRT (Welsh et al., 1994).
Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)	Multidominio	-	-	Elevata precisione; richiede software e competenze specifiche.

1.29 Sensibilità e specificità per l'MCI

Numerosi studi hanno dimostrato che strumenti come il MoCA (Montreal Cognitive Assessment) presentano una sensibilità più elevata rispetto al MMSE (Mini Mental State Examination) nel rilevare i primi segni di MCI, mentre il MMSE è più specifico ma meno sensibile. Test mirati alla memoria episodica, come il Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) e il Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) hanno mostrato una elevata sensibilità nella discriminazione dei sottotipi MCI, in particolare nella forma amnestica. Tuttavia, è importante considerare anche il livello di istruzione e l'età del soggetto, poiché tali fattori possono influenzare significativamente le prestazioni. Tra gli strumenti che si sono rivelati più efficaci nella distinzione tra soggetti con MCI e individui sani, spiccano i test di memoria episodica come il RAVLT e il FCSRT, particolarmente indicati per il MCI di tipo amnestico. Anche i test di attenzione selettiva (es. Stroop Test), le prove di funzioni esecutive (come il Trail Making Test B e il Digit Symbol Substitution Test) e i test di linguaggio (Fluenze verbali e Boston Naming Test) forniscono un valido supporto nella discriminazione. L'integrazione tra più prove che analizzano differenti domini cognitivi rappresenta la strategia più efficace per aumentare il potere discriminante. Ogni test, tuttavia, presenta punti di forza e limiti.

I test di screening come il MMSE o il MoCA sono rapidi e semplici da somministrare, ma possono non essere sufficientemente sensibili nell'identificazione dei deficit cognitivi molto lievi. Test più

articolati, come il FCSRT o il RAVLT, forniscono un quadro più dettagliato delle abilità mnestiche, ma richiedono tempo e competenze maggiori per la loro somministrazione e interpretazione. Le fluenze verbali, pur essendo rapide, possono essere influenzate da fattori linguistici, culturali e motivazionali. Pertanto, la scelta dello strumento deve essere sempre guidata dal contesto clinico, dalle caratteristiche individuali del paziente e dagli obiettivi specifici della valutazione.

1.30 Considerazioni personali e cliniche

L'esperienza clinica e la letteratura neuropsicologica suggeriscono che l'impiego dei test neuropsicologici deve essere sempre accompagnato da un'attenta osservazione del comportamento del paziente durante la somministrazione, nonché da un'anamnesi approfondita. Spesso, ciò che emerge in modo evidente dai punteggi può essere integrato o meglio interpretato alla luce della qualità delle risposte, della modalità di approccio al compito e della consapevolezza del soggetto rispetto alle proprie difficoltà. I test, sebbene validati, non possono mai sostituire il giudizio clinico. Gli strumenti come il MoCA, il FCSRT e la Figura Complessa di Rey hanno una maggiore sensibilità nel rilevare precocemente i deficit, rispetto ai test classici come il MMSE. Si conferma la necessità di adattare i test al background culturale e al livello di scolarità. Dal punto di vista clinico, i test più utili sono quelli che combinano rapidità di somministrazione con alta sensibilità. Il MoCA, ad esempio, risulta più completo del MMSE per una prima valutazione globale. Test specifici come il RAVLT, lo Stroop Test e le Matrici Progressive di Raven offrono invece una panoramica più dettagliata dei singoli domini cognitivi. È utile, inoltre, anche il Boston Naming Test per la valutazione delle funzioni linguistiche.

1.31 L'importanza di un approccio integrato

L'adozione di un approccio integrato nella valutazione neuropsicologica è oggi considerata una prassi fondamentale. L'utilizzo combinato di test di screening e di approfondimento consente di ottenere un quadro più chiaro e sfaccettato del funzionamento cognitivo del paziente. Questo approccio permette di evidenziare pattern cognitivi specifici, fondamentali per una diagnosi differenziale tra diverse forme di MCI e demenze. L'uso di batterie multiple consente di mitigare i limiti di ciascun test, bilanciando sensibilità e specificità. Permette di analizzare memoria, attenzione, funzioni esecutive, linguaggio e ragionamento logico per una mappatura più completa delle capacità cognitive e di identificare con maggiore precisione il dominio maggiormente compromesso. Questo approccio migliora l'affidabilità diagnostica e riduce il rischio di falsi negativi. La valutazione multimodale integra inoltre osservazioni cliniche, scale funzionali, strumenti comportamentali e, ove possibile, dati di neuroimaging. Ciò consente di delineare un profilo cognitivo individuale, utile non solo per la diagnosi, ma anche per l'impostazione di

programmi riabilitativi personalizzati. Una diagnosi centrata sul profilo del paziente permette di distinguere deficit cognitivi legati a patologie neurodegenerative da quelli associati a condizioni transitorie o psicologiche.

CAPITOLO 3

Confronto critico delle tarature normative e delle proprietà psicometriche degli strumenti per la valutazione del Mild Cognitive Impairment.

1.32 Obiettivi e criteri di selezione degli studi

Gli strumenti neuropsicologici sono fondamentali nella pratica clinica per l'identificazione precoce del deterioramento cognitivo. Tuttavia, la loro efficacia diagnostica dipende in larga misura dalla qualità delle tarature normative su cui si basano. Per interpretare correttamente il punteggio di un paziente, infatti, non è sufficiente conoscere la struttura del test, ma è necessario disporre di dati normativi solidi, aggiornati e che siano rappresentativi della popolazione di riferimento. Il presente capitolo analizza criticamente le principali tarature italiane disponibili per gli strumenti cognitivi più utilizzati, con un focus particolare sulle fasce d'età e sui livelli di istruzione più rilevanti nella pratica clinica.

L'analisi si concentrerà sulla valutazione di aspetti quali: la dimensione dei campioni normativi, la distribuzione dei soggetti per età e livello di istruzione e la loro rappresentatività, la presenza di procedure di correzione e di tabelle per punteggi equivalenti o percentili, le caratteristiche psicometriche riportate (sensibilità, specificità e cut-off), e, infine, i limiti metodologici degli studi e le implicazioni cliniche.

Attraverso tabelle comparative il capitolo mira a mostrare quanto le tarature influenzino la validità clinica dello screening, e come una stessa performance possa assumere significati diversi in base al riferimento normativo utilizzato.

Il paragrafo descrive i criteri adottati per la selezione degli studi normativi, le variabili estratte da ciascuno studio e i metodi utilizzati per il confronto critico delle diverse tarature.

Per la selezione degli studi normativi sono stati considerati studi che forniscono tabelle di correzione per età e istruzione, punteggi corretti, punteggi equivalenti e, quando disponibili, percentili e limiti di normalità. È stata posta particolare attenzione alla solidità metodologica degli studi, includendo quelli basati su campioni numericamente adeguati e procedure statistiche coerenti con gli attuali standard della psicomatria applicata. Sono stati quindi selezionati gli studi italiani più rappresentativi e citati in letteratura, integrando tarature storiche (es. Measso et al., 1993) con lavori più recenti (es. Conti et al., 2015 per il MoCA; Pigliautile et al., 2015 per l'ACE-R; Foderaro et al., 2022 per il MMSE). Per garantire un confronto rigoroso, sono state estratte da ciascuna taratura le caratteristiche descrittive del campione, quali la numerosità complessiva, l'età media con i relativi

intervalli, il livello di istruzione e la sua distribuzione. Contemporaneamente, sono state analizzate le proprietà psicometriche, quali la media e la deviazione standard dei punteggi grezzi, l'influenza delle variabili demografiche (età, istruzione, sesso) e il tipo di modello statistico adottato (lineare, non lineare o misto), insieme alle trasformazioni applicate ai dati (ad esempio logaritmiche o quadratiche) e ai coefficienti correttivi derivati dalle analisi multivariate.

Ulteriori analisi si sono concentrate sulla struttura delle informazioni normative fornite da ciascun studio: tabelle di correzione per età e istruzione, punteggi corretti, punteggi equivalenti, percentili e limiti di tolleranza, nonché l'identificazione dei range di normalità, delle soglie borderline o patologiche, e quando disponibili, delle norme specifiche per i singoli sottodomini cognitivi, come nel caso dei profili forniti dall'ACE-R. Infine, per ciascuna taratura sono stati raccolti i dati sull'accuratezza diagnostica, in particolare i cut-off per distinguere i soggetti sani, quelli con MCI e quelli con demenza, insieme alla sensibilità, specificità e, quando riportati, agli indici derivati dalle analisi ROC quali l'AUC.

L'integrazione di questi parametri consente non solo di valutare la qualità e la solidità delle norme, ma anche di comprendere le differenze metodologiche e cliniche che distinguono una taratura dall'altra, permettendo un confronto critico e coerente con gli obiettivi del capitolo.

1.33 Mini - Mental State Examination (MMSE)

La prima taratura italiana del Mini-Mental State Examination è stata realizzata da Measso et al. (1993) su un ampio campione di 906 soggetti sani, di età compresa tra 20 e 79 anni e con un livello di istruzione variabile tra 0 e 13 anni, reclutati in diverse città italiane e nella Repubblica di San Marino. Lo studio ha dimostrato in modo sistematico l'influenza delle variabili demografiche, in particolare dell'età e dell'istruzione, sulle prestazioni del MMSE. Attraverso l'uso della regressione lineare multipla e successivamente di un modello di regressione non lineare, gli autori hanno ricavato coefficienti correttivi utili a ridurre l'influenza delle variabili demografiche sui punteggi grezzi. Il cut-off non è inteso come soglia diagnostica per l'MCI o la demenza, ma come valore di riferimento derivabile dai percentili corretti, rendendo questa taratura utile per lo screening di popolazioni adulte sane.

Successivamente, Magni et al. (1996) hanno fornito una taratura specifica per la popolazione anziana, basata su un campione di 1019 soggetti cognitivamente sani di età pari o superiore ai 65 anni. Anche in questo caso è stata confermata l'influenza significativa dell'età e dell'istruzione sul punteggio MMSE, mentre il sesso non è risultato essere un fattore predittivo significativo. L'uso combinato della regressione lineare e non lineare ha permesso di ottenere coefficienti di correzione più accurati per l'interpretazione clinica del punteggio. Il cut-off identificato corrisponde al 5°

percentile (22 punti), ma gli stessi autori sottolineano che questo dato non ha alcun valore diagnostico per l'MCI o la demenza. La taratura di Magni et al., (1996) è particolarmente utile per lo screening geriatrico, anche se presenta alcune limitazioni dovute alla scarsa rappresentatività dei soggetti con un'età avanzata e livelli di istruzione elevati.

Lo studio di Grigoletto et al. (1999) ha ampliato la prospettiva normativa. Le norme sono state costruite utilizzando funzioni a gradini basate sul 5° percentile e successivamente è stato impiegato il metodo delle regressioni lineari per facilitarne l'uso clinico. I risultati confermano che le prestazioni diminuiscono con l'aumentare dell'età e con bassi livelli di istruzione.

Infine, la taratura più recente proposta da Foderaro et al. (2022) risponde alla necessità di un aggiornamento normativo in relazione ai cambiamenti socio-culturali della popolazione. Il campione comprende 361 soggetti sani di età compresa tra 20 e 95 anni, reclutati nel Nord Italia e nel Canton Ticino. Anche questo studio mostra effetti significativi di età, istruzione e sesso sui punteggi MMSE, con un aumento generale delle prestazioni rispetto alle tarature precedenti, soprattutto negli adulti con bassi livelli di istruzione. Il cut-off proposto è stato aumentato a 26/30, suggerendo che l'utilizzo delle soglie cliniche tradizionali potrebbe oggi essere poco sensibile nell'identificare l'MCI. Tuttavia, gli autori sottolineano come la dimensione del campione e la sua distribuzione geografica limitano la piena generalizzabilità delle norme. Queste tarature descrivono un quadro coerente dell'MMSE come strumento altamente sensibile alle variabili socio-demografiche. L'età e l'istruzione emergono come fattori determinanti nelle prestazioni, mentre il ruolo del genere appare meno stabile e più dipendente dalle fasce d'età considerate. Le differenze tra le tarature storiche e quelle più recenti evidenziano un graduale aumento delle prestazioni medie nella popolazione generale, rendendo necessario un continuo aggiornamento dei cut-off per evitare di sottostimare o sovrastimare il rischio di declino cognitivo.

Tabella 0.1 Confronto delle principali tarature italiane del MMSE

Taratura	Campione	Età	Istruzione	Metodo Statistico	Cut-off	Note
Measso et. al., 1993	906	20 – 79 anni	0-13 anni	Regressione lineare multipla e modello di regressione multipla non lineare (NLMR) con trasformazioni logaritmiche e quadratiche.	Non definito; variabile in base a età e scolarità.	Performance al test significativamente influenzata dall'età e dal livello di scolarità.
Magni et al., 1996	1019	65 – 89 anni	0 – 17 anni	Regressione lineare multipla e modello di regressione multipla non lineare (NLMR) con trasformazioni logaritmiche e quadratiche.	22/30 (punteggi o corretto)	Studio normativo condotto su popolazione anziana; prevede correzioni demografiche
Grigoletto et al., 1999	908	20 – 79 anni	0 – 5; 6 – 10; >10 anni	Regressione lineare per stimare l'effetto di età, sesso e istruzione; cut-off costruiti tramite percentili per fasce d'età.	Variabile in base a età, sesso e istruzione.	Performance al test significativamente influenzata da età e livello di istruzione.
Foderaro et al., 2022	361	20 – 95 anni	4 – 22 anni	Regressione lineare multipla per stimare l'effetto di età, istruzione e sesso;	≥ 26/30	Taratura recente; punteggi medi superiori rispetto alle tarature precedenti;

				trasformazione in punteggi corretti e punteggi equivalenti; cut-off basato su percentili.		revisione dei criteri di classificazione
--	--	--	--	---	--	--

1.33.1 Analisi comparativa delle tarature del MMSE

La tabella riassume le principali caratteristiche metodologiche delle quattro tarature italiane del Mini-Mental State Examination considerate nel presente capitolo. La prima standardizzazione, proposta da Measso et al. (1993), si basa su un ampio campione rappresentativo della popolazione adulta (20–79 anni) con un livello di istruzione molto eterogeneo (0–15 anni). In questo studio il punteggio MMSE risulta fortemente influenzato dall'età e dall'istruzione, motivo per cui gli autori adottano modelli di regressione multipla sia lineari che non lineari con trasformazioni logaritmiche e quadratiche. Non viene proposto un cut-off unico, ma soglie correttive che variano in base alle caratteristiche demografiche. La successiva taratura di Magni et al. (1996) si concentra sulla popolazione anziana (65–89 anni), fornendo dati particolarmente rilevanti per lo screening geriatrico. Anche in questo caso viene utilizzata una combinazione di regressione lineare e non lineare con trasformazioni dei predittori. A differenza di Measso et al., viene indicata una soglia inferenziale pari a 22/30, corrispondente al 5° percentile della distribuzione dei punteggi corretti per età e istruzione.

Lo studio di Grigoletto et al. (1999) amplia ulteriormente la base normativa includendo soggetti tra i 20 e i 79 anni, suddivisi in tre livelli di istruzione (0–5; 6–10; >10 anni). In questo caso l'analisi statistica si basa principalmente su modelli di regressione lineare per stimare l'effetto delle variabili demografiche, mentre i cut-off sono costruiti mediante percentili specifici per fasce di età, sesso e istruzione. Anche questa taratura conferma la forte influenza dell'età e dell'istruzione sulle prestazioni al MMSE.

Infine, la taratura più recente di Foderaro et al. (2022) introduce un aggiornamento normativo basato su un campione molto ampio di soggetti per fascia d'età (20–95 anni) e con un livello di istruzione esteso (4–22 anni). L'analisi è condotta utilizzando una regressione lineare multipla, che include età, istruzione e sesso come predittori, con punteggi trasformati in punteggi corretti ed equivalenti. Questo studio propone un cut-off aggiornato pari a 26/30, in linea con l'aumento delle prestazioni medie nella popolazione contemporanea. Nel complesso, le tarature mostrano come il punteggio MMSE risulta fortemente influenzato dalle variabili socio-demografiche, in particolare

l'età e il livello di istruzione, e come i cut-off debbano essere interpretati in modo dinamico e contestualizzato alla taratura di riferimento.

Tabelle 0.2 Valori normativi del MMSE nelle principali tarature italiane

Studio	Punteggio atteso	DS	Range normale	Cut-off	Punteggio equivalente	Percentile
Measso et al., 1993	27,7	± 2,6	25-30	24-26*	0 – 4	5°
Magni et al., 1996	27,0	± 2,4	22 – 30	22/30 (punteggio corretto)	0 – 4	5°
Grigoletto et al., 1999	Non definito	-	Variabile per età, sesso e istruzione.	Non esiste cut-off unico, ma varia in base ad età, sesso, istruzione.	-	5°
Foderaro et al., 2022	28,6	± 1,7	23-30	≥ 26/30	0 – 4	-

1.33.2 Confronto dei valori normativi del MMSE

Dal confronto emerge una progressiva variazione dei valori medi attesi nelle diverse epoche di pubblicazione, con un incremento delle prestazioni medie nelle tarature più recenti, verosimilmente legato ai cambiamenti socio-culturali e all'aumento generale del livello di istruzione nella popolazione. Le tarature storiche (Measso et al., 1993; Magni et al., 1996; Grigoletto et al., 1999) non prevedono un cut-off unico, ma utilizzano soglie derivate dal 5° percentile stratificate per età, sesso e livello di istruzione, confermando che l'interpretazione del punteggio MMSE deve sempre essere effettuata in modo demograficamente corretto. La taratura più recente di Foderaro et al.

(2022), invece, propone un cut-off fisso pari a 26/30 e introduce l'uso sistematico dei punteggi equivalenti (ES 0–4), rendendo l'interpretazione clinica più immediata e standardizzata. Nel loro insieme, questi dati evidenziano come il significato clinico di uno stesso punteggio MMSE possa variare in modo rilevante in funzione della taratura di riferimento adottata.

1.34 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Le principali tarature italiane del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) mostrano un'evoluzione metodologica coerente con lo sviluppo degli standard neuropsicologici e con le esigenze cliniche di identificazione precoce del Mild Cognitive Impairment. Il primo contributo normativo sistematico è rappresentato dallo studio di Conti et al. (2015), che ha fornito norme basate su un campione di soggetti sani di età compresa tra 60 e 80 anni, utilizzando un approccio di regressione multipla per correggere i punteggi in base all'età e al livello di istruzione e introducendo, per la prima volta per il MoCA italiano, il sistema dei punteggi equivalenti. Questo studio ha dimostrato come i punteggi grezzi italiani sono in media inferiori rispetto a quelli del campione canadese, evidenziando la necessità di norme specifiche per il contesto culturale italiano.

Un significativo ampliamento delle basi normative è stato successivamente fornito da Santangelo et al. (2015), che hanno costruito la prima vera taratura nazionale del MoCA su un campione ampio (oltre 400 soggetti) e geograficamente eterogeneo, con una fascia di età che si estendeva fino ai 95 anni. Anche in questo caso è stata confermata la forte influenza dell'età e del livello di istruzione sulla prestazione, mentre l'effetto del genere si è rivelato limitato e confinato ad alcuni sottodomini. A differenza dello studio di Conti, Santangelo et al. hanno adottato un approccio non parametrico per definire i limiti di tolleranza e soglie interpretative, dimostrando come l'uso del cut-off internazionale di 26/30 può condurre a una sovrastima del deterioramento cognitivo nella popolazione italiana. La disponibilità di griglie di correzione stratificate per età e livello di istruzione e punteggi equivalenti rende questa taratura il principale riferimento clinico per l'utilizzo del MoCA in Italia.

Più recentemente, lo studio di Bernini et al. (2025) non propone una nuova taratura in senso stretto, ma affronta un problema metodologico di grande rilevanza applicativa: la conversione tra MMSE e MoCA in soggetti sani e in popolazioni cliniche (Alzheimer e Parkinson). Utilizzando una procedura di equating equipercetile con log-linear smoothing, gli autori hanno dimostrato che le due scale non sono direttamente comparabili, nonostante presentino una correlazione da moderata ad alta. I risultati confermano la maggiore sensibilità della MoCA nel rilevare i deficit lievi e soprattutto le compromissioni esecutive, in particolare nei pazienti con malattia di Parkinson. Le tabelle di conversione proposte sono particolarmente utili per il confronto retrospettivo dei dati e il

monitoraggio longitudinale, sebbene mostrino limiti di affidabilità nei range estremi di punteggio. Nel loro insieme, questi tre studi delineano un quadro coerente del MoCA come strumento sensibile alle variabili socio-demografiche e particolarmente efficace nella diagnosi precoce dell'MCI. Il passaggio dalle prime norme regression-based (Conti et al., 2015), alla taratura nazionale completa con cut-off clinici e punteggi equivalenti (Santangelo et al., 2015), alle moderne tabelle di conversione tra strumenti (Bernini et al., 2025), riflette l'evoluzione della standardizzazione neuropsicologica in Italia. Sul piano clinico, tali evidenze suggeriscono di utilizzare preferibilmente le norme di Santangelo et al. (2015) per la valutazione individuale del MoCA, integrandole, quando necessario, con le tabelle di conversione di Bernini et al. (2025).

Tabella 0.3 Confronto delle principali tarature italiane del MoCA

Taratura	Campione	Età	Istruzione	Metodo Statistico	Cut-off	Note
Santangelo et al., 2015	415 (252 F, 163 M)	21 – 95 anni	3 – 10 anni	Regressione lineare multipla per correzione di età e istruzione; trasformazione in punteggi corretti ed equivalenti.	15.5 – Cut-off basato su punteggi corretti ed equivalenti	Cut – off derivato da punteggi normativi corretti
Conti et al., 2015	225	60 – 80 anni	5 – 23 anni	Regressione lineare multipla con correzione per età e istruzione; calcolo di valori normativi e cut-off clinici.	Cut-off inferenziale	Taratura orientata allo screening geriatrico; cut – off clinico diretto sul punteggio grezzo;

						ampia applicabilità clinica
Bernini et al., 2025	1423 (1203 sani; 93 pazienti con AD; 127 pazienti con PD)	≥ 50	≥ 5 anni	Analisi ROC per la definizione dei cut-off diagnostici e valutazione di sensibilità e specificità.	Cut-off definito mediante analisi ROC	Studio clinico di accuratezza diagnostica

1.34.1 *Analisi comparativa delle tarature del MoCA*

La tabella sopra riportata mette a confronto le principali tarature italiane del Montreal Cognitive Assessment (MoCA), evidenziando come le diverse norme disponibili derivino da campioni, fasce d'età e obiettivi clinici differenti. Lo studio di Santangelo et al. (2015) rappresenta la principale taratura normativa per l'adulto e l'anziano, basata su un ampio intervallo di età (21–95 anni) con livelli di scolarità prevalentemente medio-bassi. In questo lavoro, il punteggio grezzo viene corretto per età e istruzione mediante regressione lineare multipla e trasformato in punteggi corretti ed equivalenti; la soglia inferenziale ($\approx 15,5$ sui punteggi corretti) definita sul 5° percentile, non ha valore diagnostico diretto, ma indica un limite di compromissione statistica. Diversamente, lo studio di Conti et al. (2015) è focalizzato su una popolazione anziana (60–80 anni) e propone una soglia operativa sul punteggio grezzo ($\geq 25/30$), utile per lo screening in ambito geriatrico. Anche in questo caso, le norme sono corrette per età e istruzione mediante regressione multipla, rendendo la taratura particolarmente applicabile nei contesti clinici ambulatoriali.

Lo studio di Bernini et al. (2025), infine, si colloca in una prospettiva prevalentemente diagnostica, includendo un ampio campione clinico (soggetti sani, pazienti con Alzheimer e Parkinson). In questo caso, i cut-off non derivano da modelli normativi ma da analisi ROC, finalizzate a massimizzare sensibilità e specificità nella distinzione tra gruppi clinici. Questa differenza metodologica rende tale taratura particolarmente utile per la valutazione diagnostica differenziale, ma meno comparabile con le tarature puramente normative. Nel loro insieme, queste tarature mostrano come il MoCA sia uno strumento fortemente sensibile alle variabili socio-demografiche e

come il significato clinico del punteggio dipenda in modo sostanziale dal tipo di riferimento normativo adottato (normativo vs clinico-diagnostico).

Table 0.4 Valori normativi del MoCA nelle principali tarature italiane

Studio	Punteggio atteso	DS	Range normale	Cut-off	Punteggio Equivalente	Percentile
Santangelo et al., 2015	21,98	-	-	≤ 15,5	0 – 4	5°
Conti et al., 2015	23,28	± 3,22	0 – 30 (range teorico)	Cut-off inferenziale variabile per età e istruzione	-	5°

1.34.2 Confronto dei valori normativi del MoCA

La tabella riassume i principali parametri normativi disponibili per il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) nelle due tarature più utilizzate in ambito italiano, Santangelo et al. (2015) e Conti et al. (2015), che differiscono per fascia d'età, numerosità campionaria e impostazione metodologica. Lo studio di Santangelo et al. (2015) rappresenta la prima taratura italiana su un ampio campione di soggetti sani (21–95 anni). Gli autori non rendono centrale un valore medio grezzo con relativa deviazione standard, ma costruiscono i valori normativi attraverso punteggi corretti ed equivalenti, ottenuti mediante regressione lineare multipla per età e istruzione. Il cut-off inferenziale, definito tramite procedura non parametrica sul 5° percentile, è pari a 15,5 punti sui punteggi corretti. Vengono inoltre forniti punteggi equivalenti su scala 0–4, rendendo il MoCA direttamente confrontabile con altri test neuropsicologici standardizzati. Non viene invece riportato un range normale unico, proprio perché l'interpretazione del punteggio dipende dalle correzioni demografiche. La taratura di Conti et al. (2015) è specificamente riferita alla popolazione anziana (60–80 anni) e fornisce anche parametri descrittivi completi. In questo studio il punteggio medio atteso del MoCA è pari a 23.28 (DS = 3,22). Anche in questo caso vengono calcolati punteggi corretti, punteggi equivalenti (0–4) e cut-off su base non parametrica, corrispondenti al 5° percentile

dei punteggi corretti, evitando così l'uso di soglie grezze fisse come quelle proposte nello studio canadese. Il range teorico 0–30 non viene utilizzato come riferimento clinico diretto, proprio perché l'interpretazione avviene sempre su punteggi aggiustati per età e istruzione.

Nel loro insieme, queste due tarature confermano che non esiste un cut-off unico valido per tutta la popolazione, ma che la normalità e la patologia devono essere interpretate in funzione delle variabili demografiche. Inoltre, l'introduzione sistematica dei punteggi equivalenti consente un'integrazione più precisa del MoCA nei profili neuropsicologici complessi, superando l'uso del solo punteggio totale grezzo.

1.34.3 Conclusione MoCA – MMSE

Nel loro insieme, le tarature italiane del Mini-Mental State Examination (MMSE) e della Montreal Cognitive Assessment (MoCA) delineano un quadro coerente dell'importanza delle variabili socio-demografiche, in particolare l'età e l'istruzione, nell'interpretazione dei punteggi di screening cognitivo. Tutti gli studi analizzati concordano nel dimostrare come l'uso di cut-off fissi, non corretti in base alle caratteristiche individuali, possa condurre a errori di classificazione, soprattutto nelle fasce di popolazione anziana e con basso livello di istruzione. Il MMSE, pur rimanendo lo strumento più diffuso nella pratica clinica, presenta limiti significativi nella sua sensibilità al deterioramento cognitivo lieve ed è fortemente influenzato dall'età e dal livello di istruzione, rendendo indispensabile l'uso di tarature corrette. Il MoCA, invece, è maggiormente sensibile al Mild Cognitive Impairment e a iniziali deficit delle funzioni esecutive, rendendolo più adatto nelle prime fasi del declino cognitivo, a condizione che vengano utilizzate le norme italiane con i relativi cut-off corretti. Nel complesso, il confronto tra MMSE e MoCA evidenzia come questi strumenti non siano direttamente comparabili o intercambiabili, ma piuttosto complementari: il MMSE rimane un prezioso strumento di screening generale, mentre il MoCA è uno strumento di secondo livello più sensibile per l'identificazione precoce dell'MCI. L'utilizzo di tarature aggiornate e specifiche per la popolazione italiana è quindi fondamentale per garantire un'interpretazione clinicamente valida dei risultati.

1.35 Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (ACE-R)

L'Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (ACE-R) è una batteria di screening cognitivo che si è progressivamente affermata come strumento più sensibile rispetto al MMSE nel rilevare il deterioramento lieve e la demenza precoce. La letteratura italiana sull'ACE-R e sul suo successore, ACE-III, si è sviluppata in diverse fasi, passando dagli studi di validazione clinica alle effettive tarature normative su soggetti sani.

Il primo passo è stato compiuto da Pigliautile et al. (2012), che hanno tradotto e adattato culturalmente l'ACE-R in italiano. Utilizzando un campione di 179 anziani (72 controlli sani e 107 pazienti con demenza lieve di varie eziologie), gli autori hanno valutato l'attendibilità, la validità e l'accuratezza diagnostica dello strumento. L'ACE-R ha mostrato un'eccellente consistenza interna ($\alpha = 0,85$) e una forte correlazione con il MMSE ($r \approx 0,90$), ma con una sensibilità e una specificità superiori nella discriminazione dei pazienti con demenza, specialmente nel gruppo old-old (≥ 75 anni). Le curve ROC hanno mostrato valori AUC molto elevati ($\approx 0,93-0,94$), con cut-off ottimali differenziati per età (79/100 per i < 75 anni; 60/100 per i ≥ 75 anni), confermando che l'ACE-R è più adatto del MMSE a rilevare il deterioramento lieve nei gruppi di età più avanzata. Tuttavia, si tratta di uno studio di validazione, non ancora di una taratura normativa su una popolazione sana. Questa lacuna è colmata da Pigliautile et al. (2015), che forniscono i primi dati normativi italiani specifici per l'ACE-R. Su un campione di 264 soggetti cognitivamente sani, di età compresa tra i 60 e 93 anni e con un livello di istruzione compreso tra 1 e 19 anni, gli autori costruiscono norme corrette per età e scolarità. Utilizzando modelli di regressione lineare, vengono stimati punteggi corretti e calcolati i punteggi equivalenti (ES), insieme ai limiti di tolleranza inner e outer per distinguere tra prestazioni normali, borderline e patologiche. L'età e l'istruzione sono fortemente associate al punteggio totale, mentre il sesso non ha un effetto significativo. Viene proposta una soglia di riferimento pari a 66,92/100. Questo lavoro è particolarmente rilevante nel contesto dell'MCI, perché rende l'ACE-R utilizzabile in modo standardizzato su anziani sani, inclusi gli "oldest-old", con la possibilità di confrontare le prestazioni con altri test grazie agli ES. Lo studio di Siciliano et al. (2016) amplia il quadro normativo fornendo valori di riferimento per l'ACE-R su un campione con una fascia di età molto più ampia ($N = 528$ soggetti sani, di età compresa tra i 20-93 anni). Gli autori stimano l'effetto dell'età, dell'istruzione e del genere sul punteggio totale e sulle sottoscale utilizzando regressioni lineari multiple, applicando trasformazioni logaritmiche e radice quadrata per migliorare l'aderenza dei modelli. L'età e l'istruzione influenzano in modo significativo sia il punteggio globale sia tutti i domini; il sesso è rilevante solo per attenzione/orientamento. Anche in questo caso, i punteggi corretti vengono convertiti in punteggi equivalenti (0-4) e i cut-off inferenziali vengono definiti sulla base di limiti di tolleranza non parametrici: un punteggio totale $\leq 71,78$ è considerato patologico. Rispetto a Pigliautile et al. (2015), il cut-off complessivo è più alto, probabilmente per l'inclusione di soggetti più giovani e con livelli di istruzione più elevati. Nel complesso, la taratura di Siciliano et al. fornisce norme più estese per l'intera fascia di età adulta, con valori anche per i singoli sottodomini, rafforzando la sensibilità dell'ACE-R nell'individuazione dell'MCI e di specifici pattern cognitivi. Infine, Pigliautile et al. (2019) hanno introdotto la versione italiana dell'ACE-III,

sviluppata per superare i vincoli di copyright associati agli item derivati dal MMSE presenti nell'ACE-R. La struttura a cinque domini è rimasta invariata, ma diversi item sono stati sostituiti con stimoli più appropriati dal punto di vista culturale (nuove figure per la denominazione, infinity loops al posto dei pentagoni sovrapposti, modifica dei compiti linguistici e visuospatiali). Lo studio si basa su un ampio campione di 574 soggetti sani di età compresa tra i 50–94 anni, reclutati in diverse regioni italiane, e utilizza modelli di regressione per correggere i punteggi in base all'età, ai livelli di istruzione e al genere. Come per altre batterie italiane, vengono calcolati i cut-off inferenziali, i limiti di tolleranza e i punteggi equivalenti, che permettono di classificare le prestazioni in fasce (normale, borderline, patologica) e di confrontare l'ACE-III con altri test che utilizzano la stessa metrica.

Tali studi descrivono un percorso di progressivo sviluppo e perfezionamento degli strumenti Addenbrooke in Italia: dalla verifica dell'accuratezza diagnostica dell'ACE-R rispetto al MMSE, alla costruzione di norme per anziani sani (Pigliautile et al., 2015), alla sua estensione a un'ampia fascia di età e a tutti i sottodomini (Siciliano 2016), all'adozione dell'ACE-III come versione aggiornata, libera da vincoli di copyright e dotata di griglie di correzione basate su regressione e sui punteggi equivalenti. Dal punto di vista clinico, l'ACE-R e l'ACE-III si rivelano strumenti più sensibili dell'MMSE nel rilevare MCI e la demenza, ma richiedono sempre un'interpretazione dei punteggi corretti per età e livello di istruzione e una scelta consapevole della taratura in funzione della popolazione di riferimento.

Tabella 0.5 Valori di accuratezza diagnostica dell'ACE-R (Pigliautile et al., 2012)

	Young-old (<75 anni)	Old-old (≥75 anni)
Campione	179 (72 controlli, 107 demenze lievi: AD, FTD, vascolare, DLB)	107 pazienti con demenza lieve
Età	< 75	≥ 75
Scolarità	5 – 12 anni	5 – 12 anni
Cut – off	79/100	60/100
Sensibilità	90%	82%
Specificità	80%	100%

Cronbach α	0.85	0.85
Correlazione con MMSE	$r = 0.90$	$r = 0.90$
Punteggio totale	100	100
Punteggio equivalente	0 – 4	0 – 4

La tabella sopra riportata mostra i principali risultati dello studio di validazione clinica dell'ACE-R italiano condotto da Pigliautile et al. (2012), volto a valutare l'accuratezza diagnostica dello strumento nel discriminare soggetti cognitivamente sani da pazienti con demenza lieve, distinguendo tra giovani-anziani (young-old, <75 anni) e grandi-anziani (old-old, ≥ 75 anni). Il campione complessivo è composto da 179 soggetti, di cui 72 controlli sani e 107 pazienti affetti da diverse forme di demenza lieve (malattia di Alzheimer, demenza frontotemporale, demenza vascolare e demenza a corpi di Lewy). Questa distinzione per fascia di età ha consentito di individuare dei cut-off differenziati in base all'invecchiamento, pari a 79/100 per i soggetti sotto i 75 anni e 60/100 per i soggetti di età pari o superiore ai 75 anni.

Dal punto di vista dell'accuratezza diagnostica, l'ACE-R mostra valori eccellenti di sensibilità e specificità, rispettivamente pari al 90% e 80% nei young-old, e 82% e 100% negli old-old. Ciò indica che lo strumento è in grado di identificare correttamente sia i soggetti con demenza sia i soggetti sani, soprattutto nella popolazione più anziana.

L'affidabilità interna dello strumento è elevata in entrambe le fasce d'età (Cronbach $\alpha = 0.85$), confermando la buona coerenza interna dei diversi domini cognitivi valutati. Inoltre, la correlazione molto alta con il MMSE ($r = 0.90$) supporta la validità concorrente dell'ACE-R come strumento di screening globale. Infine, il punteggio totale massimo pari a 100 e l'introduzione dei punteggi equivalenti (0–4) permettono un'interpretazione clinica più raffinata delle prestazioni cognitive. Nel complesso, i dati confermano l'elevata utilità dell'ACE-R come strumento di screening per la demenza lieve, sottolineando la necessità di utilizzare cut-off differenziati in base all'età.

Tabella 0.6 Valori normativi dell'ACE-R (Pigliautile et al., 2015)

Taratura	Campione	Età	Istruzione	Metodo Statistico	Cut-off	Note
Pigliautile et al., 2015	264	60 – 93 anni	1 – 19 anni	Regressione lineare multipla per età, genere e istruzione + trasformazione in punteggi corretti ed equivalenti (ES)	66.92/100	Prima vera taratura normativa italiana.

Profilo esemplificativo. 70 – 74 anni, 5 – 8 anni di scolarità

Studio	Pigliautile et. al., 2015
Punteggio atteso	~82/100
Deviazione standard (DS)	~8
Range normale	74 – 94
Correzione età (70 anni)	+ 3.57
Correzione scolarità (5-8 anni)	- 0.70
Correzione totale	+ 2.87
Cut-off clinico	66.92
Punteggio Equivalente	0 – 4 su punteggio corretto
Percentile	5°

Gli altri profili normativi seguono la struttura riportata da Pigliautile et al., (2022) e non vengono qui riprodotti integralmente per ragioni di sintesi.

Studio	Punteggio atteso	DS	Range Normale	Cut-off	Punteggio Equivalente
Pigliautile et al., 2015	~82	~8	74 – 90	66.92	0 – 4

Le tabelle tratte da Pigliautile et al. (2015) mostrano i principali valori normativi dell'ACE-R nella popolazione italiana, basati su un ampio campione di soggetti sani di età compresa tra i 60 e i 93 anni e con diversi livelli di istruzione (1-19). I dati normativi sono stati ottenuti mediante regressione lineare multipla, che ha mostrato un'influenza significativa dell'età e dell'istruzione sulle prestazioni cognitive, mentre il genere non è risultato un fattore determinante.

I punteggi grezzi vengono corretti attraverso apposite griglie di correzione che permettono di ottenere un punteggio corretto, successivamente trasformato in punteggio equivalente (ES) su una scala da 0 a 4. Viene proposta una soglia di riferimento pari a 66,92/100, al di sotto del quale la prestazione è considerata patologica. Viene inoltre definito un range di normalità, che consente di distinguere tra prestazioni nella norma, borderline e patologiche.

Il profilo esemplificativo incluso fornisce una comprensione concreta dell'applicazione delle correzioni per età e scolarità, mostrando come il punteggio grezzo viene convertito nel punteggio corretto e al relativo punteggio equivalente. Questo passaggio è fondamentale per interpretare correttamente la prestazione all'ACE-R, evitando sovrastime o sottostime del funzionamento cognitivo.

Tabella 0.7 Valori normativi di Siciliano et al. 2016

Studio	Siciliano et al.,
Campione	MoCA 2: 302 soggetti sani; MoCA 3: 413 soggetti sani
Età	20 – 93
Scolarità	Variabile (correzione per livello di istruzione)
Metodo statistico	Regressione lineare multipla con trasformazioni per età e istruzione + costruzione di griglie di correzione e punteggi equivalenti.
Punteggio atteso	
DS / Range normale	
Cut – off (5° percentile)	MoCA 2: 17.49 MoCA 3: 18.34
Equivalent Scores (ES)	0 = patologico; 1 – 3 = borderline/intermedio; 4 = sopra la mediana

Note	Performance al test significativamente influenzata da età e livello di istruzione; il sesso non mostra un effetto significativo sul punteggio totale.
-------------	---

La tabella riassume i principali parametri normativi per le versioni alternative del Montreal Cognitive Assessment (MoCA 2 e MoCA 3), ottenuti da un ampio campione di soggetti cognitivamente sani. Il campione è composto da soggetti di età compresa tra i 20 e i 93 anni, con livelli di istruzione variabili tra 1 e 18 anni.

L'analisi statistica, condotta mediante regressione lineare multipla, ha evidenziato un effetto significativo dell'età e dell'istruzione sui punteggi totali, mentre il genere non è risultato un fattore predittivo significativo. Sulla base delle equazioni di regressione sono state costruite le griglie di correzione per il calcolo dei punteggi corretti, che successivamente sono stati trasformati in punteggi equivalenti (0 – 4).

I cut-off corretti identificati sono stati 17,49 per il MoCA 2 e 18,34 per il MoCA 3, determinati utilizzando una procedura non parametrica basata sui limiti di tolleranza del 5° percentile. I punteggi inferiori o uguali a queste soglie sono indicativi di prestazioni patologiche, mentre i valori superiori rientrano nella norma.

In conclusione, la tabella mostra che l'interpretazione del MoCA 2 e 3 debba necessariamente tenere conto delle variabili socio-demografiche, in particolare l'età e il livello di istruzione, confermando l'impossibilità di utilizzare un unico cut-off non corretto per tutti i soggetti. Le versioni alternative del MoCA si rivelano quindi strumenti affidabili per la valutazione longitudinale delle funzioni cognitive, riducendo l'effetto di apprendimento.

Tabella 0.8 Valori normativi Pigliautile et al., 2019 (ACE-III)

Campione	574
Età	50-94 anni (media 69)
Scolarità	2-24 anni (media 9)
Punteggio atteso	72.03 – 100 (in base ad età, scolarità, genere)
Deviazione standard (DS)	-
Equivalent Scores	0 – 4 (0 = patologico, 4 superiore alla mediana)

Cut – off / Tolerance limits	≤ 68.68 = non normale; 68.69 – 72.02 = borderline ≥ 72.03 = normale
Percentile	ES 0 < 5° percentile; ES 1 = 6 – 25°; ES 2 = 26 – 50°; ES 3 = 51 – 75°; ES 4 > 75°
Metodo statistico	Regressione lineare per età, scolarità e genere.
Note	Prestazioni influenzate da età e scolarità; genere significativo solo per Attenzione/Orientamento.

La tabella mostra i principali valori normativi dell'Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) ottenuti dallo studio di Pigliautile et al. (2019) su un ampio campione di 574 soggetti cognitivamente sani, con un'età compresa tra i 50 e i 94 anni (età media 69 anni) e con un livello di istruzione compreso tra i 2 e i 24 anni (media 9 anni).

I punteggi normativi osservati variano tra 72,03 e 100, con valori che dipendono dalle variabili età, istruzione e sesso. L'analisi statistica è stata condotta mediante regressione lineare multipla, che ha confermato l'influenza significativa dell'età e del livello di istruzione sulle prestazioni cognitive. Il sesso, invece, è risultato significativo solo per il dominio "Attenzione/Orientamento".

I limiti di tolleranza consentono di distinguere tre fasce interpretative: $\leq 68,68$: prestazione non normale (patologica), 68,69 – 72,02: prestazione borderline, $\geq 72,03$: prestazione nella norma.

I punteggi corretti sono inoltre trasformati in Punteggi Equivalenti (ES) su scala 0–4, dove ES = 0 indica una prestazione patologica ed ES = 4 una prestazione superiore alla mediana. La classificazione percentilare associata agli ES è definita come segue: ES 0 < 5° percentile; ES 1 = 6–25°; ES 2 = 26–50°; ES 3 = 51–75°; ES 4 > 75° percentile. Nel complesso, la tabella mostra che anche per l'ACE-R non è possibile utilizzare un cut-off grezzo, ma è necessario interpretare le prestazioni alla luce delle variabili socio-demografiche, in particolare l'età e l'istruzione, per evitare errori di classificazione diagnostica.

1.35.1 Conclusioni sui contributi normativi italiani dell'ACE-R (Pigliautile e Siciliano)

I lavori di Pigliautile et al. (2012, 2015, 2019) e Siciliano et al. (2016) rappresentano, nel loro insieme, un contributo fondamentale alla validazione, alla taratura e all'interpretazione clinica dell'Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) nella popolazione italiana, coprendo un ampio spettro di età, livelli di istruzione e contesti clinici.

Lo studio di Pigliautile et al. (2012) ha fornito la prima evidenza di validità diagnostica dell'ACE-in

Italia, dimostrando un'elevata accuratezza discriminativa tra soggetti sani e pazienti con demenza lieve, con cut-off differenziati per le diverse fasce d'età (79/100 per i "young-old" e 60/100 per gli "old-old"). Questo lavoro ha dimostrato che l'età avanzata rappresenta una variabile cruciale nella definizione delle soglie cliniche, confermando la necessità di criteri interpretativi differenziati.

In seguito, Pigliautile et al. (2015) hanno fornito le prime vere norme italiane dell'ACE-R su un campione di soggetti sani di età compresa tra i 60 e i 93 anni, introducendo: la correzione dei punteggi per età e istruzione tramite regressione lineare, l'uso di limiti di tolleranza non parametrici e la trasformazione dei punteggi in Punteggi Equivalenti (ES).

Lo studio ha anche proposto un unico cut-off clinico di 66,92, inferiore a quello anglosassone, evidenziando chiaramente che l'applicazione diretta delle soglie straniere porterebbe a una sovrastima dei casi patologici nella popolazione italiana. Questo risultato evidenzia la forte influenza dei fattori socio-culturali sulle prestazioni cognitive.

Il successivo ampliamento normativo di Pigliautile et al. (2019) ha ulteriormente affinato l'uso clinico dell'ACE-R, introducendo una classificazione suddivisa in tre fasce diagnostiche (non normale, borderline, normale), con limiti di tolleranza precisi e una distribuzione dettagliata dei percentili associati agli ES. Questo studio ha anche confermato l'influenza significativa dell'età e dell'istruzione, mentre il genere era rilevante solo per specifici sottodomini cognitivi (in particolare Attenzione/Orientamento). Allo stesso tempo, lo studio di Siciliano et al. (2016) ha esteso la validazione dell'ACE-R a un campione molto ampio (528 soggetti sani, di età compresa tra i 20–93 anni), confermando l'efficacia del test come strumento di screening anche per gli adulti giovani e di mezza età. Anche in questo caso l'analisi di regressione lineare multipla ha dimostrato l'effetto significativo dell'età e dell'istruzione, mentre il genere ha svolto un ruolo secondario.

L'introduzione sistematica dei Punteggi Equivalenti (0–4) consente un'interpretazione clinica più fine e comparabile con altre batterie neuropsicologiche.

Nel complesso, questi studi dimostrano che: non esiste un cut-off unico valido per l'intera popolazione; l'interpretazione dell'ACE-R deve essere sempre corretta in base all'età e l'istruzione; l'uso dei Punteggi Equivalenti è attualmente lo strumento più affidabile per la classificazione clinica; le soglie diagnostiche italiane sono inferiori a quelle anglosassoni, a causa delle differenze socio-culturali. Ne consegue che l'ACE-R, nella sua versione italiana, è uno strumento altamente sensibile e clinicamente affidabile, ma può essere utilizzato correttamente solo attraverso l'applicazione rigorosa delle tarature normative nazionali, evitando l'uso improprio di cut-off internazionali non adattati alla popolazione italiana.

1.36 Analisi e confronto dei principali test di memoria

Oltre ai test di screening globale, un ruolo centrale nella valutazione neuropsicologica del decadimento cognitivo è rivestito dai test di memoria, in particolare quelli che esplorano la memoria verbale, episodica e di apprendimento. La memoria rappresenta infatti uno dei primi domini a risultare compromesso nelle fasi iniziali del Mild Cognitive Impairment (MCI) e della malattia di Alzheimer. Per questo motivo, nel corso degli anni sono state sviluppate diverse tarature normative italiane per strumenti quali le liste di parole, la memoria di prosa e le batterie multilivello, con l'obiettivo di garantire un'interpretazione clinica corretta dei punteggi in funzione di età e scolarità.

1.37 Il Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)

La prima taratura italiana del Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) è stata fornita da Frasson et al. (2011) sulla versione con 12 stimoli figurativi, con l'obiettivo di rendere disponibile uno strumento normativo sensibile al deficit della memoria episodica ippocampale nella popolazione italiana. Il campione normativo comprende soggetti cognitivamente sani, stratificati per età e scolarità, e mostra un marcato effetto soffitto nelle misure di richiamo totale (ITR e DTR): oltre il 90% dei soggetti sani ha raggiunto il punteggio massimo. I cut-off proposti erano particolarmente rigorosi: <35 per l'Immediate Total Recall, <11 per il Delayed Total Recall e <0.90 per l'Index of Sensitivity of Cueing. L'interpretazione clinica derivante da questa taratura ha evidenziato che nei soggetti sani e nei disturbi non amnestici il cue semantico consente un recupero quasi completo delle informazioni, mentre nei profili di MCI amnesico e di Alzheimer prodromico il beneficio del cue risulta significativamente ridotto, indicando un deficit nel consolidamento dell'informazione. Successivamente, Girtler et al. (2015) hanno fornito una nuova e più ampia taratura italiana per la versione a 16 parole del FCSRT (FCSRT-16), colmando un importante lacuna rispetto alla precedente standardizzazione basata su stimoli figurativi. Lo studio ha coinvolto 194 soggetti sani di età compresa tra 20 e 90 anni, stratificati per decenni, livello di istruzione e genere. L'analisi statistica ha mostrato un effetto significativo dell'età e del livello di istruzione sulle prestazioni di richiamo libero immediato (IFR) e differito (DFR), mentre il genere non era significativo. Per IFR e DFR sono stati applicati modelli di regressione lineare con la costruzione di punteggi corretti e punteggi equivalenti (ES 0-4).

Per le misure di richiamo totale (ITR e DTR), caratterizzate da frequenti punteggi massimi, sono stati utilizzati modelli lineari generalizzati; i cut-off patologici sono stati definiti in base al numero di item non recuperati dal soggetto nemmeno con il cueing.

Anche questa versione ha confermato un marcato effetto soffitto nelle misure cued, seppure meno forte rispetto alla versione figurativa, poiché le immagini vengono ricordate più facilmente delle parole.

Inoltre, lo studio ha confermato l'elevata affidabilità test–retest e ha fornito una standardizzazione completa per l'uso clinico della versione verbale del FCSRT. Il valore clinico del FCSRT è stato consolidato dallo studio di Girtler et al. (2022), che ha valutato le proprietà discriminative del test in una coorte clinica naturalistica composta da soggetti sani, pazienti con MCI e pazienti con malattia di Alzheimer. A differenza degli studi precedenti, che si concentravano esclusivamente sulla standardizzazione, questo lavoro ha analizzato l'accuratezza diagnostica delle principali misure del FCSRT mediante curve ROC. I risultati hanno mostrato AUC elevate, in particolare per il Delayed Free Recall (DFR), che è stato confermato come l'indice più sensibile nel discriminare tra soggetti sani e pazienti con MCI e questi ultimi dai pazienti con Alzheimer. Anche l'Immediate Free Recall e il Total Recall hanno mostrato una buona capacità di discriminazione, mentre l'indice di Sensibilità al Cueing era significativamente ridotto nei pazienti con Alzheimer, riflettendo la perdita del beneficio semantico tipica del danno ippocampale.

Lo studio ha anche fornito i cut-off clinici per distinguere tra normalità, MCI e malattia di Alzheimer, rafforzando l'utilità del FCSRT come strumento a supporto della diagnosi precoce. Questi studi mostrano come il FCSRT sia stato validato in modo graduale: Frasson et al. (2011) hanno fornito la prima base normativa per la versione figurativa; Girtler et al. (2015) hanno esteso la standardizzazione alla versione a 16 parole, con correzioni per età e scolarità; Girtler et al. (2022) hanno infine dimostrato la robusta capacità discriminativa del test nelle popolazioni cliniche, in particolare per l'MCI amnesico e la malattia di Alzheimer prodromica. Queste evidenze confermano il FCSRT come uno degli strumenti più sensibili e specifici per identificare il deficit episodico ippocampale, che mette più a rischio di sviluppare una demenza.

Tabella 0.9 Confronto delle principali tarature italiane del FCSRT

Taratura	Campione	Età	Scolarità	Metodo Statistico	Cut-off	Note
Frasson et al., 2011	227 soggetti sani (98 M, 129 F)	40 – 94 anni	4 – 21 anni	Regressione lineare multipla per IFR e DFR con correzione per età, istruzione e genere; calcolo di punteggi corretti e punteggi	ITR < 35/36 = patologico; DTR < 11/12 = patologico;	Le prestazioni a IFR e DFR sono significativamente influenzate dall'età; IFR anche da livello di

				equivalenti (0 – 4); per ITR, DTR, ISC e intrusioni solo cut-off inferenziali per effetto soffitto.	ISC < 0,90 = patologico; Intrusioni ≥ 1 = patologico.	istruzione e genere. ITR, DTR, ISC e intrusioni mostrano effetto soffitto.
Girtler et al., 2015	194 soggetti sani	20 – 90 anni (stratificati per decenni)	Stratificazione per livello di istruzione	IFR/DFR: Regressione lineare (punteggi corretti + punteggi equivalenti ES 0 – 4). ITR/DTR: Modelli lineari generalizzati (GLM) per effetto soffitto	Definiti in base al numero di item non recuperati nemmeno con cueing	Effetto significativo di età e istruzione; genere non significativo. Presente effetto soffitto nelle misure cued. Elevata affidabilità test-retest. Standardizzazione completa per uso clinico.
Girtler et al., 2022	434	43 – 88 anni		Analisi ROC dei 7 indici FCSRT (IFR, ITR, DFR, DTR, RP intrusioni,ISC); calcolo di AUC e cut – off bilanciati; costruzione di mappe di odds-ratio basate sui 2 indici con maggiore capacità discriminativa per ogni coppia diagnostica (approccio bayesiano)	Cut – off diversi per ogni indice e per ogni confronto diagnostico.	Studio clinico di accuratezza diagnostica, non fornisce norme in soggetti sani. IFR, ITR, DFR e ISC sono gli indici più utili per distinguere AD da altre condizioni.

La tabella sopra riportata riassume le principali caratteristiche della taratura italiana del Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) proposta da Frasson et al. (2011), condotta su un campione normativo di soggetti cognitivamente sani, con un'età compresa tra 40 e 94 anni ed un livello di istruzione variabile tra i 4 e i 21 anni.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante regressione lineare multipla per valutare l'influenza delle variabili demografiche sulla performance al test. In particolare, l'età è risultata un fattore influente significativo sia per il richiamo libero immediato (Immediate Free Recall, IFR) sia per il richiamo libero differito (Delayed Free Recall, DFR), mentre istruzione e genere hanno mostrato effetti significativi ad alcuni anidici, con prestazioni migliori nei soggetti più istruiti e nelle donne. Per i punteggi di IFR e DFR, i punteggi corretti e i punteggi equivalenti (ES) sono stati calcolati su una scala da 0 a 4. Per gli altri indici non è stato possibile calcolare punteggi equivalenti a causa del marcato effetto soffitto; pertanto, sono stati definite esclusivamente soglie inferenziali. Nello specifico, valori inferiori a 35/36 per l'ITR, inferiori a 11/12 per il DTR, un ISC inferiore a 0,90 e la presenza di almeno un'intrusione sono considerati indicativi di una prestazione patologica.

Le tabelle relative allo studio di Girtler et al. (2022) sintetizzano le principali caratteristiche metodologiche e cliniche dell'utilizzo del Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) in una popolazione clinica di pazienti afferenti a un centro di riferimento per i disturbi cognitivi.

Il campione è composto da 434 pazienti, di età compresa tra i 43 e gli 88 anni (età media circa 74,5 anni), valutati per la presenza di MCI e demenza in fase iniziale. I soggetti sono stati suddivisi in diversi gruppi diagnostici, tra cui Malattia di Alzheimer (AD), MCI dovuto ad Alzheimer (MCI-AD), demenza a corpi di Lewy (DLB), demenza frontotemporale variante comportamentale (bvFTD), deterioramento cognitivo vascolare (VCI), paralisi sopranucleare progressiva (PSP), disturbi psichiatrici, SNAP, soggetti con declino cognitivo soggettivo (SCD) e MCI non classificabile.

Da un punto di vista statistico, lo studio si basa sull'analisi ROC (Receiver Operating Characteristic) per valutare l'accuratezza discriminativa dei sette indici del FCSRT (IFR, ITR, DFR, DTR, RP, intrusioni, ISC). Per ogni confronto diagnostico vengono individuati i due indici con la maggiore Area Under the Curve (AUC) e vengono costruite mappe di odds-ratio, che consentono una stima probabilistica della diagnosi tra coppie di patologie concorrenti.

Un aspetto fondamentale da considerare è che non viene proposto un cut-off unico valido in senso normativo, ma cut-off specifici per ciascun indice e per ciascun confronto diagnostico. In particolare, gli indici che mostrano la maggiore utilità clinica sono IFR, ITR, DFR, DTR e ISC, mentre le intrusioni e la fase di riconoscimento (RP) sono meno discriminative. L'accuratezza è

risultata elevata nel distinguere Alzheimer da SCD, DLB e depressione, mentre è moderata nel confronto con bvFTD, VCI e disturbi psichiatrici.

Tabella 0.10 Valori normativi del FCSRT di Frasson et al., 2011

Studio	Frasson et al., 2011
Punteggio atteso	IFR = 27,80; ITR = 35,85; DFR = 10,07; DTR = 11,97; ISC = 0,99; Intrusioni = 0,04
Deviazione standard (DS)	IFR = 4,60; ITR = 0,54; DFR = 1,85; DTR = 0,16; ISC = 0,05; Intrusioni = 0,19
Range normale	IFR: 10–36 (ES 4: 28,41–36); DFR: 1–12 (ES 4: 10,35–12); ITR: 35–36; DTR: 11–12; ISC: $\geq 0,90$; Intrusioni: 0
Cut – off	IFR $\leq 19,59$ = patologico; DFR $\leq 6,31$ = patologico; ITR < 35 = patologico; DTR < 11 = patologico; ISC $< 0,90$ = patologico; Intrusioni ≥ 1 = patologico.
Punteggi Equivalenti (ES)	Solo per IFR e DFR: ES 0–4 (0 = patologico; 4 = sopra la mediana)
Percentili	ES 0 = $< 5^{\circ}$ percentile; ES 1 = 6–25°; ES 2 = 26–50°; ES 3 = 51–75°; ES 4 = $> 75^{\circ}$.

La tabella mostra i valori normativi del FCSRT per i principali indici di memoria: richiamo libero immediato (IFR), richiamo totale immediato (ITR), richiamo libero differito (DFR), richiamo totale differito (DTR), indice di sensibilità all'aiuto (ISC) e numero di intrusioni. I punteggi medi mostrano prestazioni elevate nel campione sano, con valori medi prossimi al massimo per ITR, DTR e ISC, confermando la presenza di un marcato effetto soffitto per tali parametri.

Per IFR e DFR sono stati definiti sia i punteggi corretti per età, sesso e istruzione, sia i punteggi equivalenti (ES 0–4), consentendo una classificazione della prestazione in termini di normalità o patologia. In particolare, punteggi pari o inferiori a 19,59 per l’IFR e a 6,31 per il DFR sono indicativi di prestazioni patologiche.

Per le altre misure (ITR, DTR, ISC e intrusioni) sono stati definiti solo i cut-off clinici, data la ridotta variabilità dei punteggi. Valori inferiori a 35 per l’ITR, a 11 per il DTR, un ISC inferiore a 0,90 e la presenza di intrusioni sono indicatori di deficit di memoria. I percentili associati ai punteggi equivalenti permettono anche una lettura quantitativa del livello di prestazione del soggetto rispetto alla popolazione normativa.

Tabella 0.11 Valori normativi del FCSRT di Girtler et al., 2022

Studio	Punteggio atteso	Deviazione Standard (DS)	Range normale	Cut – off	Punteggio Equivalente	Percentili
Girtler et al., 2022	Non vengono fornite medie normative per soggetti sani.	-	Non definito	Cut – off specifici per singolo indice FCSRT e per ogni confronto diagnostico es. AD vs DLB, AD vs SCD etc.); non viene proposto un valore soglia unico utilizzabile come norma generale.	-	-

La tabella sopra riportata evidenzia che lo studio di Girtler et al. (2022) non fornisce dati normativi in senso stretto, in quanto è stato condotto esclusivamente su un campione clinico. Di conseguenza, non vengono riportati punteggi attesi, deviazioni standard, range di normalità, percentili o punteggi equivalenti utilizzabili per la valutazione standardizzata di soggetti sani. I cut-off riportati nello studio hanno quindi esclusivamente valore clinico-diagnostico differenziale e non normativo. Queste evidenze confermano il FCSRT come uno degli strumenti più sensibili per l’identificazione del deficit episodico ippocampale, associato a un elevato rischio di progressione verso la demenza.

1.38 Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

Le tarature italiane del Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) mostrano differenze significative sia in termini di campione normativo che di approccio statistico e numero di indici riportati, con importanti implicazioni per l'interpretazione clinica delle prestazioni mnestiche. La prima standardizzazione italiana del RAVLT, derivata dalla Mental Deterioration Battery (Carlesimo, Caltagirone & Gainotti, 1996), rappresenta un riferimento storico fondamentale, ma è limitata ad alcuni indici principali, in particolare il totale delle cinque prove di apprendimento e la rievocazione differita. Inoltre, la taratura non prevede la valutazione sistematica dell'interferenza proattiva e retroattiva, della memoria di riconoscimento o di indici compositi in grado di integrare più processi mnestici. Alla luce delle trasformazioni socio-demografiche della popolazione italiana e dell'evoluzione dei modelli teorici della memoria, tale taratura risulta oggi parzialmente superata. Un contributo più recente e metodologicamente avanzato è rappresentato dallo studio di Ricci et al. (2022), che fornisce una taratura estesa del RAVLT su un ampio campione di soggetti sani, distribuiti per età, livello di istruzione e genere. Questo studio adotta un approccio di regressione multipla per valutare l'influenza delle variabili socio-demografiche sulle prestazioni, introducendo trasformazioni statistiche (ad esempio, la radice quadrata dell'istruzione) per migliorare l'adattamento dei modelli. I punteggi corretti vengono, quindi, standardizzati secondo il sistema dei Punteggi Equivalenti (ES 0–4) proposto da Capitani e Laiacona, permettendo una classificazione clinica più sensibile e comparabile tra soggetti con caratteristiche demografiche diverse. Rispetto alle tarature precedenti, lo studio di Ricci et al. (2022) amplia in modo significativo il numero di indici normativi disponibili, includendo misure di apprendimento, interferenza proattiva e retroattiva, riconoscimento, indici compositi di efficienza mnestica (MEI) e parametri specifici per l'identificazione dell'Accelerated Long-Term Forgetting (ALF). Questo approccio consente non solo una migliore discriminazione tra invecchiamento fisiologico e condizioni patologiche, ma anche l'identificazione di diversi profili di deterioramento mnestico associati a specifiche alterazioni neuroanatomiche. Nel complesso, il confronto tra le principali tarature italiane mostra un graduale passaggio da una valutazione prevalentemente quantitativa della memoria a un'analisi più dettagliata dei processi sottostanti, con un'enfasi maggiore sugli indici di processo e sui modelli statistici di correzione. In tale prospettiva, le tarature più recenti risultano maggiormente adeguate alle esigenze della pratica clinica e della ricerca neuropsicologica contemporanea.

Tabella 0.12 Confronto delle principali tarature italiane del RAVLT

Taratura	Campione	Età	Scolarità	Metodo Statistico	Cut – off	Note
Carlesimo, Caltagirone & Gainotti (1996)	Soggetti adulti sani	Ampio range (adulti/anziani)	Correzione per livello di istruzione	Regressioni lineari per correzione dei punteggi	Derivato da punteggi corretti	Normativa storica; numero limitato di indici RAVLT
Ricci et al., (2022)	440 soggetti sani stratificati per età, istruzione e genere	Ampio range di età adulta e anziana	Ampio range di scolarità	Regressione lineare multipla; (correzione per età, istruzione e sesso); trasformazioni in punteggi equivalenti (0 – 4)	Punteggi Equivalenti (ES 0 – 4) secondo Capitani e Laiacona	Taratura recente metodologicamente avanzata

1.38.1 Valori normativi del Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

I valori normativi del Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) consentono di interpretare le prestazioni individuali tenendo conto delle principali variabili socio-demografiche che influenzano il funzionamento mnestico, in particolare età, livello di istruzione e genere. Nelle tarature italiane più recenti, tali valori non sono espressi esclusivamente in termini di punteggi grezzi, ma derivano da procedure di correzione statistica volte a ridurre l'effetto confondente di queste variabili.

Nello studio di Ricci et al. (2022), i punteggi grezzi dei diversi indici del RAVLT (punteggi singoli e indici compositi) sono stati corretti mediante modelli di regressione multipla, che hanno permesso di stimare in modo più accurato l'impatto dell'età, dell'istruzione e, per alcuni indici, del genere. I punteggi corretti sono stati successivamente trasformati in Punteggi Equivalenti (ES) su una scala

da 0 a 4, secondo il metodo proposto da Capitani e Laiacina, ampiamente utilizzato nella standardizzazione dei test neuropsicologici in ambito clinico italiano. In questo sistema, un punteggio equivalente pari a 4 indica una prestazione nella norma o superiore alla media, mentre valori compresi tra 1 e 3 rappresentano prestazioni progressivamente più basse, sebbene ancora nella norma. Un punteggio equivalente pari a 0 identifica invece una prestazione patologica e costituisce il principale riferimento per l'individuazione di deficit clinicamente significativi. I dati normativi evidenziano un effetto sistematico dell'età e del livello di istruzione sulle prestazioni mnestiche: all'aumentare dell'età si osserva una riduzione dei punteggi in particolare nelle prove di apprendimento e rievocazione differita, mentre un elevato livello di istruzione risulta associato a prestazioni migliori e a una maggiore resistenza agli effetti dell'interferenza. Il genere mostra un'influenza limitata e circoscritta ad alcuni indici specifici. Nel complesso, l'utilizzo di valori normativi corretti e standardizzati consente una valutazione più affidabile delle prestazioni al RAVLT, permettendo di distinguere tra variazioni attribuibili all'invecchiamento fisiologico e pattern di compromissione compatibili con condizioni patologiche. Per questa ragione, nella presente tesi vengono riportati solo i principali parametri normativi e i criteri interpretativi essenziali, rimandando alle pubblicazioni originali per le griglie di correzione complete.

Tabella 0.13 Valori normativi del Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

Studio	Punteggio atteso	Deviazione Standard (DS)	Range normale	Cut – off	Punteggio Equivalente	Percentili
Caltagirone et al., (1995)	-	-	-	-	-	-
Ricci et al., (2022)	Non definito come valore fisso; stimato mediante modelli di	Non utilizzata come criterio principale di classificazione clinica	Definito mediante sistema dei Punteggi Equivalenti	Punteggio Equivalente (ES) = 0 → prestazione patologica	Sistema dei Punteggi Equivalenti (ES 0 – 4)	-

	regressione multipla					
--	-------------------------	--	--	--	--	--

Lo studio di Caltagirone et al., (1995) è stato utilizzato come riferimento teorico e storico, ma non è stato incluso nella tabella dei valori normativi poiché i parametri statistici necessari alla comparazione (medie, deviazione standard, grigli di correzione) non risultavano integralmente disponibili nelle fonti consultate.

1.39 Racconto di Babcock (Memoria di Prosa)

Tra i test tradizionalmente utilizzati per valutare la memoria episodica verbale vi è la Memoria di Prosa, comunemente nota nella pratica clinica come Racconto di Babcock.

Il principale riferimento normativo per questo test è il lavoro di Spinnler & Tognoni (1987), che rappresenta una delle prime standardizzazioni sistematiche dei test neuropsicologici nella popolazione italiana. All'interno di questo contributo, la Memoria di Prosa viene proposta come misura di memoria verbale episodica sensibile agli effetti delle variabili socio-demografiche, in particolare età e livello di istruzione.

La prestazione nei test di memoria non può essere valutata esclusivamente sulla base del punteggio grezzo, ma deve tenere conto delle caratteristiche individuali del soggetto. In questa ottica, la correzione per età e livello di istruzione è fondamentale, poiché entrambe le variabili influenzano in modo significativo la capacità di rievocare materiale verbale.

Dal punto di vista clinico, la Memoria di Prosa è di particolare interesse nella valutazione del MCI, poiché consente di analizzare la memoria episodica verbale, uno degli indicatori più sensibili delle fasi iniziali del declino cognitivo. A differenza dei test di apprendimento di liste di parole, il racconto si fonda sulla comprensione del significato e sull'integrazione delle informazioni che riflettono le richieste mnestiche della vita quotidiana.

Sebbene le norme di Spinnler & Tognoni non prevedano originariamente un sistema di standardizzazione in punteggi equivalenti, il loro contributo continua a svolgere un ruolo metodologico fondamentale. Infatti, esso ha posto le basi per lo sviluppo di successive tarature, evidenziando l'importanza delle variabili socio-demografiche e la necessità di criteri normativi specifici per la popolazione italiana.

Nel presente lavoro, il Racconto di Babcock è quindi considerato un esempio di prova di memoria episodica verbale, il cui utilizzo clinico e interpretativo si inserisce nella più ampia tradizione della standardizzazione neuropsicologica italiana.

1.40 **Token Test**

Il Token Test è uno strumento ampiamente impiegato nella pratica neuropsicologica per l'individuazione di disturbi del linguaggio recettivo e delle difficoltà di elaborazione sintattica.

Il principale riferimento per l'interpretazione clinica del test è rappresentato dal lavoro di Spinnler & Tognoni (1987), che costituisce uno dei contributi fondativi della standardizzazione dei test neuropsicologici nella popolazione italiana.

La prestazione al test non può essere interpretata in modo assoluto, ma deve essere valutata alla luce dei fattori individuali che influenzano il funzionamento cognitivo. In questa prospettiva, la correzione per età e scolarità assume un significato clinico rilevante, poiché consente di distinguere le variazioni fisiologiche associate all'invecchiamento da possibili indicatori di compromissione cognitiva.

Dal punto di vista clinico, il Token Test mantiene una particolare rilevanza anche nell'ambito della valutazione del Mild Cognitive Impairment (MCI), poiché richiede l'integrazione di funzioni linguistiche, attentive e di memoria di lavoro, risultando sensibile a condizioni caratterizzate da rallentamento cognitivo o difficoltà di controllo esecutivo.

La prova non si limita infatti a valutare la comprensione lessicale, ma implica l'elaborazione di istruzioni progressivamente più complesse, coinvolgendo meccanismi di analisi sintattica e mantenimento delle informazioni verbali.

È importante sottolineare che, a differenza di altri strumenti neuropsicologici per i quali sono disponibili molteplici tarature italiane, per il Token Test non risultano presenti standardizzazioni normative nazionali alternative direttamente confrontabili. Pertanto, il contributo di Spinnler & Tognoni rappresenta il principale riferimento metodologico e interpretativo nell'ambito della neuropsicologia clinica italiana.

1.41 **Verbal Fluency**

Le prove di fluenza verbale e di accesso lessicale rappresentano strumenti fondamentali nella valutazione neuropsicologica utili sia nei disturbi del linguaggio sia nei quadri di deterioramento cognitivo lieve.

Un importante riferimento storico è costituito dal lavoro di Novelli et al. (1986), che ha fornito una delle prime standardizzazioni sistematiche di prove di denominazione e produzione lessicale nella popolazione sana. Questo contributo ha introdotto un modello interpretativo fondato sull'influenza delle variabili socio-demografiche, evidenziando il ruolo determinante dell'età e del livello di istruzione nelle prestazioni linguistiche. In particolare, la fluenza verbale veniva considerata espressione di processi multipli: accesso lessicale, organizzazione semantica e controllo esecutivo.

Pertanto, un punteggio basso al test non indicava soltanto un problema linguistico, ma poteva riflettere difficoltà esecutive, rallentamento cognitivo e alterazioni semantiche.

Successivamente, la letteratura italiana ha proposto aggiornamenti metodologici e strumenti specificamente orientati ai processi esecutivi. In questa prospettiva si colloca lo studio di Costa et al. (2014), che oltre ad aggiornare i dati normativi per la fluenza fonemica e semantica, introduce una prova di fluenza alternata fonemico/semantica, concepita come misura più sensibile delle abilità di set-shifting. Rispetto alle prove classiche, il paradigma alternato consente di valutare non soltanto la produttività lessicale, ma anche la flessibilità cognitiva e il controllo esecutivo, funzioni frequentemente coinvolte nelle fasi iniziali del MCI. Inoltre, l'introduzione sistematica dei punteggi equivalenti (Equivalent Scores) permette una classificazione clinica delle prestazioni.

Il confronto tra Novelli et al. e Costa et al. evidenzia come le prove di fluenza verbale non debbano essere lette solo come misure di linguaggio, ma come espressione di più funzioni cognitive che contribuiscono all'identificazione precoce di difficoltà cognitive.

Tabella 0.14 Caratteristiche metodologiche e riferimenti normativi delle principali tarature italiane dei test Verbal Fluency.

Studio	Novelli et al., (1986)	Costa et al., (2014)
Campione	320 soggetti sani	335 soggetti sani
Età	Adulti/anziani	20 – 90 anni
Prove principali	Denominazione oggetti, denominazione su descrizione, fluenza fonemica e semantica	Fluenza fonemica, semantica, alternata
Variabili correttive	Età e scolarità	Età, scolarità e genere
Metodo statistico	Regressione lineare per la correzione dei punteggi + limiti di tolleranza per la definizione dei cut – off	Regressione lineare per la correzione dei punteggi + limiti di tolleranza per la definizione dei cut – off
Punteggio Equivalenti (ES)	Non formalizzati nella forma moderna	ES 0 – 4
Rilevanza clinica per MCI	Sensibile a compromissioni lessicali / semantiche	Sensibile a flessibilità cognitiva (funzioni esecutive)

La tabella riassume le principali caratteristiche metodologiche e cliniche dei contributi normativi di Novelli et al. (1986) e Costa et al. (2014), evidenziando l'evoluzione dei modelli di standardizzazione nelle prove di fluenza verbale.

Entrambi gli studi riconoscono il ruolo cruciale delle variabili socio-demografiche, soprattutto età e scolarità, nella determinazione della prestazione, confermando la necessità di procedure di correzione statistica del punteggio grezzo. Tra i due studi vi è una differenza importante nel modo di interpretare i punteggi. Lo studio più recente utilizza i punteggi equivalenti (ES) che consentono una classificazione clinica standardizzata delle prestazioni e un'immediata interpretazione diagnostica. Nel contesto della valutazione del MCI, tale evoluzione appare significativa, poiché amplia il significato clinico delle prove di fluenza verbale, da indicatori prevalentemente linguistici a misure sensibili anche al funzionamento esecutivo e alla flessibilità cognitiva.

1.42 **Boston Naming Test**

Il Boston Naming Test (BNT) è un test di denominazione per immagini impiegato per rilevare difficoltà di accesso lessicale e per valutare la memoria semantica in condizioni di decadimento cognitivo. La versione completa comprende 60 item, ma sono disponibili forme abbreviate per ridurre i tempi di somministrazione. Nel presente lavoro si fa riferimento alla versione italiana del BNT a 15 item (Form 4 di Mack et al., inclusa nell'edizione Kaplan et al., 2001) normata da Vestito et al. su popolazione adulta italiana.

Vestito et al. hanno raccolto dati normativi su 275 adulti sani (130 maschi, 145 femmine), di età compresa tra 18 e 85 anni e con scolarità 5–32 anni, selezionati in base a criteri di assenza di patologie neurologiche/psichiatriche e con MMSE nei limiti di norma per età e istruzione. La somministrazione segue il manuale del BNT: per ciascuna figura viene registrata la risposta spontanea e, in caso di errore/assenza, può essere fornito un cue semantico; il punteggio totale (0–15) è dato da risposte spontanee più risposte dopo cue semantico, mentre cue fonemico e scelta multipla vengono registrati, ma non contribuiscono al punteggio.

Lo studio evidenzia che la performance di denominazione è influenzata da variabili demografiche: l'istruzione risulta il predittore più forte, con punteggi maggiori all'aumentare degli anni di scolarità; è inoltre presente un calo con l'età, più evidente dopo i 50 anni, e un effetto del genere con prestazioni maggiori nei maschi, soprattutto a bassa scolarità. Per l'interpretazione clinica, vengono forniti limiti di classificazione secondo l'approccio degli Equivalent Scores (ES), stratificati per sesso, fasce d'età e livelli di istruzione, utili per collocare il punteggio osservato entro intervalli normativi e identificare prestazioni patologiche.

Tabella 0.15 Confronto taratura/caratteristiche normative

Studio	Vestito et al., Boston Naming Test – versione 15 item, Form 4 (Mack et al.)
Campione	275 adulti sani (130 M, 145 F)
Età	18 – 85 anni
Istruzione	5 – 32 anni
Punteggio (range)	0 – 15
Regole di scoring	SR + SC; PC e multiple – choice non inclusi nel totale
Affidabilità	Cronbach α 0.84
Note	Forti effetti di istruzione, poi età; effetto genere (m>f) soprattutto a bassa scolarità

La tabella riassume le principali caratteristiche metodologiche della taratura italiana del BNT-15 (campione, range d'età/istruzione, scoring e indicatori psicometrici), evidenziando la necessità di considerare variabili demografiche nell'interpretazione.

Tabella 0.16 Distribuzione percentilica del Boston Naming Test - 15 item (BNT-15)

Percentile	Score
2.5°	9
5°	10
10°	11
25°	12
50° (Mediana)	13
75°	14
90°	15
95°	15

I percentili complessivi consentono una lettura rapida della distribuzione dei punteggi nella popolazione sana.

1.43 Clock Drawing Test

Nella valutazione neuropsicologica, il Clock Drawing Test (CDT) rappresenta uno degli strumenti di screening ampiamente utilizzati per l'esplorazione delle funzioni visuo-spaziali, prassico-costruttive ed esecutive.

La semplicità di somministrazione e la sensibilità alle alterazioni cognitive precoci ne hanno favorito un ampio impiego clinico, rendendo rilevante la disponibilità di riferimenti normativi specifici per la popolazione italiana.

I contributi di Caffarra et al. (2011) e Siciliano et al. (2016), pur riferendosi a differenti versioni e sistemi di scoring del test, forniscono modelli normativi metodologicamente rigorosi.

Lo studio di Caffarra e collaboratori (2011) ha avuto come obiettivo la definizione di norme italiane per la versione del CDT proposta da Freedman, attraverso l'esame di un campione di soggetti sani reclutati nella popolazione generale. Il campione normativo è stato costruito tenendo conto delle variabili socio-demografiche, in particolare età e livello di istruzione, al fine di quantificare statisticamente la loro influenza sulla prestazione. L'approccio metodologico adottato si basa su modelli di regressione, che consentono la correzione dei punteggi grezzi e la derivazione di criteri interpretativi clinicamente applicabili.

In una prospettiva analoga, ma con riferimento alla versione del CDT proposta da Rouleau, lo studio di Siciliano et al. (2016) ha esaminato un ampio campione normativo italiano, confermando il ruolo significativo delle variabili demografiche nella modulazione della performance. Anche in questo caso, l'elaborazione statistica dei dati ha previsto procedure di correzione per età e scolarità e l'adozione di criteri standardizzati di classificazione della prestazione, favorendo un'interpretazione clinica maggiormente affidabile.

Le differenze tra versioni e sistemi di scoring sottolineano la necessità di considerare con attenzione il riferimento normativo adottato, poiché differenti procedure di attribuzione del punteggio possono implicare variazioni nei criteri di normalità e nei cut-off clinici.

Tabella 0.17 Confronto delle principali tarature italiane del Clock Drawing Test

Taratura	Campione	Età	Scolarità	Metodo Statistico	Cut – off	Note
Caffarra et al.,2011 (versione Freedman)	248 soggetti sani italiani	20 – 89 anni	Assenza di effetto statisticamente significativo sui punteggi	Analisi dell'influenza delle variabili demografiche; calcolo di griglie di correzione, cut – off ed Equivalent Scores	Stimati mediante procedure normative e griglie di correzione	Taratura clinicamente rilevante per la valutazione delle componenti esecutive e costruttive; interpretazione distinta delle tre condizioni
Siciliano et al.,2016 (versione Rouleau)	872 soggetti sani italiani	20 – 94 anni	Scuola primaria – Università	Regressione lineare multipla; griglie di correzione; tecnica non – parametrica per cut – off; standardizzazione in Equivalent Scores (ES)	Stimati mediante procedura non – parametrica	Effetto significativo di età e istruzione; effetto del genere limitato alla sottoscala RC

La tabella presenta le principali caratteristiche metodologiche delle tarature italiane del Clock Drawing Test considerate nel presente lavoro, mettendo a confronto i contributi di Caffarra et al. e Siciliano et al. In particolare, vengono riportate le informazioni relative alla composizione del campione normativo, alla distribuzione per età e scolarità, nonché alle procedure statistiche adottate per la standardizzazione e l'interpretazione dei punteggi.

Le versioni del test esaminate si distinguono non solo per il sistema di scoring, ma anche per l'impostazione metodologica e per la logica di costruzione dei riferimenti normativi. Entrambi gli studi adottano modelli statistici finalizzati alla correzione dei punteggi grezzi e tecniche inferenziali per la definizione dei cut-off.

Il confronto tra le due tarature evidenzia il ruolo centrale delle variabili socio-demografiche, in particolare dell'età, quale principale fattore di modulazione della prestazione. L'influenza della scolarità e del genere risulta, invece, dipendente dalla specifica versione del test e dal sistema di scoring adottato.

Tabella 0.18 Valori normativi italiani del Clock Drawing Test - versione Rouleau (Siciliano et al., 2016)

Variabile	Valore
Campione normativo	872 soggetti italiani
Range di età	20 – 94 anni
Punteggio CDT totale (media)	8.48
Deviazione standard	1.85
Range punteggi	0 – 10
Cut – off	≤ 4.91
Sistema di standardizzazione	Equivalent Scores (0 – 4)

Misura	Media	DS	Range
CDT totale	8.48	1.85	0 – 10
RC	1.93	0.29	0 – 2
LN	3.31	1.05	0 – 4
PH	3.24	0.98	0 – 4

L'interpretazione del punteggio non si limita al valore grezzo, ma richiede l'applicazione di fattori di correzione derivati dai modelli di regressione, al fine di controllare l'effetto delle variabili demografiche rilevanti. L'introduzione dei cut-off inferenziali e del sistema di Equivalent Scores (ES) permette una classificazione orientata della performance, distinguendo tra prestazioni nella norma, borderline e potenzialmente patologiche. Questo approccio riduce il rischio di errori interpretativi legati all'influenza dell'età o della scolarità e garantisce una maggiore coerenza con le procedure di standardizzazione adottate negli altri strumenti neuropsicologici.

Nel contesto della valutazione del Mild Cognitive Impairment (MCI), tali parametri assumono particolare rilevanza, poiché il CDT rappresenta una misura sensibile a disfunzioni esecutivo-visuospatiali precoci, spesso non rilevabili da strumenti di screening globali.

Tabella 0.19 Valori normativi italiani del Clock Drawing Test (versione Freedman) Caffarra et al., 2011

Studio	Test	Punteggio atteso	Deviazione Standard (DS)	Range normale	Cut – off	Punteggi Equivalenti
Caffarra et al., 2011	CDT – Free Drawn (FD)	≈ 12 – 13	Variabile per età (1.58 – 2.82)	Range definito sul punteggio grezzo	≤ 7.56	0 – 4
Caffarra et al., 2011	CDT – Predrawn (PD)	≈ 10 – 11	Variabile per età (1.75 – 2.48)	Corretto tramite regressione per età	≤ 6.54	0 – 4
Caffarra et al., 2011	CDT – Examiner Drawn (ED)	≈ 30 – 31	Variabile per età (1.48 – 4.75)	Corretto tramite regressione per età	≤ 24.49	0 – 4
Caffarra et al., 2011	CDT – Punteggio Totale	≈ 53 – 56	Variabile per età (3.45 – 8.30)	Corretto tramite regressione per età	≤ 42.16	0 – 4

La tabella riporta i principali parametri normativi relativi alla versione Freedman del Clock Drawing Test, distinguendo le diverse condizioni di somministrazione e i rispettivi criteri interpretativi. I dati evidenziano come le prestazioni ottenute nelle condizioni Predrawn (PD), Examiner-Drawn (ED) e nel punteggio Totale siano influenzate in modo significativo dall'età, rendendo necessaria l'applicazione di procedure di correzione statistica mediante modelli di regressione. La definizione dei range di normalità e dei cut-off si basa sui punteggi corretti. Diversamente, nella condizione Free-Drawn (FD) non è stato osservato un effetto significativo delle variabili socio-demografiche, con la conseguenza che i valori normativi e i limiti interpretativi sono applicati direttamente ai punteggi grezzi.

Nel complesso, l'impostazione normativa osservata evidenzia che il significato clinico della prestazione dipende dalle procedure di standardizzazione, e non dal punteggio ottenuto.

1.44 Rey–Osterrieth Complex Figure (ROCF)

La Rey–Osterrieth Complex Figure (ROCF) rappresenta una delle prove più ampiamente utilizzate nella valutazione neuropsicologica in particolare nella valutazione del MCI e dei disturbi neurodegenerativi, poiché consente di esplorare simultaneamente componenti percettive, organizzative e mnestiche.

Tra i contributi maggiormente rilevanti si collocano il lavoro di Caffarra et al. (2002) e il più recente aggiornamento normativo proposto da Gasparini et al. (2025).

Lo studio di Caffarra e collaboratori (2002) si configura come una delle principali tarature italiane della ROCF nella popolazione adulta. Gli autori hanno esaminato l'influenza delle variabili demografiche, in particolare età, scolarità e genere, sulla performance nelle condizioni di copia e rievocazione differita. L'impiego di modelli di regressione multipla ha consentito di analizzare l'impatto di queste variabili, evidenziando come età e istruzione costituiscano fattori rilevanti nella prestazione al test. Il lavoro segue l'impostazione metodologica classica orientata alla correzione dei punteggi grezzi e alla definizione di cut-off inferenziali.

Recentemente, Gasparini et al. (2025) hanno proposto un aggiornamento dei dati normativi italiani per la ROCF, spinti dalla necessità di adattare gli strumenti neuropsicologici ai cambiamenti demografici e culturali della popolazione. Lo studio ha nuovamente considerato l'effetto delle variabili socio-demografiche mediante procedure statistiche di tipo regressivo e la derivazione di nuovi parametri interpretativi. Questo contributo evidenzia la necessità di aggiornare nel tempo le norme dei test neuropsicologici, poiché le caratteristiche della popolazione possono modificarsi. Il confronto tra tali studi risulta particolarmente interessante a livello metodologico, poiché consente di osservare l'evoluzione delle procedure di standardizzazione e l'interpretazione clinica della ROCF. Pur collocandosi in differenti periodi storici e seguendo impostazioni teoriche diverse, i due contributi, offrono prospettive complementari sulla valutazione delle abilità visuo-costruttive e della memoria visiva.

Tabella 0.20 Confronto delle principali tarature italiane per il Rey-Osterrieth Figure (ROCF)

Taratura	Campione	Età	Scolarità	Metodo statistico	Cut – off	Note
Caffarra, Vezzadini, Dieci, Zonato & Venneri (2002)	280 soggetti italiani neurologicamente sani	20 – 89 anni (età media = 53.98 anni)	Considerata come varibile continua; effetto significativo	Analisi di regressione multipla	Cut – off inferenziali (basati su limiti di tolleranza)	Punteggi equivalenti (ES); correzioni per età e istruzione; sesso significativo solo nel richiamo
(Gasparini et al., 2025) Aggiornamento normativo recente	364 soggetti neurologicamente sani (130 M/ 234 F)	≥ 40 anni (range 40 – 85; gruppi quinquennali)	Media 12.98 ± 3.88 anni	Modelli lineari; correzione per età, scolarità, genere	Cut – off derivanti dalla distribuzione dei punteggi corretti e dalla procedura dei Punteggi Equivalenti	Aumento dei punteggi medi rispetto alle tarature precedenti

1.45 Test di Corsi (Corsi Block Tapping Test)

Il Test di Corsi (Corsi Block Tapping Test) è una delle prove più utilizzate nella valutazione neuropsicologica per misurare la memoria a breve termine visuospaziale. La prova richiede al soggetto di riprodurre sequenze di blocchi toccati dall'esaminatore e fornisce una stima della capacità di mantenere e manipolare informazioni spaziali. Per tale ragione, il test è ampiamente utilizzato anche nella valutazione del MCI, condizione in cui possono emergere difficoltà mnestiche precoci. Un riferimento classico per l'interpretazione dello span, sia verbale sia visuospaziale, è rappresentato dal lavoro di Orsini e colleghi, che ha raccolto dati normativi su un campione molto ampio di soggetti sani. Lo studio mostra che le prestazioni tendono a ridursi con l'avanzare dell'età, in particolare dopo i 60–70 anni, e che il livello di istruzione può influenzare i punteggi. Viene inoltre riportato che il sesso non ha effetti rilevanti nello span verbale, mentre nello span visuospaziale possono comparire lievi differenze.

Un altro contributo è fornito dal lavoro di Spinnler & Tognoni (1987) che ha stabilito principi fondamentali ancora oggi utilizzati, come la necessità di correggere i punteggi per età e livello di istruzione e l'uso di criteri statistici per distinguere prestazioni normali e patologiche.

Più recentemente, lo studio di Facchin e colleghi ha fornito un aggiornamento normativo per il Test di Corsi e per le sue versioni di apprendimento e richiamo differito. Oltre allo span classico, è stata considerata anche la capacità di apprendere e ricordare sequenze più lunghe.

I risultati confermano che età e istruzione influenzano significativamente la prestazione, mentre il sesso non mostra effetti sistematici. Questo contributo è particolarmente rilevante per la pratica clinica, perché mette a disposizione dati normativi più recenti e include misure utili per la valutazione dei disturbi di memoria. Nel complesso, questi studi mostrano come il Test di Corsi sia uno strumento sensibile alle variazioni legate all'età e al livello di istruzione. L'interpretazione clinica della performance non può quindi basarsi esclusivamente sul punteggio grezzo, ma deve sempre considerare i riferimenti normativi disponibili. Nella della presente tesi, i contributi di Orsini, Spinnler & Tognoni e Facchin vengono pertanto considerati i principali riferimenti italiani per l'inquadramento e la comparazione delle prestazioni al test.

Tabella 0.21 Confronto delle principali tarature italiane del Corsi Block Tapping test

Taratura	Campione	Età	Scolarità	Metodo statistico	Cut – off	Note
Orsini et al., (1987)	1355 adulti neurologicamente sani (632 M, 723 F) ²	20 – 99 anni (età media ≈ 52.09)	Media ≈ 9.44 anni (range 0 – 19)	Analisi di covarianza; correzioni per età e istruzione; limiti di tolleranza non – parametrici; punteggi equivalenti	Limiti inferiori di tolleranza (5° percentile)	Prima ampia standardizzazione italiana su adulti; dimostrato effetto di età e istruzione; vantaggio maschile nello span spaziale
Spinnler & Tognoni (1987)	Campione normativo italiano multi – test (batteria neuropsicologica)	Ampio range	Correzioni per scolarità previste	Approccio regressivo; correzioni socio – demografiche; classificazione in punteggi equivalenti	Cut – off basati su limiti di tolleranza	Riferimento metodologico fondamentale per la neuropsicologia italiana; introduce la logica dei punteggi equivalenti (ES)
Facchin et al. 2024	340 soggetti sani (177 F, 163 M)	20 – 89 anni (media ≈ 51.6)	Media ≈ 13. 1 anni (range 4 – 25)	Modelli di regressione; correzioni per età, istruzione e span; percentili e punteggi equivalenti	Cut – off derivati da limiti di tolleranza	Aggiornamento moderno; integra Span, Supraspan Learning e Recall; controlla effetto Flynn; supera limiti delle norme storiche

Il confronto evidenzia l’evoluzione dei modelli normativi, dai primi contributi basati su correzioni socio-demografiche e limiti di tolleranza, fino agli studi più recenti che adottano modelli di regressione e procedure statistiche più rigorose.

Nel complesso, emerge un sostanziale accordo circa l'influenza dell'età e dei livelli di istruzione sulle prestazioni, confermando la necessità di interpretare i punteggi grezzi all'interno di un adeguato quadro normativo. Gli studi più recenti hanno esteso l'impiego del test includendo anche la valutazione dei processi di apprendimento e della memoria a lungo termine visuo-spaziale.

Tabella 0.22 Valori normativi - Span verbale e visuo-spaziale (Orsini, 1987)

Studio	Punteggio atteso	Deviazione standard	Range normale	Cut – off	Punteggi equivalenti	Percentili
Digit Span – Adulti	5.25	0.89 (adjusted)	Prestazioni ≥ cut – off	3.75	ES = 0 sotto cut – off	5° percentile = cut – off
Spatial Span – Adulti	4.50	0.75 (adjusted)	Prestazioni ≥ cut – off	3.50	ES = 0 sotto cut – off	5° percentile = cut – off
Digit Span – Bambini	4.25	0.86 (adjusted)	Prestazioni ≥ cut – off	3.00	ES = 0 sotto cut – off	5° percentile = cut – off
Spatial Span – Bambini	4.00	0.71 (adjusted)	Prestazioni ≥ cut – off	2.75	ES = 0 sotto cut – off	5° percentile = cut – off

Lo studio normativo di Orsini e colleghi (1987) adotta un approccio inferenziale basato su limiti di tolleranza non parametrici e punteggi equivalenti.

Il punteggio atteso è rappresentato dalla mediana della distribuzione, mentre la soglia di normalità è definita mediante cut-off inferenziali corrispondenti al limite inferiore di tolleranza. Questa impostazione consente un'interpretazione clinica probabilistica della prestazione e non una lettura rigida dei punteggi medi.

Tabella 0.23 Valori normativi - Facchin et al.

Studio	Punteggio atteso	Deviazione standard	Range normale	Cut – off / limite patologico	Punteggi equivalenti (ES)	Percentili / Note
Facchin et al. – Corsi Span (CS)	4.97	1.03	Prestazioni sopra OTL	≤ 3.43 (Outer Tolerance Limit)	ES = 0 ≤ 3.43 ES = > 4.97	Correzione per età e istruzione
Facchin et al. – Corsi SupraSpan Learning (CSSL)	18.67	7.18	Prestazioni sopra OTL	≤ 6.75 (Outer Tolerance Limit)	ES = 0 ≤ 6.75 ES = > 19.37	Influenzato da età, istruzione e span
Facchin et al. – Corsi SupraSpan Recall (CSSR)	1.14	0.54	Prestazioni sopra OTL	≤ 0.16 (Outer Tolerance Limit)	ES = 0 ≤ 0.16 ES = > 1.24	Elevato ceiling effect nel gruppo controllo

La tabella mostra come età e istruzione rappresentino fattori rilevanti nell'influenzare la prestazione ai test, confermando la necessità di utilizzare punteggi corretti e criteri inferenziali nella valutazione neuropsicologica.

1.46 Il Ruolo delle funzioni esecutive e dei sintomi depressivi nel declino cognitivo soggettivo (SCD)

Sebbene la presente tesi si concentri sulle tarature normative italiane dei test neuropsicologici utilizzati nell'individuazione del Mild Cognitive Impairment (MCI), la letteratura recente evidenzia come la sola interpretazione dei punteggi normativi non sia sempre sufficiente a descrivere i profili cognitivi nelle fasi precliniche del declino.

Numerosi studi evidenziano la frequente dissociazione tra prestazioni oggettive nella norma e la presenza di disturbi cognitivi soggettivi, suggerendo il coinvolgimento di variabili psicologiche e metacognitive.

A tal proposito, risultano di particolare interesse due recenti contributi empirici che offrono importanti spunti interpretativi per la pratica neuropsicologica e l'utilizzo clinico degli strumenti standardizzati.

Questi studi consentono di analizzare il ruolo delle funzioni esecutive e dei fattori affettivi nella genesi dei disturbi cognitivi.

1.47 Funzioni esecutive e sintomi depressivi nella SCD

Uno dei contributi più rilevanti in questo ambito è rappresentato dallo studio *Executive Functions and Subjective Cognitive Decline: The Moderating Role of Depressive Symptoms*, il quale analizza la relazione tra funzionamento esecutivo, sintomatologia depressiva e percezione soggettiva del declino. Lo studio ha coinvolto un campione di 65 soggetti con SCD (età ≥ 55 anni), sottoposti a una valutazione multidimensionale che include le funzioni esecutive, misurate mediante la Frontal Assessment Battery (FAB), i sintomi depressivi, valutati mediante il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), e i disturbi cognitivi soggettivi, rilevati attraverso il Cognitive Functional Index (CFI). I punteggi FAB, corretti per età e livello di istruzione, e successivamente interpretati mediante il sistema dei punteggi equivalenti, hanno indicato prestazioni esecutive complessivamente nella norma, con sintomi depressivi lievi e difficoltà cognitive soggettive moderate.

Tuttavia, le analisi statistiche, condotte mediante modelli di regressione con moderazione, hanno evidenziato che la depressione mostrava un'associazione positiva con la percezione soggettiva del declino, rappresentando un predittore significativo.

L'associazione tra funzioni esecutive e disturbi cognitivi soggettivi risulta dipendere dal livello dei sintomi depressivi. La Simple Slopes Analysis ha mostrato che bassi livelli di depressione e migliori prestazioni esecutive si associano a una maggiore percezione dei disturbi cognitivi. Ciò può essere interpretato dai processi metacognitivi ovvero dalla capacità di monitorare e valutare criticamente il proprio funzionamento cognitivo. Nel complesso, questi risultati suggeriscono che i disturbi cognitivi soggettivi siano fortemente influenzati da fattori affettivi, in particolare dalla sintomatologia depressiva.

1.48 Approccio multidimensionale e strumenti di screening nella SCD

Un ulteriore approfondimento è fornito dallo studio *The interplay between cognitive and psychological factors in subjective cognitive decline: contribution to the validation of a new screening battery*, che amplia la prospettiva includendo la validazione di uno strumento di screening multidimensionale (MASCoD).

Il campione, costituito da 59 soggetti anziani con SCD, ha presentato un profilo cognitivo complessivamente nella norma in tutti i domini neuropsicologici analizzati, confermando la dissociazione tipica della SCD tra prestazione oggettiva e percezione soggettiva del declino. Nonostante l'assenza di deficit cognitivi, una percentuale significativa dei partecipanti ha riferito disturbi cognitivi soggettivi clinicamente rilevanti. Sono emersi sintomi depressivi lievi ma

statisticamente significativi, associati ai livelli di SCD misurati sia mediante il Comparative Fit Index (CFI) sia tramite la MASCoD.

Le analisi di regressione hanno indicato che i sintomi depressivi erano in grado di spiegare una parte significativa della varianza nelle misure del declino cognitivo soggettivo (circa 9–11%), confermando il loro ruolo centrale nella modulazione dell’esperienza soggettiva delle difficoltà cognitive.

La MASCoD, suddivisa in sezioni dedicate ai fattori di rischio, ai disturbi cognitivi soggettivi e ai sintomi affettivi, ha mostrato una buona consistenza interna nella sezione relativa alle difficoltà cognitive soggettive e una validità convergente da moderata a forte con strumenti consolidati. L’inclusione sistematica delle dimensioni emotive ha inoltre consentito un’interpretazione più dettagliata del fenomeno rispetto agli strumenti tradizionali incentrati esclusivamente sulle prestazioni cognitive.

Nel complesso, i risultati rafforzano l’ipotesi secondo cui la SCD rappresenti un costrutto eterogeneo e multidimensionale, in cui le variabili psicologiche, in particolare la depressione, svolgono un ruolo determinante, talvolta indipendente dalle prestazioni cognitive oggettive.

1.49 Sintesi interpretativa dei contributi empirici

Nel loro insieme, i due studi convergono nel dimostrare che il declino cognitivo soggettivo non può essere interpretato esclusivamente come espressione di un deficit cognitivo oggettivamente misurabile. Piuttosto, i disturbi cognitivi soggettivi emergono dall’interazione dinamica tra funzionamento cognitivo, stato affettivo e processi metacognitivi.

Queste evidenze sottolineano la necessità di adottare strumenti di screening multidimensionali che integrano l’analisi sistematica delle variabili psicologiche utile per migliorare l’accuratezza diagnostica e la comprensione dei differenti profili SCD soprattutto nelle fasi pre cliniche del declino cognitivo.

Tabella 0.24 Confronto tra i principali contributi empirici sulla Subjective Cognitive Decline

Studio	Executive Functions and Subjective Cognitive Decline	The interplay between cognitive and psychological factors in SCD
Obiettivo dello studio	Analizzare il ruolo delle funzioni esecutive e dei sintomi depressivi nel SCD	Esaminare l’interazione tra fattori cognitivi e psicologici e validare la MASCoD

Campione	65 soggetti con Subjective Cognitive Decline (≥ 55 anni)	59 soggetti con Subjective Cognitive Decline
Strumenti principali	Frontal Assessment Battery (FAB), PHQ – 9, Cognitive Functional Index (CFI)	Batteria neuropsicologica standardizzata, PHQ – 9, CFI, MASCoD
Profilo cognitivo del campione	Prestazioni esecutive complessivamente nella norma	Prestazioni cognitive globalmente nella norma
Risultato principale	La depressione emerge come predittore significativo del SCD	I sintomi depressivi spiegano una quota significativa della varianza nelle misure di SCD
Relazione cognizione – SCD	Le funzioni esecutive non predicano direttamente i disturbi cognitivi soggettivi	Assenza di deficit oggettivi nonostante presenza di SCD
Interpretazione teorica	Possibile ruolo della metacognizione e della consapevolezza soggettiva	Concezione multidimensionale della SCD
Implicazioni cliniche	Necessaria integrazione della valutazione affettiva nello screening neuropsicologico	Utilità di strumenti di screening multidimensionali (MASCoD)

1.50 **Discussione metodologica delle tarature normative italiane nei test neuropsicologici**

Le tarature storiche e contemporanee differiscono in modo significativo in termini di periodo di raccolta dati, dimensione del campione, distribuzione per età e livello di istruzione e criteri di inclusione. L'evoluzione dei livelli di istruzione nella popolazione, i cambiamenti socio-culturali e i possibili effetti generazionali sulle prestazioni cognitive fanno sì che punteggi formalmente identici possano assumere significati diversi a seconda del riferimento normativo adottato. In questa prospettiva, la nozione stessa di "prestazione nella norma" deve essere interpretata come un costrutto relativo che dipende dal modello statistico sottostante.

Ulteriori criticità emergono quando si considerano i modelli di correzione statistica utilizzati nelle varie tarature. Alcuni studi adottano griglie di correzione categoriali, altri modelli di regressione lineare o non lineare, spesso con trasformazioni matematiche delle variabili demografiche (logaritmiche, reciproche, radici quadrate). Ciascun modello può condurre a risultati non perfettamente sovrapponibili, ovvero possono produrre punteggi corretti leggermente diversi a

partire dal medesimo punteggio grezzo, e ne consegue che la trasformazione del punteggio grezzo consenta di interpretare la posizione del soggetto rispetto alla popolazione normativa e inquadrare il suo funzionamento cognitivo.

Un aspetto rilevante dal punto di vista metodologico riguarda la natura dei cut-off clinici.

La classificazione di una prestazione come patologica, borderline o nella norma non dipende esclusivamente dal punteggio ottenuto, ma da decisioni metodologiche adottate nella costruzione delle norme. In tal senso, i cut-off rappresentano strumenti operativi utili per l'interpretazione clinica, ma possono essere suscettibili in funzione del modello statistico adottato e alla struttura del campione di riferimento.

Queste considerazioni sono particolarmente rilevanti nelle fasi precliniche del declino cognitivo, dove la discrepanza tra prestazione oggettiva e percezione soggettiva diventa clinicamente significativa. I recenti contributi empirici sul declino cognitivo soggettivo dimostrano che i disturbi cognitivi possono manifestarsi anche in assenza di deficit rilevabili ai test. Tuttavia, questa evidenza suscita una riflessione metodologica fondamentale: le norme neuropsicologiche descrivono la posizione statistica della prestazione, ma non spiegano la complessità dei fenomeni cognitivi soggettivi, che sono modulati da fattori affettivi, metacognitivi e contestuali.

Le tabelle sono strumenti indispensabili per quantificare e confrontare le prestazioni, ma non possono essere considerate criteri sufficienti per la diagnosi o per definire la normalità cognitiva. È necessario che i punteggi corretti siano interpretati in un quadro clinico più ampio, evitando di considerarli come criteri assoluti e riconoscendo la natura probabilistica delle inferenze neuropsicologiche.

CONCLUSIONI

L'analisi proposta nei diversi capitoli ha evidenziato come il Mild Cognitive Impairment rappresenti una condizione clinica complessa non facilmente riducibile a criteri interpretativi rigidi. La natura intermedia dell'MCI e la varietà delle sue possibili manifestazioni rendono infatti necessaria una valutazione capace di integrare modelli teorici, strumenti neuropsicologici e riferimenti normativi.

Il confronto tra i principali strumenti di valutazione ha mostrato come l'interpretazione delle prestazioni cognitive non debba limitarsi all'osservazione dei punteggi, ma debba considerare i domini cognitivi coinvolti, i processi sottostanti e l'assetto globale del profilo del soggetto. In tale ottica, la valutazione neuropsicologica si configura come un processo interpretativo, nella quale il punteggio osservato acquista significato solo se inserito in un quadro clinico più ampio.

Particolare rilevanza emerge dall'analisi delle principali tarature italiane. I risultati del confronto normativo mostrano come le differenti procedure di standardizzazione, i sistemi di correzione e i criteri di classificazione possano condurre a esiti non completamente sovrapponibili. Ciò evidenzia il fatto che le norme non rappresentano strumenti oggettivi, ma riflettono le specifiche scelte metodologiche e statistiche che possono incidere sul giudizio clinico.

Queste considerazioni rafforzano la necessità di un utilizzo critico e consapevole dei riferimenti normativi, evitando interpretazioni rigide e automatiche dei risultati dei test. La natura probabilistica delle inferenze neuropsicologiche implica infatti che la classificazione cognitiva debba sempre essere accompagnata da una valutazione clinica complessiva, capace di integrare i dati oggettivi e le variabili individuali.

In questa prospettiva, risultano particolarmente significativi i contributi recenti sul Declino Cognitivo Soggettivo (Subjective Cognitive Decline, SCD), che evidenziano come la percezione di un peggioramento delle proprie capacità possa costituire una condizione rilevante anche in assenza di deficit misurabili ai test standardizzati. Tali evidenze sottolineano ulteriormente la necessità di interpretare con cautela le prestazioni cognitive, riconoscendo come i confini tra normalità, percezione soggettiva del declino e compromissione oggettivabile possano risultare sfumati.

L'SCD evidenzia l'importanza di integrare dato testistico, esperienza soggettiva del paziente e valutazione clinica. Il presente lavoro conferma quindi l'importanza di un approccio integrato alla valutazione del declino cognitivo iniziale. L'accuratezza diagnostica non dipende esclusivamente dalla scelta degli strumenti, ma dal rigore metodologico del processo valutativo e dalla qualità dell'interpretazione clinica. Pertanto, il neuropsicologo non si limita ad applicare test e norme, ma assume un ruolo centrale nella costruzione del significato clinico dei dati raccolti.

Le differenze tra i modelli normativi evidenziano l'importanza di una continua revisione delle procedure di standardizzazione e della rappresentatività dei campioni di riferimento, in quanto le prestazioni cognitive possono risentire dei cambiamenti socio-demografici e culturali rendendo le norme suscettibili a variazioni nel tempo.

I risultati discussi inducono a riflessioni di carattere metodologico e applicativo.

BIBLIOGRAFIA

- Adlam, A. L., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P., & Hodges, J. R. (2006). Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 42(5), 675–684. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70404-0](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70404-0)
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alzheimer's Disease International. (2018). World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research. Angevaere, M. J., Johnson, P., & Thompson, L. (2024). Risk factors for incident and progressing mild cognitive impairment in an aging cohort: A longitudinal study. *Neurology*, 92(11), 1205-1217. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000897>
- Aprahamian, I., Martinelli, J. E., Neri, A. L., & Yassuda, M. S. (2009). The Clock Drawing Test: A review of its accuracy in screening for dementia. *Dementia & neuropsychologia*, 3(2), 74–81. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30200002>
- 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 : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(2), 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.11.005>

Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet*, 386(10004), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4)

Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected impact of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10(9), 819-828. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70179-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70179-2)

Belleville, S. (2008). Cognitive training for older adults: Theoretical background and empirical evidence. *Neuropsychology Review*, 18(1), 1–22. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9060-3>

Bernini, S., Ballante, E., Picascia, M., Barbieri, M., Costa, A., Cavallini, E., Tassorelli, C., Vecchi, T., & Bottiroli, S. (2025). Equating conversion norms for the Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment in healthy subjects and patients with neurodegenerative disorders. *Experimental gerontology*, 205, 112756. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2025.112756>

Bertolani, A., Caltagirone, C., & Spinnler, H. (1993). Standardizzazione italiana della Figura Complessa di Rey. *Archivio di Psichiatria, Neurologia e Scienze Affini*, 59(3), 237-248.

Blennow, K., & Zetterberg, H. (Eds.). (2015). *Biomarkers in Alzheimer's Disease*. Elsevier.

Blundo, C., & Galati, D. (2013). Neuroplasticity in neurodegenerative diseases: Rehabilitation strategies. *Journal of Neuroscience Rehabilitation*, 9(2), 110-123.

Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). *The Hayling and Brixton Tests*. Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company. Caffarra, P., Gardini, S., Zonato, F., Concaro, L., Dieci, F., Copelli, S., Freedman, M., Stracciari, A., & Venneri, A. (2011). Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 33(9), 982–988. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.589373>

Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., & Venneri, A. (2002). Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 22(6), 443–447. <https://doi.org/10.1007/s100720200003>

Caltagirone, C., Gainotti, G., Masullo, C., & Silveri, M. C. (1995). *Batteria per la valutazione del deterioramento mentale (MDB)*. Firenze: O.S. Organizzazioni Speciali.

Cammisuli, S., Timpano Sportiello, M., & Guazzelli, M. (2012). Evoluzione e diagnosi del Mild Cognitive Impairment (MCI). *Giornale Italiano di Psicopatologia*, 18(1), 27-32.

Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., & Gainotti, G. (1995). The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 16(6), 543-554.

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. <https://doi.org/10.1159/000117297>

Clare, L., & Woods, R. T. (2003). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 13(3), 345-378. <https://doi.org/10.1080/09602010343000075>

Clerici, F., Ghiretti, R., Di Pucchio, A., Pomati, S., Cucumo, V., Marcone, A., Vanacore, N., & Mariani, C. (2017). Construct validity of the Free and Cued Selective Reminding Test in older adults with memory complaints. *Journal of Neuropsychology*, 11(2), 238–251.

Conti, S., Bonazzi, S., Laiacona, M., Masina, M., & Coralli, M. V. (2015). Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Italian version: regression based norms and equivalent scores. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 36(2), 209–214. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1921-3>

Costa, A., Bagoj, E., Monaco, M., Zabberoni, S., De Rosa, S., Papantonio, A. M., Mundi, C., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2014). Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 35(3), 365–372. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1520-8>

Cummings, J. L., & Aisen, P. S. (2014). Biomarkers in Alzheimer's disease: Current and future use. *The Lancet Neurology*, 13(6), 665-672.

De Renzi, E., & Vignolo, L. A. (1962). The Token Test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*, 85(4), 665–678. <https://doi.org/10.1093/brain/85.4.665>

Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168.

<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Dubois, B., & Albert, M. (2004). Mild cognitive impairment: A clinical entity and therapeutic target. [Journal info missing].

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734-746.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621–1626. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1621>

Duff, K., Beglinger, L. J., Van Der Heiden, S., Moser, D. J., Arndt, S., Schultz, S. K., & Paulsen, J. S. (2008). Short-term practice effects in amnesic mild cognitive impairment: implications for diagnosis and treatment. *International psychogeriatrics*, 20(5), 986–999.

<https://doi.org/10.1017/S1041610208007254>

Estévez-González, A., Kulisevsky, J., Boltes, A., Otermín, P., & García-Sánchez, C. (2003). Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *International journal of geriatric psychiatry*, 18(11), 1021–1028. <https://doi.org/10.1002/gps.1010>

Facchin, A., Pegoraro, S., Rigoli, M., Rizzi, E., Strina, V., Barera, S., Castiglieri, G., Daini, R., & Guarnerio, C. (2024). Regression-based normative data for Corsi Span and Supraspan learning and recall among Italian adults. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 45(12), 5707–5718.

<https://doi.org/10.1007/s10072-024-07756-6>

Foderaro, G., Isella, V., Mazzone, A., Biglia, E., Di Gangi, M., Pasotti, F., Sansotera, F., Grobberio, M., Raimondi, V., Mapelli, C., Ferri, F., Impagnatiello, V., Ferrarese, C., & Appollonio, I. M. (2022). Brand new norms for a good old test: Northern Italy normative study of MiniMental State Examination. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(5), 3053–3063. [https://doi.org/10.1007/s10072-](https://doi.org/10.1007/s10072-021-05845-4)

[021-05845-4](https://doi.org/10.1007/s10072-021-05845-4)

Frasson, P., Ghiretti, R., Catricalà, E., Pomati, S., Marcone, A., Parisi, L., Rossini, P. M., Cappa, S. F., Mariani, C., Vanacore, N., & Clerici, F. (2011). Free and Cued Selective Reminding Test: an Italian normative study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 32(6), 1057–1062.

<https://doi.org/10.1007/s10072-011-0607-3>

Gasparini, M., Scandola, M., Salati, E., Margiotta, R., Barbetti, S., Diana, S., Amato, S., Gambina, G., Bruno, G., Vanacore, N., & Moro, V. (2025). The need to adapt neuropsychological tests to population changes. An update of the Italian normative data for three tests: Rey-Osterrieth Complex Figure, Raven Coloured Progressive Matrices and COWAT -FAS. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 47(4), 263–274. <https://doi.org/10.1080/13803395.2025.2519295>

Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262–1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)

Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262-1270.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)

Girtler, N., Chincarini, A., Brugnolo, A., Doglione, E., Orso, B., Morbelli, S., Massa, F., Peira, E., Biassoni, E., Donniaquio, A., Grisanti, S., Pardini, M., Arnaldi, D., & Nobili, F. (2022). The Free and Cued Selective Reminding Test: Discriminative Values in a Naturalistic Cohort. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 87(2), 887–899. <https://doi.org/10.3233/JAD-215043>

Girtler, N., De Carli, F., Amore, M., Arnaldi, D., Bosia, L. E., Bruzzaniti, C., Cappa, S. F., Cocito, L., Colazzo, G., Ghio, L., Magi, E., Mancardi, G. L., Nobili, F., Pardini, M., Picco, A., Rissotto, R., Serrati, C., & Brugnolo, A. (2015). A normative study of the Italian printed word version of the free and cued selective reminding test. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 36(7), 1127–1134.

<https://doi.org/10.1007/s10072-015-2237-7>

Goodglass, H., & Kaplan, E. (1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Grande, G., Vanacore, N., Vetrano, D. L., Cova, I., Rizzuto, D., Mayer, F., ... Pomati, S. (2018). Free and cued selective reminding test predicts progression to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Neurological Sciences*, 39(11), 1867–1875.

<https://doi.org/10.1007/s10072-018-3507-y>

Grigoletto, F., Zappalà, G., Anderson, D. W., & Lebowitz, B. D. (1999). Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology*, 53(2), 315–320.

<https://doi.org/10.1212/wnl.53.2.315>

Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13-36. <https://doi.org/10.1080/87565648709540328>

Grober, E., Hall, C. B., Sanders, A., & Lipton, R. B. (2008). The selective reminding test (SRT) and the free and cued selective reminding test (FCSRT): Normative data and psychometric properties. *International Psychogeriatrics*.

Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 18(4), 621–628.

<https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.4.62>

Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 19(4), 494–505. <https://doi.org/10.1037/0894-4105>.

Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42(9), 1212–1222.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001>

John, Raven, J. (2003). *Matrici progressive di Raven*. In: McCallum, RS (a cura di) *Handbook of Nonverbal Assessment*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0153-4_11

Lemos, R., Marôco, J., Simões, M. R., Santiago, B., Tomás, J., & Santana, I. (2017). The free and cued selective reminding test for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A prospective longitudinal study. *Journal of neuropsychology*, *11*(1), 40–55.

<https://doi.org/10.1111/jnp.12075>

Maffoni, M., Magnani, A., Pierobon, A., Mafferra, A., Pasotti, F., Dallochio, C., Torlaschi, V., Mancini, D., & Fundarò, C. (2025). Executive Functions and Subjective Cognitive Decline: The Moderating Role of Depressive Symptoms. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *15*(24), 3164.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics15243164>

Maffoni, M., Magnani, A., Pierobon, A., Mafferra, A., Pasotti, F., Dallochio, C., Chimento, P., Torlaschi, V., Trifirò, G., & Fundarò, C. (2025). The interplay between cognitive and psychological factors in subjective cognitive decline: contribution to the validation of a new screening battery. *Frontiers in psychology*, *16*, 1670551.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2025.1670551>

Magni, E., Binetti, G., Bianchetti, A., Rozzini, R., & Trabucchi, M. (1996). Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *European journal of neurology*, *3*(3), 198–202. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1996.tb00423.x>

Measso, G., Cavarzeran, F., Zappalà, G., Lebowitz, B. D., Crook, T. H., Pirozzolo, F. J., ... Grigoletto, F. (1993). The mini-mental state examination: Normative study of an Italian random sample. *Developmental Neuropsychology*, *9*(2), 77–85.

<https://doi.org/10.1080/87565649109540545>

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., & Laiacona, M. (1986). Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale: taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, *47*, 477–506.

Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., Laiacona, M., et al. (1986). Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali [Three clinical tests to research and rate the lexical performance of normal subjects]. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 47(4), 477–506.

Orsini, A., Grossi, D., Capitani, E., Laiacona, M., Papagno, C., & Vallar, G. (1987). Verbal and spatial immediate memory span: normative data from 1355 adults and 1112 children. *Italian journal of neurological sciences*, 8(6), 539–548. <https://doi.org/10.1007/BF02333660>

Paula, J. J., Bertola, L., Nicolato, R., Moraes, E. N., & Malloy-Diniz, L. F. (2012). Evaluating language comprehension in Alzheimer's disease: the use of the Token test. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 70(6), 435–440. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2012000600010>

Pigliautile, M., Chiesi, F., Rossetti, S., Conestabile Della Staffa, M., Ricci, M., Federici, S., Chiloiro, D., Primi, C., & Mecocci, P. (2015). Normative data for the ACE-R in an Italian population sample. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 36(12), 2185–2190. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2330-y>

Pigliautile, M., Chiesi, F., Stablum, F., Rossetti, S., Primi, C., Chiloiro, D., Federici, S., & Mecocci, P. (2019). Italian version and normative data of Addenbrooke's Cognitive Examination III. *International psychogeriatrics*, 31(2), 241–249. <https://doi.org/10.1017/S104161021800073X>

Pigliautile, M., Ricci, M., Mioshi, E., Ercolani, S., Mangialasche, F., Monastero, R., Croce, M. F., Federici, S., & Mecocci, P. (2011). Validation study of the Italian Addenbrooke's Cognitive Examination Revised in a young-old and old-old population. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 32(5), 301–307. <https://doi.org/10.1159/000334657>

Ricci, M., Ruggeri, M., Gnisci, C., Pizzoni, L., Gerace, C., & Blundo, C. (2022). Improving Amnesia Diagnostic Accuracy with RAVLT Single Scores and Composite Indices: Italian Normative Data. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 37(8), 1749–1764. <https://doi.org/10.1093/arclin/acac055>

Santangelo, G., Siciliano, M., Pedone, R., Vitale, C., Falco, F., Bisogno, R., Siano, P., Barone, P., Grossi, D., Santangelo, F., & Trojano, L. (2015). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 36(4), 585–591. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1995-y>

Siciliano, M., Raimo, S., Tufano, D., Basile, G., Grossi, D., Santangelo, F., Trojano, L., & Santangelo, G. (2016). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) and its sub-scores: normative values in an Italian population sample. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 37(3), 385–392. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2410-z>

Siciliano, M., Raimo, S., Tufano, D., Basile, G., Grossi, D., Santangelo, F., Trojano, L., & Santangelo, G. (2016). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) and its sub-scores: normative values in an Italian population sample. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 37(3), 385–392. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2410-z>

Siciliano, M., Santangelo, G., D'Iorio, A., Basile, G., Piscopo, F., Grossi, D., & Trojano, L. (2016). Rouleau version of the Clock Drawing Test: age- and education-adjusted normative data from a wide Italian sample. *The Clinical neuropsychologist*, 30(sup1), 1501–1516. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1241893>

Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13515–13522. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13515>

Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. Gruppo Italiano per lo Studio Neuropsicologico dell'Invecchiamento [Italian standardization and classification of Neuropsychological tests. The Italian Group on the Neuropsychological Study of Aging]. (1987). *Italian journal of neurological sciences*, Suppl 8, 1–120.

Taler, V., & Phillips, N. A. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 30(5), 501–556. <https://doi.org/10.1080/13803390701550128>

Tsoi, K. K., Chan, J. Y., Hirai, H. W., Wong, S. Y., & Kwok, T. C. (2015). Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 175(9), 1450–1458. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2152>

Vestito, L., Mori, L., Trompetto, C., Tomatis, M., Alessandria, G., De Carli, F., ... Bandini, F. (2023). The 15-item version of the Boston Naming Test in Italian: normative data for adults. *Aphasiology*, 37(1), 83–98. <https://doi.org/10.1080/02687038.2021.1988506>

SITOGRAFIA

<https://istitutosantachiara.it/il-disturbo-neurocognitivo-minore-dalla-diagnosi-allintervento/>

https://it.wikipedia.org/wiki/Mild_Cognitive_Impairment

<https://www.agingproject.uniupo.it/wp-content/uploads/2022/02/Sogud-demenze-citt-imp.pdf>

<https://www.centrophoenix.net/anziani/mild-cognitive-impairment/>

<https://www.stateofmind.it/2018/07/mild-cognitive-impairment-training-cognitivo/>