



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco"

Scuola di Dottorato in
Scienze Fisiopatologiche, neuropsicobiologiche e assistenziali del
ciclo della vita
Ciclo XXIV

CLOSING-IN BEHAVIOR NEL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: UN DEFICIT ESECUTIVO

SSD MED/26

Dott.ssa Sara Finotto
Matr. R08447

Tutor:
Prof. Claudio Mariani

Direttore della Scuola di Dottorato:
Prof. Roberto L. Weinstein

a.a. 2011/2012

INDICE

1. Il Closing-in behaviour	pag. 4
2. Il Mild Cognitive Impairment	pag. 10
2.1 La valutazione neuropsicologica nell'MCI	pag. 27
3. Il Closing-in behaviour nel deterioramento cognitivo	pag. 43
4. La ricerca	pag. 56
4.1 Introduzione	pag. 57
4.2 Metodo	pag. 61
4.3 Risultati	pag. 68
4.4 Discussione	pag. 74
✓ Bibliografia	pag. 83

1. Il Closing-in behaviour

Il fenomeno del closing-in è stato descritto per la prima volta da Mayer Gross (Mayer Gross W. et al., 1935) come la tendenza ad aderire al modello durante l'esecuzione di compiti costruttivi (fig. 1.1), nella scrittura e

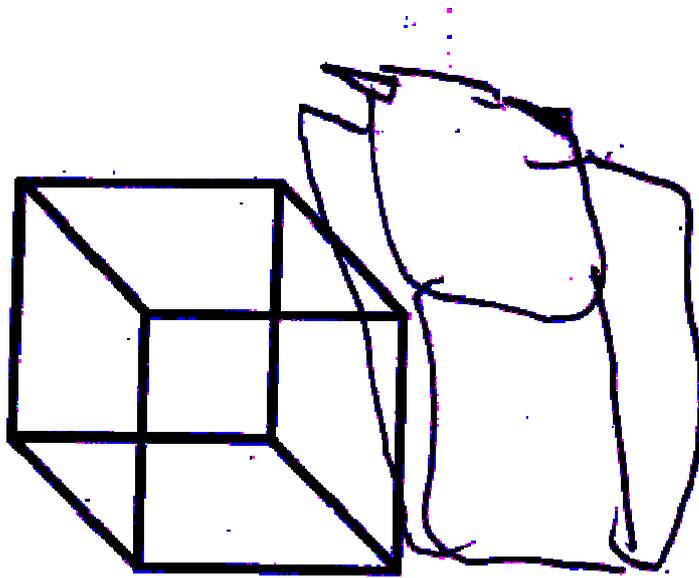


Figura 1.1. Esempio di comportamento di closing-in.

nell'imitazione di gesti (fig. 1.2). Il comportamento del closing-in (CIB) (Mayer Gross, 1935) descrive la tendenza, durante le attività di copiatura, di riprodurre la figura molto vicino al target o sulla parte superiore del

modello (Critchley, 1953; De Ajuriaguerra, Muller, e Tissot, 1960; McIntosh, Ambron, e Della Sala, 2008; Trojano, Grossi, e Flash, 2009).



Figura 1.2. Esempio di una prova di imitazione di gesti; le prime due foto in alto rappresentano una performance caratterizzata da una buona qualità di copia con un medio closing-in, mentre nelle due foto in basso si può osservare la presenza di un grave closing-in, infatti la prestazione è caratterizzata dalla riproduzione del gesto vicino alla mano dello sperimentatore.

Tale fenomeno può apparire in diversi compiti, come l'imitazione di semplici gesti, scrittura di base e disegno di geometria tridimensionale

(Ambron et al., 2009c), ma è osservato generalmente nel test di copiatura di disegni.

Sono state sviluppate diverse ipotesi per spiegare il fenomeno del closing-in.

Mayer Gross considerava il fenomeno come l'aspetto più caratteristico dell'aprassia costruttiva, ma ne dava un'interpretazione in termini psicodinamici come "paura dello spazio vuoto".

Successivamente il CIB è stato classificato come una forma di aprassia costruttiva (CA) (Critchley, 1953; Mayer Gross, 1935); il che implicava che il suo funzionamento di base era rappresentato dalla compromissione delle abilità visuo-spaziali.

De Renzi (De Renzi E. et al., 1959), invece, interpreta il fenomeno come effetto della disgregazione delle abilità costruttive e spaziali: il paziente si ancora ad un elemento in quanto incapace di strutturare una figura nello spazio. Sebbene ci siano diverse manifestazioni comportamentali di closing-in diverse, generalmente esso viene identificato con l'accollamento al modello, osservabile nelle prove costruttive. Ciò ha favorito l'interpretazione del fenomeno come effetto di una disgregazione delle funzioni spaziali.

Secondo Ajuriaguerra et al. (Ajuriaguerra J. et al., 1960) il closing-in sarebbe dovuto ad una forma di attrazione magnetica simile a quella di altri comportamenti primitivi, nel contesto di deficit cognitivi più generali.

Tuttavia, il fatto che non sia presente in tutti i pazienti con aprassia costruttiva, fa ipotizzare che ci siano altri meccanismi implicati nel closing-in (Grossi D. et al., 2001).

Un'altra interpretazione considera il fenomeno del closing-in come una strategia compensativa per contrastare le disfunzioni visuo-spaziali coinvolte nell'analisi preliminare visuo-percettiva del modello (Kwak, 2004; Lee et al., 2004) o nel mantenimento della linea della rappresentazione visiva del modello durante l'esecuzione di copia del disegno (Lee et al., 2004). Il CIB perciò costituirebbe una riduzione della distanza tra modello e copia, strategia utilizzata per compensare la compromissione visuo-spaziale (ad esempio, Lee et al., 2004). E' stato suggerito che il comportamento del CIB sarebbe utile a compensare le difficoltà di memoria di lavoro, funzione cognitiva che permette di conservare la rappresentazione del modello in memoria nell'intervallo necessario ad effettuare una copia (Lee et al., 2004).

In questa prospettiva, il closing-in agirebbe come una strategia di compensazione perché ridurrebbe la difficoltà dell'analisi visuo-spaziale e / o la capacità di memoria di lavoro, riducendo la distanza tra la copia e modello.

Recentemente, McIntosh et al., (2008) ha elaborato l'ipotesi, che il closing-in, potrebbe rappresentare un comportamento primitivo automatico, in cui la mano rappresenta una sorta di attrazione verso il focus attentivo. Questi autori hanno suggerito che la condizione principale di tale comportamento potrebbe essere una disfunzione frontale, che implica una compromissione delle funzioni esecutive e / o risorse attenzionali (si veda anche Conson et al., 2009;. Gainotti, 1972; Kwon et al., 2002).

In particolare il comportamento del closing-in differisce per il grado di propensione a copiare la figura molto vicino al modello o a sovrapporla (Gainotti, 1972). Infatti nello studio di Ambron et al., 2009 il CIB è stato categorizzato secondo il seguente criterio (fig. 1.3):

- *CIB overlap type*: una parte della copia invade lo spazio del modello, disegnando la figura nella parte alta della metà del foglio;

- *CIB near type*: una parte della copia si avvicina al modello (< 10 mm);
- *No CIB*: la copia è disegnata nella parte bassa della metà del foglio.

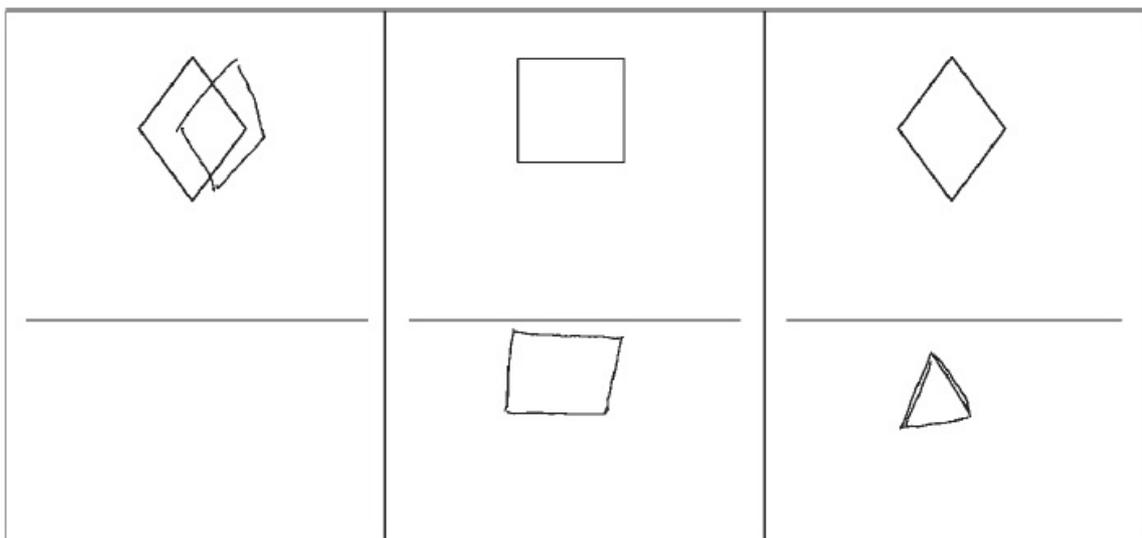


Figura 1.3. Nella colonna in alto da sinistra a destra si può osservare rispettivamente la presenza di un CIB overlap type, CIB near type e No CIB.

2. Mild Cognitive Impairment

Negli ultimi decenni molti studi scientifici hanno analizzato la malattia di Alzheimer (AD) permettendo di capire che i soggetti che sviluppano una demenza degenerativa subiscono un periodo di transizione caratterizzato da deficit cognitivi senza demenza.

Il concetto di deterioramento cognitivo senza demenza ha avuto diverse definizioni negli anni con prognosi differenti.

A partire dagli anni sessanta, vari autori (Kral, 1962; Hughes, 1982; Crook et al., 1986; Who, 1993; Levy et al., 1994; Graham et al., 1997), hanno proposto definizioni diverse dei deficit cognitivi. Queste definizioni respingono una “evoluzione patologica” del declino cognitivo, inserendolo nel range di normalità dell’invecchiamento.

Nel 1999 il termine “mild cognitive impairment” (MCI) viene introdotto da Petersen nel 1999, autore che illustra successivamente il concetto di “continuum cognitivo” ove la suddetta patologia assume una posizione intermedia e contemporaneamente di parziale sovrapposizione tra ciò che si considera normale funzionalità, in base all'età e al livello educativo e la diagnosi clinicamente probabile di demenza.

Innanzitutto il termine MCI non indica un'entità nosografica definita, ma una condizione di rischio di demenza.

Infatti numerosi studi (Petersen et al., nel 2001; Edland et al., nel 2002) dimostrano l'associazione tra questa condizione ed un accentuato rischio di evoluzione a demenza, con tassi di progressione del 10-15% all'anno (molto più elevati del 1-2.5% degli anziani sani) e 20-50% in 2-3 anni (anche se i tassi di progressione risultano molto variabili da uno studio all'altro).

Pur in assenza di demenza, il "mild cognitive impairment" contribuisce considerevolmente ad una flessione della qualità della vita, alla comparsa o all'intensificazione di sintomi neuropsichiatrici ed infine ad un ampliamento complessivo della disabilità (Lyketsos, Lopez et al.; Tabert et al.) così come ad un incremento dei costi di "health care" (Albert et al.).

Tutti questi outcomes negativi hanno fatto emergere nel corso degli anni l'esigenza di un'accurata quantificazione del problema al fine di individuare l'impatto sociale totale del "cognitive impairment" su pazienti, familiari, care givers, e programmi di "health care". Ma nonostante ciò, la stima della prevalenza di MCI è risultata effettivamente in grande misura variabile e discorde.

Nel 2002 negli Stati Uniti la stima di soggetti con MCI era di 5.4 milioni di persone (pari al 22.2%) negli anziani sopra i 70 anni. Studi di prevalenza sui disturbi di memoria nella popolazione variano ampiamente dal 22 al 56% (De Carli 2003). Altri conteggi (Larrieu et al. nel 2002; confermato da Ritchie et al., nel 2004) indicano che la prevalenza di questa condizione varia dal 3 al 29%, range prevalentemente legato alle differenze nei criteri diagnostici utilizzati ed alle caratteristiche del campione. Nel 2006 Gauthier et al. hanno condotto uno studio epidemiologico il cui esito ha stimato una prevalenza dal 3 al 19% di MCI negli anziani sopra i 65 anni.

Le stime della prevalenza dei disturbi cognitivi in assenza di demenza, generalmente comunque sono in stretta relazione con le definizioni utilizzate. Il criterio adottato da Petersen (Petersen et al., 1997, 1999) è il più restrittivo e, solitamente, produce una prevalenza di circa il 3% nella popolazione studiata. E' anche quello con la più alta frequenza di conversione in demenza (Petersen et al., 2001) e potrebbe essere il più specifico per quei soggetti che si trovano nelle prime fasi dell'AD (Morris et al., 2001).

La definizione di MCI fornita da Petersen et al., (1999), riconosciuta a livello internazionale e maggiormente utilizzata dalla comunità scientifica attualmente, consegue ad uno studio effettuato su pazienti giunti all'osservazione clinica motivati dall'ansia riguardante le proprie funzioni cognitive o perché esortati dal medico di base per la medesima osservazione.

Ma il concetto di “Mild Cognitive Impairment” sappiamo già esser stato introdotto per definire una popolazione di soggetti anziani che non sono compromessi nel loro funzionamento quotidiano, ma che presentano un deficit cognitivo subclinico ed isolato e che sono potenzialmente a rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer (Petersen et al., 1999; Petersen et al. 2001). L'ipotesi teorica alla base di ciò è che i soggetti che hanno sviluppato demenza hanno attraversato, in precedenza, una fase di compromissione cognitiva lieve caratterizzata dalla compromissione di una singola area cognitiva, molto probabilmente la memoria (Petersen 1995).

Le caratteristiche del deficit di memoria riscontrato in questa categoria di pazienti sono, infatti, più simili a quelle riscontrate in pazienti affetti da Malattia di Alzheimer che non negli anziani normali, mentre il

funzionamento cognitivo generale è più vicino a quello dei controlli che non a quello dei pazienti con AD (Petersen 2000).

L'MCI, quindi, definisce quasi una fase di transizione, temporalmente alquanto variabile, tra l'invecchiamento normale e la demenza, accavallandosi al primo ed essendo sormontato dalla seconda, come se si trattasse di un vero e proprio "continuum" all'interno di "zone" di sovrapposizione.



Petersen, 2004

Ed è proprio in queste sfumate "zone" di confine che s'inserisce la necessità di porre una diagnosi anzitempo tempestiva.

Infatti è evidente, per migliorare la qualità della vita dei pazienti, quanto sia irrinunciabile distinguere precocemente l'invecchiamento normale da quello patologico: diagnosticando in fase pre clinica l'eventuale presenza della patologia dementigena allo scopo di poter intervenire con trattamenti

specifici che possano migliorare il funzionamento cognitivo e rallentare la progressione della malattia (Visser et al.).

La stima del tasso di conversione in demenza, in soggetti con MCI, varia moltissimo a seconda degli studi che indicano percentuali dissimili: si va dal 10 al 15% all'anno (Tierney et al., 1996; Bowen et al., 1997; Petersen et al., 1999), per salire a percentuali variabili dal 20 al 50% in 2-3 anni (Jhonson et al., 1998; Wolf et al., 1998; McKelvey et al., 1999; Amieva et al., 2004). Altre analisi ancora (Petersen et al., 2001; Edland et al., 2002) mostrano un rischio maggiorato sempre del 10-15% all'anno (comparato con l'1-2,5% degli anziani cognitivamente sani). A seconda degli studi di coorte e dei criteri utilizzati per definire l'MCI, Chertkow et al., hanno rilevato nel 2002 che una percentuale di MCI tra il 19 e il 50% progrediva a demenza (e nella maggior parte dei casi a demenza di Alzheimer) entro 3 anni.

Quel che è certo è che il rischio annuale di sviluppare un'AD negli MCI è certamente più elevato di quello presente nei soggetti anziani sani (12% VS 1-2% : Petersen 1999).

La variabilità nelle percentuali di prevalenza e conversione, come fanno notare alcuni autori (Petersen et al., 1999; Ritchie et al., 2000; Arnaiz et al.,

2004) è in gran parte dovuta a differenze nei criteri clinici applicati e nelle valutazioni neuropsicologiche, più o meno accurate, utilizzate per selezionare i pazienti: riflettendosi nell'eterogeneità dei campioni studiati. Se infatti il disturbo di memoria deve essere riconosciuto come patologico in base alle prestazioni ottenute in prove standardizzate di memoria episodica (che forniscono punteggi corretti per l'età e la scolarità) i restanti criteri possono essere soggettivi e difficili da quantificare. L'utilizzo di batterie di test neuropsicologici più ampie potrebbe fornire, risolvendo il problema, informazioni maggiormente dettagliate e permettere di escludere che il deficit di memoria non sia accompagnato da deficit di un'estesa gamma di altre abilità cognitive (Carlesimo et al., 2001).

Inoltre è importante sottolineare anche come non tutti i pazienti con MCI sviluppino demenza: alcuni studi, infatti, riportano che circa il 60% di questi pazienti rimane cognitivamente stabile in un arco temporale di circa 2-3 anni (Tierney et al., 1996; Jhonson et al., 1998; De Jager et al., 2005).

In altri studi invece è stato evidenziato come, addirittura, il 40% dei soggetti MCI tornava cognitivamente normale ai follow-up successivi (Ritchie et al., 2001; Larrieu et al., 2002).

Nel 2005 l'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato "La variabilità delle stime epidemiologiche relative al mild cognitive impairment ed alle demenze":

L'utilità, quindi, di una diagnosi precoce per distinguere, tra gli MCI, coloro che evolveranno da tutti gli altri casi, appare rilevante. Ma la concretizzazione di questa possibilità è strettamente condizionata, oltre che dagli strumenti adoperati (anamnesi, esame obiettivo, test neuropsicologici associati a scale di valutazione funzionali ed altri esami di laboratorio o strumentali utilizzati per la diagnosi differenziale o per ulteriori approfondimenti), anche dai criteri adottati.

Dopo un'accurata valutazione anamnestica, neuropsicologica, laboratoristica e strumentale la diagnosi di MCI è stata così definita (Petersen et al., 1999):

- disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente corroborato dai familiari o dal medico curante;
- disturbo oggettivo di memoria (test di memoria sotto 1,5 DS rispetto a soggetti sani di controllo paragonabili per età e scolarità);

- normalità delle attività quotidiane: ADL normale, cioè assenza di deficit funzionale nelle attività di vita quotidiana (ADL: Katz, 1983 e IADL: Lawton 1986).;
- normalità dei test di cognitivà globale (entro 0,5 DS rispetto a soggetti sani di controllo paragonabili per età e scolarità);
- assenza di demenza [i cui criteri secondo il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) IV comprendono : deficit di memoria (ricordare informazioni già acquisite), afasia (disturbo del linguaggio) e/o aprassia (compromissione della capacità di eseguire attività motorie, nonostante l' integrità della funzione motoria), agnosia (incapacità di riconoscere o di identificare oggetti, nonostante l'integrità della funzione sensoriale), deficit delle funzioni esecutive (pianificare, organizzare, astrarre, ordinare in sequenza) e livello di compromissione tale da interferire in modo significativo con il funzionamento sociale o occupazionale del paziente (da costituire un cambiamento rispetto ad un precedente livello di performance); i deficit non si manifestano esclusivamente durante il corso di un delirium; infine deve essere confermata

l'assenza di altre patologie in grado d'indurre disturbi di memoria (patologie endocrine, depressione,..)].

Questa definizione, pubblicata nel 2001 dalla Quality Standards Subcommittee of the American Accademy of Neurology, che identifica il decadimento cognitivo lieve essenzialmente con disturbo a carico della memoria, viene ampliata nel 2004 dall' International Working Group on MCI. Così i criteri identificativi dell'MCI suddetti, sono stati nel tempo nuovamente investigati, studiati, analizzati ed infine in un certo grado revisionati.

Così avviene nel 2004 quando la suddetta descrizione di MCI viene ampliata (Wimblad 2004):

- la persona non è ne normale né demente;
- è evidente un deterioramento cognitivo nel tempo dimostrato da misure oggettive;
- il declino cognitivo è percepito dal paziente e/o dimostrato da misure oggettive;
- l'autonomia nella vita di tutti i giorni è preservata e le attività strumentali complesse della vita quotidiana sono o preservate o solo lievemente compromesse.

Infatti, i pazienti con un decadimento cognitivo lieve hanno un significativo deficit di memoria che si può accompagnare anche ad un lieve deficit in altre funzioni cognitive quali il linguaggio, le abilità visuo-spaziali, le funzioni esecutive (come l'organizzazione delle azioni in sequenze gerarchiche di mete, lo spostamento flessibile dell'attenzione sulle informazioni rilevate, l'attivazione di strategie appropriate e l'inibizione di risposte non adeguate), le capacità di ragionamento (Tierney et al., 1987; Storandt et al., 1989; Masur et al., 1994); va sottolineato che in questa seconda definizione di MCI (Petersen 2004), che riprende una precedente riflessione di Wimblad (2001), l'autonomia funzionale nelle attività strumentali della vita quotidiana può essere anche lievemente compromessa.

In considerazione della maggior complessità della condizione, i suddetti deficit cognitivi possono essere variabilmente associati fra loro, producendo così diverse tipologie di MCI, ben distinte dal punto di vista neuropsicologico.

Vengono così identificati tre sottotipi di MCI (fig. 2.1):

1. MCI amnestico (aMCI), caratterizzato da deficit di memoria, riferiti dal paziente o da un familiare (definizione che viene a coincidere con

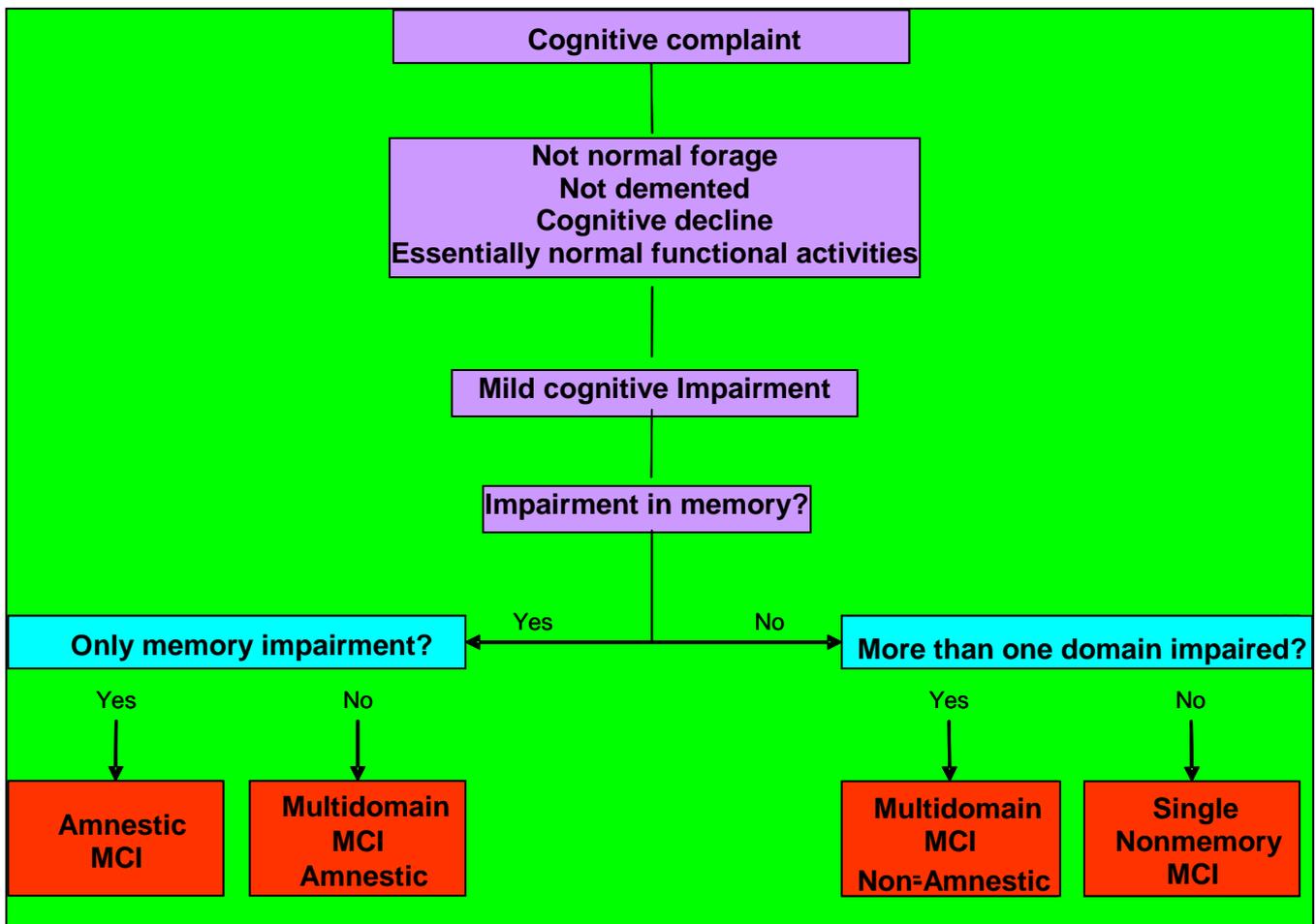


Figura 2.1. Criteri diagnostici dell'MCI identificati dall' International Working Group on MCI.

- la prima di Petersen di MCI);
2. MCI singola funzione non memoria, in cui è compromessa una singola funzione cognitiva diversa dalla memoria;
 3. MCI multi-dominio (mdMCI), che comprende vari gradi di

compromissione in multiple funzioni cognitive (linguaggio, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali), con coinvolgimento della memoria (md MCI+) oppure ad eccezione della memoria (mdMCI-).

I sintomi che interessano quindi un decadimento cognitivo possono interessare aree funzionali diverse.

Del processo mnesico viene intaccata prevalentemente la capacità di apprendere e ricordare nuove informazioni (memoria anterograda). I problemi di memoria possono essere visti in un'ampia varietà di condizioni mediche sia nell'MCI che nella demenza, in particolare i pazienti con difficoltà di ritenzione, vengono associati a MCI amnestico o AD (Aaron et al., 2008). Il deficit, in compiti di memoria verbale in soggetti sani, è stato dimostrato essere una variabile predittiva nell'MCI.

I risultati di studi epidemiologici longitudinali sulla Malattia di Alzheimer in fase iniziale, hanno dimostrato che le prove di memoria episodica potrebbero essere di aiuto nello scoprire i precoci cambiamenti cognitivi in quei pazienti che poi svilupperanno una AD (Perri et al., 2005). Inoltre i soggetti con una compromissione di più domini oltre la memoria, hanno maggiore probabilità di sviluppare AD di quelli con un deficit di memoria isolato (Bozoki et al., 2001).

L'interessamento del linguaggio può manifestarsi attraverso l'insorgenza di una difficoltà da parte del paziente nel trovare parole che esprimano ciò che vuole comunicare, nel seguire le conversazioni, oppure attraverso un impaccio nella scrittura. In particolare il deficit nelle fluenze categoriali è associato a deterioramento del sistema semantico/lessicale e può essere presente nell'MCI o in una fase iniziale di demenza (Aaron et al., 2007).

Il deficit delle funzioni che possiamo definire "frontali" (o meglio ancora "prefrontali") data la sede anatomica che si presume coinvolta (ovvero la zona anteriore dell'encefalo) delinea una sindrome chiamata "disesecutiva", che consiste nel deterioramento nella strategia, nella iniziativa, nella pianificazione, nell'organizzazione, nella possibilità di cambiamento e mantenimento di una risposta e nella capacità di astrazione.

La letteratura (Aaron et al., 2008), ad esempio ci suggerisce che i deficit attenzionali non sono chiaramente specificati e neppure indicativi di demenza o di MCI.

Per quel che riguarda le restanti abilità esecutive, esse non sono variabili neuropsicologiche a se stanti, ma esistono in un continuum di funzioni cognitive assieme all'attenzione, infatti ogni performance è influenzata da un insieme di fattori cognitivi.

Spesso nei sottotipi non amnestici appare il disorientamento spazio-temporale che si manifesta, ad esempio, con la tendenza a perdersi in luoghi anche familiari, difficoltà nel guidare l'automobile, incapacità di stabilire la data o di definire con certezza la successione cronologica di eventi recenti. E' necessario comunque ricordare che una prestazione povera in un compito visuo – spaziale, può essere dovuta anche a problemi di pianificazione o di tipo costruttivo (Freedman et al., 1994).

La valutazione neuropsicologica rappresenta dunque un importante elemento diagnostico nell'ambito del declino cognitivo.

Infatti sebbene la valutazione neuropsicologica non sia sufficiente a fare diagnosi di MCI, essa fornisce un vantaggio significativo nella predittività dell'inizio della demenza e nel riconoscimento dei diversi sottotipi di MCI.

Infatti nella prospettiva neuropsicologica, i deficit delle funzioni cognitive degli MCI, sono analizzati attraverso le performance ottenute nei vari test cognitivi. Tale processo diagnostico non si basa su precisi fattori o criteri neuropsicologici, ma consiste nella somministrazione di una complessa batteria neuropsicologica, volta ad indagare le diverse funzioni neuropsicologiche.

Evidenze sempre maggiori dimostrano che i soggetti con MCI presentano una compromissione funzionale inevitabilmente maggiore rispetto a quella osservata nei soggetti sani di pari età, ma comunque significativamente inferiore rispetto a pazienti con AD lieve (Giovannetti et al., 2008).

Poiché le varie forme di MCI possono essere prodromiche di differenti tipi di demenza (AD, demenza vascolare, demenza fronto-temporale, afasia progressiva primaria, demenza a corpi di Lewy ecc, ...) è molto importante caratterizzarle accuratamente. Infatti, ad es., la variante a-MCI sembra evolvere più frequentemente verso una malattia di AD: possedendo il 50% di probabilità di sviluppare, entro 4 anni, tale patologia (Petersen 2008); mentre gli altri tipi di MCI possono evolvere anche verso le altre forme.

Uno studio recente ha dimostrato che i pazienti con a-MCI_{md} hanno una probabilità ancora maggiore rispetto a quella dei semplici a-MCI di sviluppare demenza (Alexopoulos et al., 2006).

Numerose ricerche epidemiologiche hanno portato alla luce l'estrema variabilità tra i sottotipi di MCI in termini di prevalenza, progressione a demenza e mortalità. E questo dimostra ancora una volta che il declino cognitivo senza demenza è una condizione veramente eterogenea ed

occorrono al più presto strumenti diagnostici precisi ed efficaci (Petersen et al., 2005).

Dati raccolti da un importante studio longitudinale multicentrico (Perri et al., 2007), dimostrano che il 40% dei soggetti, che alla baseline erano a-MCI, ha sviluppato un AD dopo due anni di follow-up, circa il 24,1% è rimasto stabile (ancora a-MCI), mentre il 13% ha mantenuto un deficit cognitivo lieve modificando però le caratteristiche del profilo cognitivo stesso. Inoltre il 17% ha mostrato una normalizzazione del profilo cognitivo. Questi dati confermano ancora una volta come la condizione di MCI comprenda una popolazione alquanto eterogenea.

2.1 La Valutazione neuropsicologica nell'MCI

Relativamente al rapporto tra MCI e neuropsicologia, la letteratura scientifica appare molto varia e discordante sia riguardo a quali siano i test neuropsicologici più accurati da utilizzare per la diagnosi di MCI, sia per quanto concerne i test dotati di maggior potere predittivo nell'evoluzione da MCI ad AD.

Spesso è il grado di deterioramento del paziente ad influenzare la scelta del test da applicare. La valutazione neuropsicologica comunque viene usata per quantificare il grado di compromissione cognitiva nei pazienti con deficit e risulta essere particolarmente utile nelle fasi precoci di malattia (Arnaiz, Almkvist 2003), perciò la batteria neuropsicologica si avvale di numerosi test per la valutazione dei diversi ambiti cognitivi. Essa consente, così, di identificare l'esistenza e la gravità dei deficit cognitivi.

Le prove neuropsicologiche più frequentemente utilizzate nella diagnosi dell'MCI sono le seguenti:

- **MMSE** (Folstein, 1975): *cognitività globale*;
- **Breve racconto** (Novelli, 1986): *memoria episodica*;

- ***Il test di Corsi*** (De Renzi e Nichelli, 1975; Spinnler e Tognoni, 1987): *memoria a breve termine visuo-spaziale;*
- ***Il Digit Span*** (Wechsler, 1945, 1955, 1981, 1987): *memoria verbale a breve termine;*
- ***Test delle 15 parole di Rey*** (Carlesimo, 1995-1996): *memoria verbale immediata e differita;*
- ***Rievocazione della figura di Rey*** (Ostierreth, 1944): *memoria visuo-spaziale;*
- ***Il Trail making test (TMT- A e B)*** (Giovagnoli, 1996): *attenzione selettiva e divisa;*
- ***Il Test di Stroop*** (Caffarra, 2002): *funzioni esecutive (controllo inibitorio);*
- ***La Frontal Assessment battery*** (Apollonio, 2005): *funzioni esecutive;*
- ***Matrici attenzionali*** (Spinnler e Tognoni, 1987): *attenzione selettiva;*
- ***Fluenze fonemiche*** (Carlesimo, 1995): *funzioni esecutive;*
- ***Fluenze semantiche*** (Novelli, 1986): *memoria semantica;*
- ***Matrici Progressive Colorate di Raven*** (Basso, 1987): *problem-solving;*

- ***Test dell' orologio (CDT: Clock Drawing Test) (Sunderland, 1989),***
memoria, funzioni esecutive e visuo-spaziali;
- ***Copia della figura di Rey (Caffarra, 2002):*** *abilità visuospatiali;*
- ***La pianificazione della figura di Rey (Ostierreth, 1944):*** *funzioni esecutive;*
- ***Test di categorizzazione di Weigl (Laiacona, 2000):*** *funzioni esecutive (categorizzazione);*
- ***Il Token Test (De Renzi e Vignolo, 1962; Spinnler e Tognoni, 1987):***
linguaggio;
- ***Il test di denominazione visiva (Sartori, 1988):*** *denominazione di figure.*

Le prove neuropsicologiche che qui di seguito verranno presentate in dettaglio sono i test che sono stati analizzati nel presente studio di ricerca sul CIB nell'MCI:

- ***Mini Mental State Examination (MMSE)***

È solitamente il primo test a cui un soggetto viene sottoposto quando si sospetta un decadimento mentale ed è molto più sensibile per i deficit corticali che per quelli sottocorticali. E' costituito da 11 items che fanno riferimento a 6 aree cognitive differenti: orientamento spazio-temporale, registrazione di parole, attenzione e calcolo, rievocazione, linguaggio e prassia costruttiva. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 ed un massimo di 30 ed è corretto per l'età e la scolarità del soggetto. Sono considerati normali punteggi uguali o superiori a 24 (23,8 corretto). Un punteggio compreso tra 19 e 24 è indice di una compromissione cognitiva da moderata a lieve, un punteggio uguale o inferiore a 18 di una compromissione grave, minore di 10: gravissima (fig. 2.2).

<i>Punteggio Punti</i>		<i>Punteggio Punti</i>	
Orientamento		Scioglilingua	
Che anno è?	_____ 1	Il paziente dovrà ripetere: "tigre contro tigre".	_____ 1
Stagione?	_____ 1		
Data?	_____ 1		
Giorno?	_____ 1		
Mese?	_____ 1		
Dove siamo:		Comprensione	
Stato?	_____ 1	Il paziente dovrà eseguire un comando diviso in tre parti: "prenda un foglio in mano. Pieghi il foglio a metà. Metta il foglio per terra".	_____ 3
Regione?	_____ 1		
Città?	_____ 1		
Piano?	_____ 1		
Indirizzo?	_____ 1		
Ripetizione			
Nominare tre oggetti impiegando un secondo per ognuno. Un punto per ogni oggetto. Ripetere gli oggetti finché il paziente non li apprende tutti e tre.		Il paziente deve obbedire a ordini scritti, p. es.: "chiuda gli occhi".	_____ 1
Punti per la prima prova	_____ 3	Il paziente dovrà scrivere una frase a scelta. (La frase deve contenere un soggetto, un complemento oggetto e dovrà avere un senso compiuto. Ignorare ai fini del punteggio gli errori di ortografia.)	_____ 1
Attenzione e calcolo			
Chiedere di partire da 100 e sottrarre 7. Ripetere al massimo per 5 volte. Un punto per ogni risposta esatta.	_____ 5	Ingrandire il disegno sottostante da 1 a 5 cm per lato e farlo copiare al paziente. (Dare un punto se tutti i lati e gli angoli sono copiati bene e se i lati intersecati formano un quadrilatero.)	_____ 1
Memoria			
Chiedere i nomi dei tre oggetti appresi durante la ripetizione. Un punto per ogni risposta corretta.	_____ 3		
Linguaggio			
Indicare una matita e un orologio. Il paziente dovrà nominarli (1 punto ciascuno).	_____ 2		
			
		Totale	_____ 30

Figura 2.2: modulo del Mini Mental State Examination (MMSE) nella versione italiana.

- ***Rey-Osterrieth Figure Copy and Recall***

La figura complessa di Rey-Osterrieth (ROCF) è un test neuropsicologico ampiamente utilizzato nella pratica clinica per indagare le funzioni visuo-spaziali, l'aprassia costruttiva, la memoria visuo-spaziale e le funzioni esecutive.

Il soggetto ha il compito di copiare tale figura geometrica complessa priva di significato (circa 30 minuti) , dopo una pausa, di riprodurla.

La figura complessa è stata realizzata da Rey sia per indagare l'organizzazione percettiva, sia la memoria visiva. Il materiale testale consta di una riproduzione e rievocazione della figura, (vedi fig. 2.3). Si chiede al soggetto di provare a riprodurla su un altro foglio, nel modo più simile possibile al modello, cercando di mantenere il più fedele le giuste proporzioni.

Nel giudizio finale quantitativo l'esaminatore assegna 2 punti se la linea disegnata dal paziente è uguale al modello e si trova nella posizione corretta, 1 punto se la linea è fatta correttamente, ma è posizionata in una posizione scorretta o viceversa. In base alla performance l'esaminatore esprime anche un giudizio qualitativo riguardo ad un eventuale deficit a carico delle funzioni visuo spaziali, o prassiche o attentive.

Successivamente, dopo circa 10 minuti, si chiede al paziente di rievocare la figura per valutarne anche la memoria visuo spaziale. E' un test che valuta l'abilità mnestica visuo-spaziale a lungo termine.

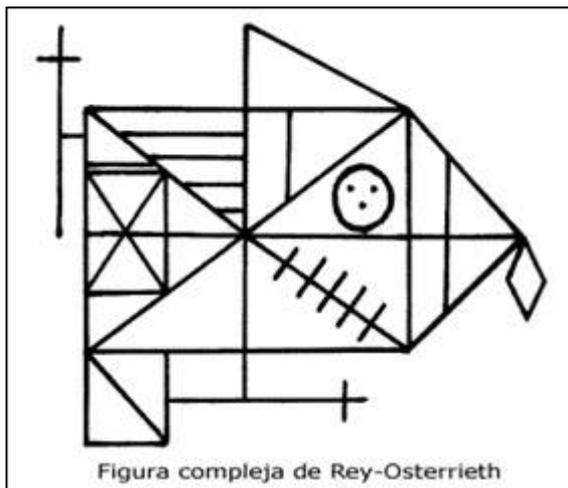


Figura. 2.3. Rey-Osterrieth Figure Copy and Recall.

- *Trail Making Test*

Questo test originariamente è stato ampiamente utilizzato come test di facile somministrazione del tracking concettuale visivo e visuo-motorio. Viene somministrato in due parti, la A e la B. Il soggetto deve in primo luogo disegnare linee che connettono cerchietti numerati in maniera consecutiva su di un foglio di lavoro (parte A) e, quindi, unire lo stesso numero di cerchi cui sono attribuiti numeri e lettere consecutive su di un altro modulo di lavoro, alternando le due sequenze (parte B). Si tratta di un

test di ricerca visiva complessa con una componente motoria (Shum et al., 1990): nel contempo in questa prova la rapidità e l'agilità dei movimenti forniscono un contributo rilevante al successo (Schear e Sato, 1989). I problemi di scanning e di tracking visivi che si evidenziano nel corso di questo test, sono in grado di fornire all'esaminatore una buona idea di quanto efficacemente il paziente risponda ad un ordine visivo di qualsiasi complessità, segua a livello mentale una sequenza e tratti più di uno stimolo o pensiero alla volta (Eson et al., 1978).

Quando alcuni pazienti presentano difficoltà nell'eseguire questa prova, un'attenta osservazione di come esse escano dal tracciato ed il tipo di errori che commettono, permettono di cogliere l'essenza delle loro disabilità neuropsicologiche, (vedi figura 2.4).

Possiamo dire che il Trail making test TMT A e B (Giovagnoli, 1996) valuta la capacità di pianificazione spaziale in un compito di tipo visuo-motorio, ma indaga anche le capacità attentive del soggetto e la sua abilità di passare velocemente da uno stimolo di tipo numerico ad uno di tipo alfabetico (flessibilità mentale). Nella parte A il soggetto deve unire, con una matita, in numeri in sequenza da 1 a 25, presenti in ordine sparso su di un foglio. Deve farlo nel minor tempo possibile. Nella parte B al soggetto

viene presentato un foglio con numeri (dall'1 al 13) e lettere (dalla A alla N) disposti in ordine casuale. Egli deve collegare sia in ordine progressivo, che alternato numeri e lettere (1-A; 2-B; 3-C;...). Il punteggio è basato sul numero di secondi impiegati per compiere il test. Il corretto svolgimento della parte A richiede adeguate capacità di elaborazione visiva, riconoscimento dei numeri, conoscenza e riproduzione di sequenze numeriche, velocità motoria. Il corretto svolgimento della parte B richiede, oltre alle predette abilità, la necessità di una flessibilità cognitiva e di una capacità di shifting nella norma. Alcune ricerche hanno riportato come la parte B sia anche quella maggiormente compromessa dalla presenza di disturbi emotivi, specialmente ansia e depressione, e psicotici (Reitan, 1958).

Trail Making Test

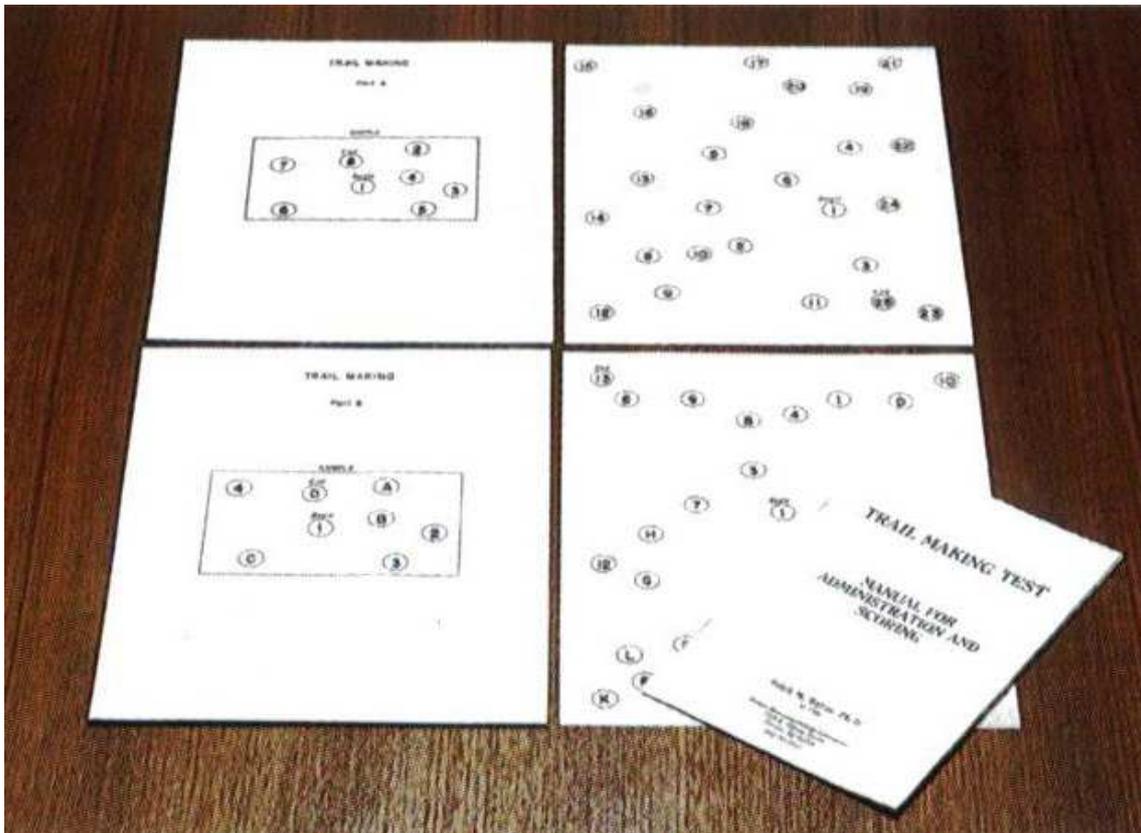
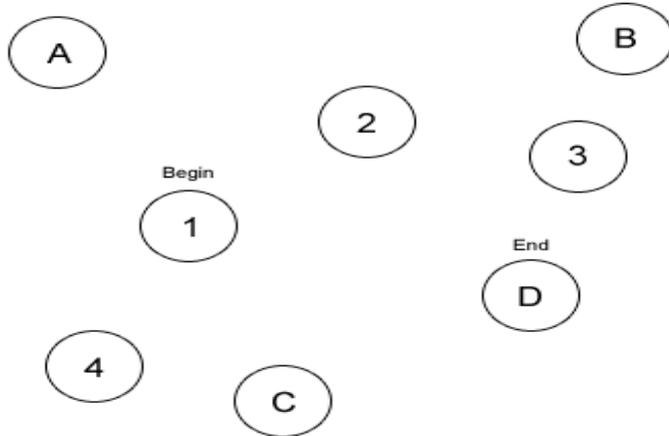


Figura 2.4. Test del Trail Making test A e B. Nella parte in alto è presente la prova di running-in della prova del Trail Making B. Nella parte in basso si può osservare il test TMT completo.

- *Test dell' orologio*

(CDT: Clock Drawing Test) (Sunderland, 1989). E' un altro strumento adatto nell'esplorazione di queste funzioni. L'esaminatore fornisce al soggetto un foglio con un cerchio vuoto e, spiegando che si tratta del contorno di un orologio, gli chiede di completarne l'interno inserendo i numeri ed in seguito di inserire le lancette in corrispondenza delle ore 11.10 oppure 2.45. E' stato dimostrato che la correttezza nell'esecuzione di questo test è ben correlata con il punteggio ottenuto al MMSE. Ed alcune evidenze in letteratura mostrano che i pazienti con MCI trovano spesso una certa difficoltà sia nell'inserimento delle ore per un deficit di strutturazione dello spazio, sia nell'inserimento dell'ora corretta, mostrando spesso segni di mancanza di logica (Figura 2.5). I due più frequenti errori in pazienti con deficit lievi sono: invece che segnare due lancette che indicano le 11.10 disegnano le 10.50 oppure al posto delle 2.45 le 2.23 (con una lancetta a metà strada tra il 4 e il 5). La valutazione quantitativa e qualitativa viene quindi fatta sia sul posizionamento dei numeri (ovvero sulla capacità di pianificare ed organizzare visivamente lo spazio), sia sulla logica adoperata nell'inserimento delle lancette.

Alcuni studi inoltre dimostrano l'affidabile correlazione tra il grado di atrofia ippocampale ed il risultato del punteggio ottenuto dal paziente in questo test.

Test dell'orologio (Sunderland, 1989) strumento di screening di facile e veloce somministrazione, adatto ad evidenziare la compromissione globale di funzioni corticali che caratterizzano il funzionamento cognitivo; esso valuta le funzioni visuo-spaziali, prassia costruttiva, memoria, attenzione, funzioni esecutive, concettualizzazione astratta e rappresentazione simbolica.

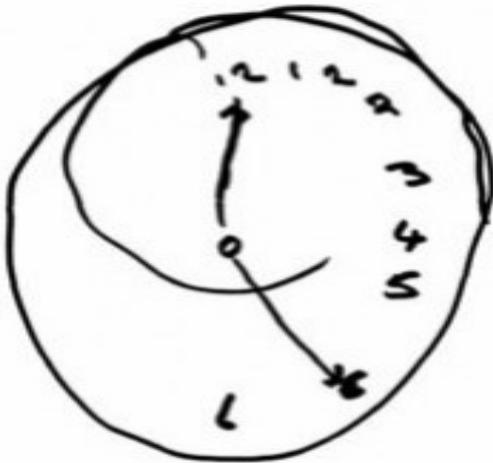


Figura 2.5. Esempio di errata riproduzione a memoria di un orologio con lancette eseguita da un paziente con lieve deterioramento cognitivo.

- *Frontal Assessment Battery*

E' una breve batteria di indagine cognitivo-comportamentale per lo screening delle disfunzioni esecutive globali: consiste di sei subtest che esplorano diverse funzioni ovvero la concettualizzazione (categoria), la flessibilità mentale (fluenza verbale), la programmazione (serie motorie), la sensibilità all'interferenza (istruzioni conflittuali), il controllo inibitorio (go- no go), l' autonomia ambientale (stimolo di prensione).

E' un test di natura frontale ed è un breve strumento finalizzato a valutare funzioni esecutive. La FAB, consiste di sei sezioni, ciascuna esplora funzioni relative ai lobi frontali, che nello specifico riguardano la capacità di astrazione (per mezzo di un compito di somiglianze), la flessibilità mentale (per mezzo di un compito fonologico e di scorrevolezza), l'organizzazione di serie motore di programmazione (per mezzo della rappresentazione della serie di gesti di Luria) e la valutazione della sensibilità (fig. 2.6).

Questo test, è stato dimostrato avere una buona sensibilità nel valutare le funzioni frontali (Dubois et al. 2000) ed essere utile nella diagnosi differenziale tra AD e demenza fronto-temporale (Slachevsky et al. 2004).

FAB
FRONTAL ASSESSMENT BATTERY

1. Similarities (conceptualization)

"In what way are they alike?"

A banana and an orange (In the event of total failure: "they are not alike" or partial failure "both have a peel", help the patient by saying "both a banana and an orange are...."; but credit 0 for the item; do not help the patient for the two following items)

A table and a chair

A tulip, a rose, and a daisy

Score: only category responses (fruits, furniture, flowers) are considered correct.

Three correct: 3

Two correct: 2

One correct: 1

None correct: 0

2. Lexical fluency (mental flexibility)

"Say as many words as you can beginning with the letter 'S', any words except surnames or proper nouns."

If the patient gives no response during the first 5 seconds, say: "For instance, snake." If the patient pauses 10 seconds, stimulate him by saying: "any word beginning with the letter 'S'. The time allowed is 60 seconds."

Score: word repetitions or variations (shoe, shoemaker), surnames, or proper nouns are not counted as correct responses.

More than nine words: 3

Six to nine words: 2

Three to five words: 1

Less than three words: 0

3. Motor series (programming)

"Look carefully at what I'm doing."

The examiner, seated in front of the patient, performs alone three times with his left hand the series of Luria "fist-edge-palm." "Now, with your right hand do the same series, first with me, then alone." The examiner performs the series three times with the patient, and then says to him/her: "Now, do it on your own."

Score:

Patient performs six correct, consecutive series alone: 3

Patient performs at least three correct consecutive series alone: 2

Patient fails alone, but performs three correct consecutive series with the examiner: 1

Patient cannot perform three correct consecutive series even with the examiner: 0

4. Conflicting instructions (sensitivity to interference)

"Tap twice when I tap once."

To be sure that the patient has understood the instructions, a series of three trials is run: 1 - 1 - 1. "Tap once when I tap twice." To be sure the patient has understood the instructions, a series of three trials is run: 2 - 2 - 2. The examiner performs the following series: 1 - 1 - 2 - 1 - 2 - 2 - 2 - 1 - 1 - 2.

Score:

No error: 3

One or two errors: 2

More than 2 errors: 1

Patient taps like the examiner at least four consecutive times: 0

Figura 2.6. Frontal Assessment Battery.

- *Le Matrici progressive Colorate di Raven*

Le matrici di Raven (Basso, 1987) sono un test utilizzato per valutare le capacità di problem-solving (insieme dei processi atti ad analizzare affrontare e risolvere positivamente situazioni problematiche).

Questo test è indicato per i bambini e gli adulti di basso livello intellettuale o anziani. Esso prevede il completamento di una matrice tramite la scelta di un disegno, tra vari predefiniti. Il criterio di scelta suggerito al soggetto deve essere sempre quello di trovare la figura che forma con le altre un insieme logico. Si utilizzano diverse serie di matrici, di complessità crescente. L'esaminatore riporta nella griglia di correzione il numero corrispondente alla scelta effettuata dal soggetto per ogni matrice. Tempo massimo per l'intera prova è di 30 minuti (fig.2.7).

Per il calcolo del punteggio si considera il numero di risposte date entro il tempo massimo ed il numero di risposte esatte fornite. E' chiaro come una corretta esecuzione di questo test preveda: la capacità di percepire un problema, di analizzarlo e scomporlo, di formulare ipotesi attinenti circa la sua risoluzione, di verificarne la validità ed applicare infine la soluzione migliore; implica quindi l'integrità delle aree frontali ed associative.

Possiamo dire che le matrici progressive colorate di Raven (Measso, 1988) sono un test utilizzato per la misurazione dell'intelligenza non verbale, in cui viene richiesto di completare una serie di figure con una mancante. Ogni gruppo di item diventa sempre più difficile, richiedendo una sempre più elevata capacità di analisi, codifica, interpretazione e comprensione degli item.

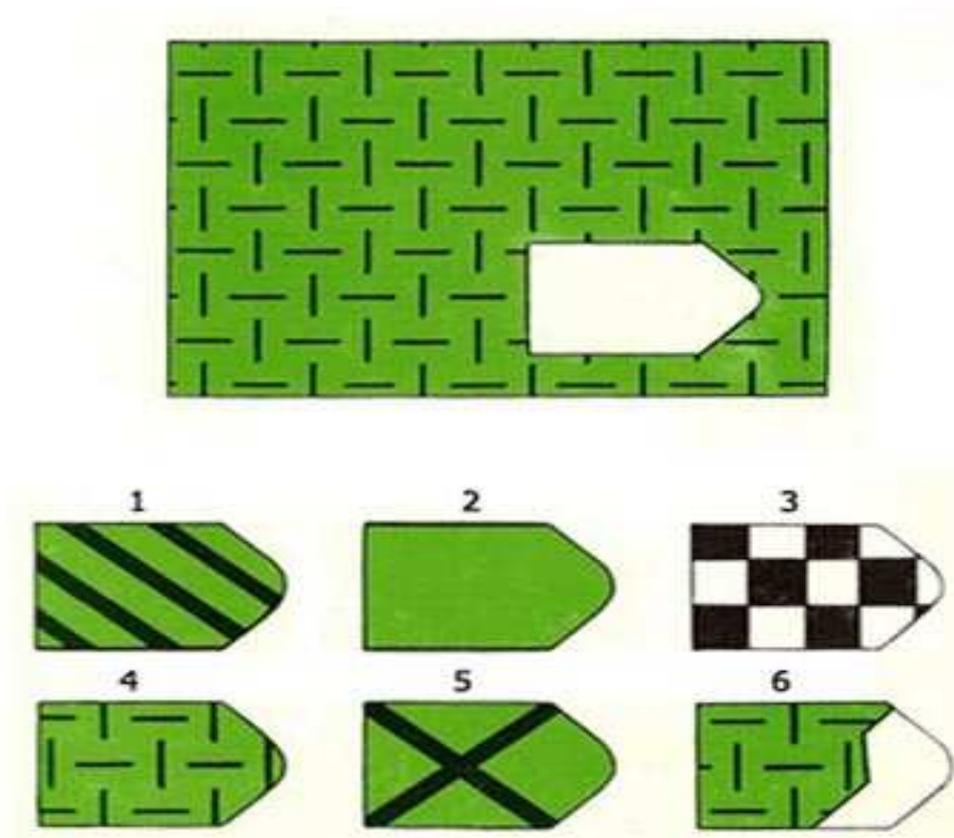


Figura 2.7. Prima matrice del test delle Matrici progressive Colorate di Raven.

3. Il Closing-in behaviour nel deterioramento cognitivo

Secondo la letteratura, durante l'intero decorso del deterioramento cognitivo, le prestazioni visuo-costruttive dei pazienti con AD possono essere caratterizzate dal cosiddetto particolare fenomeno del "closing-in" (Ambron et al, 2009c; Gainotti, 1972).

Alcuni autori hanno proposto che il closing-in sia una espressione del riemergere di "reazioni primitive magnetiche" che, come altri comportamenti (riflesso di prensione, suzione, ecc), si osservano di solito nelle fasi avanzate di AD (Ajuriaguerra et al., 1960).

In genere, una riduzione dell' abilità costruttiva è presente nei pazienti in fase iniziale del deterioramento cognitivo (Della Sala et al., 1996).

Inoltre, si è osservato che il fenomeno del closing-in è ugualmente presente nella malattia di AD e nella demenza fronto-temporale (Ambron, Allaria, McIntosh, e Della Sala, 2009a).

In particolare, il comportamento del closing-in differisce per il grado di propensione a copiare la figura molto vicino al modello o a sovrapporla (Gainotti, 1972) ed entrambi le forme di CIB, near type e overlap type, si osservano nei pazienti affetti da demenza, fenomeno che aumenta al

progredire della compromissione cognitiva (De Ajuriaguerra et al., 1960; Gainotti, 1972; Ober, Jagust, Koss, Delis, e Friedland, 1991).

Gainotti (1972) ha anche scoperto che, con l'aumentare della compromissione cognitiva, il comportamento del closing-in da sovrapposizione è relativamente più frequente del closing-in da avvicinamento (ipotesi dell'attrazione), supportando l'idea che queste manifestazioni giacciono su un continuum di gravità. Infatti, il CIB è stato più comunemente associato alla malattia di Alzheimer rispetto alla demenza ad eziologia vascolare (Gainotti, Parlato, Monteleone, Carlomagno, 1992; Grossi, Orsini, & De Michele, 1978; Kwack, 2004; Spinnler e Della Sala, 1988).

Per questo motivo, McIntosh et al. (2008) ha ipotizzato che la presenza di questo comportamento primitivo possa richiedere una riduzione delle risorse attentive, a dimostrazione dell'idea che il CIB può essere un indicatore clinico dei deficit attentivi nella demenza (Conson et al., 2009; Kwon. et al., 2002), anche se il CIB è stato tradizionalmente considerato una forma di aprassia costruttiva (Critchley, 1953; Mayer Gross, 1935), dovuta ad un deficit visuo-spaziale.

In particolare lo studio di Ambron et al., 2009, su pazienti con AD ha cercato di indagare in modo indipendente le cause del CIB e delle altre forme di aprassia costruttiva. Infatti l'analisi di regressione dei predittori cognitivi del CIB, ha confermato che i disturbi visuo-spaziali non sono la causa esclusiva del comportamento del CIB.

L'analisi di regressione multinomiale ha suggerito che la combinazione di diversi fattori può essere alla base del CIB near type e del CIB overlap type. Inoltre l'analisi di regressione sul campione longitudinale, dimostra che il CIB è associato a prestazioni attenzionali deficitarie.

Analizzate assieme queste analisi di regressione, confermano l'ipotesi dell' "attrazione" del CIB (De Ajuriaguerra et al., 1960; Gainotti, 1972; Lee et al., 2004), secondo cui il sintomo è rappresentato dall'attrazione primitiva della mano verso il focus attentivo, dovuto ad una compromissione delle risorse attentive (Conson et al., 2009; Kwon et al., 2002; McIntosh et al., 2008).

Tuttavia, i deficit visuo-spaziali possono svolgere un importante ruolo, in particolare nella produzione del CIB overlap type.

Un'ulteriore implicazione dello studio di Ambron et al., 2009, è rappresentato dal fatto che il CIB overlap type, non è semplicemente una

forma estrema del comportamento di attrazione. Piuttosto, il CIB da sovrapposizione, implicherebbe anche un coinvolgimento delle funzioni visuo-spaziali. Se questo fosse corretto, i comportamenti di CIB near type e overlap type, non si troverebbero in un semplice continuum, come precedentemente supposto, ma sarebbero la dimostrazione di un differente coinvolgimento di abilità attentive e visuo-spaziali.

Il comportamento del CIB è stato spiegato mediante l'ipotesi della "compensazione", teoria che associa il CIB ai deficit visuo-spaziali e / o di memoria di lavoro. Tale ipotesi è stata supportata dallo studio effettuato su un piccolo gruppo di pazienti con AD (Lee et al., 2004; McIntosh et al., 2008) e degenerazione cortico-basale (Conson, Salzano, Manzo, Grossi, e Trojano, 2009; Kwon et al., 2002).

Sia l'ipotesi della "compensazione" che dell' "attrazione" sono state confermate da studi su campioni di pazienti con AD o altre forme di demenza.

Infatti, Lee et al., (2004) e Ambron et al., (2009a, 2009c) hanno riferito che una maggiore presenza del closing-in in pazienti con AD si osserva in compiti di copia di figure complesse e aumenta con l'aumentare della complessità delle figure. Questi autori confermano l'ipotesi che il deficit

visuo-spaziale in pazienti con AD, sia alla base del funzionamento della memoria di lavoro del fenomeno del closing-in. Infatti, più il modello è complesso, maggiore è la necessità di mantenere in memoria l'insieme delle parti della figura target, avendo così la necessità di avvicinarsi al modello, nel tentativo di superare il deficit di memoria di lavoro. Come precedentemente notato, Lee et al., (2004) hanno dimostrato che la presenza del closing-in nella copia di figure più complesse, è solo indirettamente la causa della compromissione visuo-spaziale, sottolineando la necessità che negli studi futuri, siano coinvolti sia i pazienti con e senza closing-in al fine di verificare se i due gruppi differiscono in termini di capacità di memoria di lavoro delle abilità visuo-percettive o visuo-spaziali.

La ricerca di Serra et al., colma questa lacuna e fornisce la prova più diretta dell'associazione tra il fenomeno del closing-in e la presenza di una compromissione visuo-spaziale nei pazienti con AD.

Tale affermazione dovrebbe essere, comunque, riconsiderata alla luce dell'osservazione che l'associazione tra il closing-in e la compromissione visuo-spaziale, è forse valida solo i pazienti con AD e, tra questi, solo per quei pazienti che presentano un closing-in da sovrapposizione (overlap type).

Infatti, Ambron et al., (2009a) hanno recentemente fornito alcune prove sulle caratteristiche qualitative discrepanti del fenomeno del closing-in nei pazienti con malattia di Alzheimer e nei pazienti con demenza fronto-temporale. Mentre nel gruppo di pazienti con AD, il closing-in era più grave nella copia di figure complesse, nei pazienti con malattia fronto-temporale, il closing-in non era influenzato dalla complessità del modello da copiare. L'interpretazione di questi autori, suggerisce che vi sono differenti meccanismi di base all'origine del fenomeno del closing-in nelle due tipologie di demenza; mentre il deficit visuo-spaziale è responsabile del comportamento del closing-in in pazienti con AD, la compromissione delle funzioni esecutive (caratteristica cognitiva della demenza fronto-temporale) probabilmente è alla base del comportamento di "attrazione" del fenomeno del closing-in in pazienti con demenza fronto-temporale.

Ulteriore evidenza del fatto che il closing-in potrebbe essere indipendente da disturbi visuo-spaziali e prassia costruttiva è stata fornita dallo studio di un paziente con degenerazione corticobasale (Conson et al., 2009) e da persone con lesioni focali frontali (Trojano et al., 2009).

Infine, in una vasta indagine sul comportamento del closing-in in pazienti con AD, Ambron et al., (2009c) hanno recentemente dimostrato che

L'associazione tra il closing-in ed una scarsa prestazione nelle prove visuo-spaziali, è presente solo in quei pazienti con AD che hanno closing-in da sovrapposizione (overlap type). Al contrario, soltanto la prestazione in un test di attenzione visiva è in grado di differenziare in modo significativo i pazienti con closing-in da avvicinamento (near type) da quelli senza closing-in.

Ciò suggerisce che mentre nelle forme meno gravi di closing-in, probabilmente correlate a forme più lievi di demenza, è la componente attentiva ed esecutiva ad essere responsabile della comparsa del closing-in, piuttosto che la compromissione visuo-spaziale.

Un limite di tale studio retrospettivo, come quello più attuale di Serra et al., 2010, consiste nel fatto che la scelta delle prove della batteria neuropsicologica, in pazienti con e senza closing-in, potrebbe non essere stata considerata a priori, per valutare direttamente alcune specifiche ipotesi sui meccanismi alla base del comportamento del closing-in.

In particolare, in considerazione del fatto che i pazienti AD con closing-in, hanno una prestazione peggiore rispetto ai malati di AD senza closing-in, nei test visuo-spaziali che indagano la memoria di lavoro (test di Corsi) nonché la memoria a lungo termine (riproduzione della Figura di Rey) e il

ragionamento logico (Matrici Progressive di Raven), si giunge alla conclusione che non vi è un primario deficit visivo - percettivo nell'analisi del modello o, in alternativa, una compromissione dell'immagazzinamento temporaneo del modello in memoria durante la prestazione di copia della figura. Inoltre, i test usati per valutare le funzioni esecutive (Fluenza verbale e il Modified Card Sorting test) potrebbero da un lato non interessare direttamente le funzioni esecutive coinvolte nel fenomeno del closing-in; mentre, dall'altro lato, il test di Raven non è un test che valuta l'analisi visuo-spaziale, ma si tratta di una prova di ragionamento e delle componenti esecutive.

Studi prospettici sono chiaramente importanti per quel che riguarda la scelta dei test neuropsicologici in grado di valutare i meccanismi di base che sottendono al comportamento del closing-in.

In conclusione, lo studio di Serra et al., 2010, conferma che il comportamento del closing-in in pazienti con AD durante l'esecuzione di un compito di copia, fornisce prestazioni particolarmente povere nelle abilità visuo-spaziali.

Infatti i dati supportano l'ipotesi che il closing-in nei malati di AD, sia dovuto ad una compromissione visuo-spaziale, probabilmente causata da

una difficoltà di analisi visiva del modello o della capacità di rappresentazione e mantenimento in memoria del modello da riprodurre.

Si è supposto che più complessa è la figura bersaglio, maggiore è il requisito di elaborazione visuo-spaziale e / o capacità di memoria di lavoro.

Questi autori hanno concluso che un disturbo nell'analisi visuo-spaziale e / o nella capacità di mantenere in memoria un modello, mediante l'utilizzo del buffer visuo-spaziale della memoria di lavoro, è il principale fattore responsabile del comportamento del closing-in in questi pazienti con deterioramento cognitivo.

Diversamente, McIntosh et al., (2008) hanno descritto il caso di una donna di 62 anni con un AD moderato che, durante un compito di dual-task, spostava la linea che stava tracciando verso il foglio su cui leggeva.

Secondo il parere di questi autori, questo risultato è contemplato dall'ipotesi di "attrazione", secondo la quale la "prestazione manuale" si sposterebbe verso il centro dell'attenzione visiva.

È interessante notare, come Lee et al., (2004) hanno dimostrato che la maggiore presenza di closing-in, in pazienti con deterioramento cognitivo, nella copia di figure più complesse, è solo in parte il frutto di una

compromissione visuo-spaziale, proponendo così di studiare pazienti con e senza closing-in, per indagare se i due gruppi differiscono in termini di capacità visuo-percettive o visuo-spaziale della memoria di lavoro.

Lo stesso potrebbe valere per le ipotesi che considerano il closing-in come espressione del più generale riemergere di "reazioni primitive magnetiche" (Ajuriaguerra et al., 1960) o come si ritiene più recentemente, la tendenza a deviare il tracciato verso il centro dell'attenzione visiva, comportamento dovuto ad una compromissione delle funzioni attentive / esecutive (McIntosh et al, 2008; Ambron et al., 2009b).

In questo caso, dovremmo aspettarci che il comportamento del closing-in in pazienti affetti da demenza sia associato ad una elevata incidenza di riflessi primitivi (afferrare, succhiare, ecc) o a un danno particolarmente grave nelle prove neuropsicologiche specifiche per la compromissione del lobo frontale.

Nello studio di Serra et al., 2010 è stata indagata anche l'incidenza, le caratteristiche qualitative e i meccanismi di base del fenomeno del closing-in negli AD. A questo scopo, è stata confrontata la frequenza dei comportamenti motori primitivi e l'esecuzione di diversi test

neuropsicologici su un gruppo di pazienti AD con e senza closing-in, selezionati per gravità di malattia.

I risultati hanno dimostrato che circa il 10% dei 382 pazienti con AD che hanno disturbi di memoria clinica presentano il fenomeno del closing-in durante la copia di semplici disegni lineari.

Questa prevalenza è significativamente più bassa rispetto al 25% riportato in uno studio retrospettivo recente in un'ampia coorte di pazienti con AD (Ambron et al., 2009c). Tale differenza dipende in modo critico dal criterio scelto per definire il closing-in.

Infatti, diversamente dal presente studio, Ambron et al., (2009c) hanno considerato il closing-in, anche nel caso in cui la figura sia solo disegnata vicina al modello, senza toccare o invadere la figura (near type). Mentre nel caso di sovrapposizione (overlap type), la prevalenza del disturbo (10%) è identica a quella riportata nello studio di (Serra et al., 2010).

Per quanto riguarda i meccanismi di base del closing-in, i risultati dello studio di Serra non supportano l'ipotesi che, nel campione di pazienti con AD, il fenomeno sia espressione del riemergere di “reazioni primitive magnetiche” (Ajuriaguerra et al., 1960) o, come suggerito da McIntosh et al., (2008), sia un “comportamento automatico” in cui la mano è attirata

verso il centro dell'attenzione visiva, comportamento dovuto ad una particolare compromissione delle funzioni esecutive e / o delle risorse attentive. Perciò, si è dimostrato che non vi era alcuna differenza tra i pazienti AD con e senza closing-in nella prevalenza dei riflessi di prensione, glabellari e palmo-mente. Ciò conferma che i soggetti AD con closing-in, avessero risultati particolarmente scarsi alle prove testistiche per le funzioni di natura frontale, rispetto ai pazienti AD senza closing-in.

Al contrario, questi dati supportano l'ipotesi di un'associazione tra la comparsa di closing-in nella copia di disegni ed una particolare compromissione della capacità visuo-spaziali. Infatti, l'analisi della performance neuropsicologica ha rivelato che mentre i test verbali non mostrano alcuna differenza significativa nei due gruppi, nel dominio visuo-spaziale i due gruppi differiscono. Infatti, i pazienti AD con closing-in, hanno avuto risultati significativamente più bassi rispetto ai soggetti AD senza closing-in, nella produzione immediata della figura di Rey, nel test di Corsi Forward (e anche quasi nel Corsi Backward) e nelle Matrici Progressive colorate di Raven.

Questi risultati sono in linea con alcune delle precedenti evidenze scientifiche che dimostrano che la compromissione visuo-spaziale è la

causa più probabile del comportamento del closing-in da sovrapposizione in pazienti con AD, mentre forme meno gravi di closing-in, near type, sembrano essere probabilmente correlate a forme più lievi di demenza, dovute a deficit della componente attenzionale ed esecutiva (Ambron et al., 2009a).

Anche se questo sintomo non è fondamentale nella diagnosi clinica della malattia di AD, esso potrebbe nondimeno avere importanti implicazioni funzionali. Infatti un anonimo reviewer ha suggerito che il CIB potrebbe manifestarsi nella vita quotidiana come una tendenza ad avvicinarsi agli oggetti che attraggono l'attenzione, aumentando la probabilità, per esempio, di collisione con salienti cue visivi (segnali stradali o addirittura pedoni) durante la guida.

Da ciò ne consegue che se questa tendenza fosse secondaria alla compromissione attenzionale, allora potrebbe anche essere osservata in autisti con una ridotta capacità di attenzione, indipendentemente dalla loro diagnosi.

4. La ricerca

Questo progetto di ricerca appare il primo studio che riguarda il closing-in behaviour nei pazienti con MCI. L'obiettivo che questo studio si prefigge è il seguente:

- Approfondire le conoscenze circa la copia di figure nei pazienti con MCI.

In particolare questo studio esplora la tendenza a copiare una figura vicino al modello originale o addirittura ad invaderla o ricalcarla.

Sono stati utilizzati due approcci per esplorare il CIB: il primo consiste nel valutare i diversi profili cognitivi negli MCI, suddividendo il campione in persone con e senza disturbi di memoria; il secondo riguarda la valutazione dei diversi correlati cognitivi del CIB, selezionando i pazienti con MCI che hanno svolto una batteria formata da prove esecutive, visuo-spaziali e di memoria.

4.1 Introduzione

Nella valutazione clinica della copia di figure, alcune riproduzioni vengono disegnate vicino al modello, in modo inappropriato, comportamento che come accennato all'inizio è stato denominato "closing-in behaviour" (CIB) (Mayer Gross, 1935; McIntosh, Ambron, & Della Sala, 2008).

Tale modalità di copia può presentare diverse forme che possono variare a seconda dell'avvicinamento al modello originale, sopra la figura di partenza "CIB overlap type" o vicino "CIB near type". Il CIB è stato spesso associato ad una scarsa "fedeltà" di copia (Gainotti, 1972), interpretazione in linea con la classica teoria che spiega il CIB come una compromissione dell'abilità di prassia costruttiva (Critchley, 1953).

Il CIB è stato notato in una varietà di malattie cerebrali, inclusi ictus, avvelenamento da monossido di carbonio, degenerazione cortico-basale, encefalite ed epilessia (Conson, Salzano, Manzo, Grossi, & Trojano, 2009; De Ajuriaguerra, Zazzo, & Granjon, 1949; Kwon et al., 2002; Muncie, 1938; Stengel & Vienna, 1944; Suzuki et al., 2003).

Comunque si è notato che il CIB è molto più frequente in pazienti con demenza, comportamento che appare proporzionale alla progressione della malattia (Gainotti, 1972). In particolare il CIB è stato considerato una tipica manifestazione della malattia di Alzheimer (Gainotti, Marra, Villa, Parlato, & Chiarotti, 1998).

Di recente però alcune evidenze suggeriscono che tale fenomeno possa essere ugualmente presente nelle diverse forma di demenza, così come la demenza vascolare o la fronto-temporale (Ambron, Allaria, McIntosh, & Della Sala, 2009).

Comunque la natura cognitiva del CIB è stata studiata di recente (Ambron, McIntosh, Allaria, & Della Sala, 2009; Serra, Fadda, Perri, Caltagirone, & Carlesimo, 2010) e le due principali ipotesi avanzate sono: “l’ipotesi di compensazione” e “l’ipotesi di attrazione”.

Non viene esclusa l’ipotesi di un coinvolgimento di un deficit visuo-spaziale, ma le teorie principali differiscono nella natura del deficit cognitivo principale responsabile del CIB. In particolare l’ipotesi di compensazione implica un deficit di memoria, come principale causa di CIB e postula che la copia venga realizzata in prossimità del modello per compensare una incapacità di ricordare la rappresentazione originale, per

un tempo sufficiente per la trasposizione alla posizione del modello di partenza (Lee et al., 2004).

L'ipotesi dell'attrazione, rappresenta la disinibizione della tendenza automatica ad agire verso il centro dell'attenzione. I sostenitori di questa seconda ipotesi suggeriscono che i deficit di attenzione e delle funzioni esecutive siano i principali fattori responsabili del comportamento del CIB (Kwon et al., 2002; McIntosh et al., 2008).

Anche se il CIB è stato fortemente collegato con la demenza, non è ancora stato accertato, se può essere presente anche in un decadimento cognitivo lieve (MCI) (Petersen et al., 1999, 2001), "stadio di transizione tra la normale funzione cognitiva e la demenza" (Kume et al., 2011).

Tuttavia, se il CIB fosse presente in MCI, si offrirebbe una preziosa occasione per verificare se il deficit della memoria avesse un ruolo significativo in questo comportamento (Lee et al., 2004). Le persone con MCI possono presentare problemi isolati di memoria, in combinazione con altri deficit cognitivi o in altri domini cognitivi (attenzione, funzioni esecutive, linguaggio, abilità visuo-spaziali), senza compromissione della memoria (Winblad et al., 2004). Se la memoria fosse un dominio

fondamentale, il CIB dovrebbe colpire differientemente le persone a seconda della tipologia di MCI.

Per rispondere a questa domanda, ho esaminato le cartelle cliniche di un campione consistente di persone con MCI (n=154). Al di là della distinzione principale tra amnesico e non amnesico, è stato identificato un sottocampione di 86 persone con MCI che avevano svolto lo stesso numero di prove neuropsicologiche esecutive, visuo spaziali e di memoria, consentendo un'ulteriore esplorazione delle determinanti cognitive del CIB in MCI.

4.2 Metodo

La presente ricerca è frutto della collaborazione con l'Università di Edimburgo di Psicologia (Human Cognitive Neuroscience, Psychology, University of Edinburgh, United Kingdom), l'Università di medicina e chirurgia di Milano ed il Centro per la ricerca ed il trattamento dei disturbi cognitivi, Neurologia dell'Ospedale Luigi Sacco, presso cui è stato svolto lo studio retrospettivo.

I soggetti e la valutazione Cognitiva

Questo studio retrospettivo ha esaminato il CIB in MCI utilizzando due approcci. In primo luogo, sono state analizzate 313 cartelle cliniche neuropsicologiche di pazienti con MCI. Questi pazienti sono stati valutati presso il reparto di Neurologia, Ospedale Sacco di Milano, Italia, dal 2001 al 2010. Fra i suddetti protocolli clinici sono stati visionati e stati selezionati quelli che avevano i seguenti criteri: (1) diagnosi clinica di MCI (. Winbland et al, 2004), (2) Mini Mental State Examination (MMSE, Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) punteggio pari o superiore a 26 e foglio originale della copia della figura Task Rey (Caffarra, Vezzadini,

Dieci, Zonato, e Venneri, 2002a; Osterrieth, 1944; Rey, 1941); 154 pazienti hanno soddisfatto questi criteri (78 maschi e 76 femmine). L'età media era di 75,3 anni (range 46-88 anni), l'educazione media di 8 anni (range 1-19 anni), e il punteggio medio del MMSE era di 27 (range 26-30).

Diversi compiti cognitivi sono stati utilizzati per esplorare il profilo cognitivo di questa coorte (vedi tabella 4.1). Queste prove non sono state stabilite a priori, ma sono state selezionate per ogni paziente dai singoli neuropsicologi. Tutte le prove utilizzate per la valutazione neuropsicologica sono state corrette per età e scolarità secondo la taratura italiana.

Abbiamo classificato pazienti MCI, secondo i criteri di Winbland et al., (2004): (i) MCI a singolo dominio amnesico, se presentavano una compromissione specifica in una singola prova di memoria, (ii) MCI multi dominio amnestico se c'era una compromissione in più ambiti cognitivi (intelligenza, funzioni visuo-spaziali, abilità visuo-costruttive, linguaggio, attenzione e funzioni esecutive), inclusa la memoria, (iii) MCI a singolo dominio non amnesico, se hanno mostrato una compromissione specifica in un singolo dominio cognitivo diverso dalla memoria, (iv) MCI multi dominio non amnesico, se hanno dimostrato una

alterazione in più di un dominio cognitivo, ma una prestazione normale nei compiti di memoria.

Un sottogruppo della coorte totale di MCI precedentemente selezionati, ha svolto gli stessi test neuropsicologici nel dominio della memoria, abilità visuo-spaziali e funzioni esecutive. Sono stati quindi selezionati 86 pazienti (48 maschi e 38 femmine), con un'età media di 76,0 anni (range, 50-88 anni), una scolarità di 8 anni (range, 3-18 anni) e un punteggio al MMSE di 28 (range 26-30). In particolare questi pazienti hanno completato tutte le cinque prove di rilevanza per questa ricerca, di seguito descritte: Matrici Progressive di Raven Test (Basso, Capitani, e Laiacona, 1987; Raven, 1965), Figura Rey (Caffarra et al., 2002a), Trail Making A (Giovagnoli et al., 1996), Disegno Clock Test (Sunderland et al., 1989), e Frontal Assessment Battery (Appollonio et al., 2004; Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000).

Le Matrici Progressive di Raven test (Basso et al., 1987; Raven, 1965) richiedono la compilazione di matrici in cui vi è un elemento mancante e viene considerata come una misura complessiva dell'intelligenza e ragionamento logico. Il Disegno della Figura Rey valuta l'accuratezza della riproduzione della copia complessa, dopo circa quindici minuti. Esso è

considerato un test di memoria visuo-spaziale. Il Trail Making A, la riproduzione del Clock e la Prova di Disegno sono state considerate come misure dell'abilità visuo-spaziale. Il test del Trail Making richiede la capacità di scansione visiva e visuo-motoria, in quanto i partecipanti devono collegare in ordine progressivo una serie di numeri presentati nei cerchi, il più velocemente possibile. Nel compito del disegno del Clock si richiede di riprodurre un orologio inserendo le lancette che indichino le due e quarantacinque minuti. Questo compito viene utilizzato come test di costruttiva abilità, ma richiede anche un certo livello di esecutivo controllo (Cosentino, Jefferson, Chute, Kaplan, & Libon, 2004).

Infine la Frontal Assessment Battery (FAB:Appollonio et al., 2004; Dubois et al., 2000) è stata inclusa come valutazione delle funzioni esecutive. La FAB comprende sei subtest: somiglianze, fluidità lessicale, programmazione di una semplice serie motoria, controllo dell'interferenza, inibizione di risposte automatiche (Go-No-Go) ed un comportamento di prensione.

In tutte le cartelle cliniche dei pazienti che sono stati inclusi nel presente studio, era presente un consenso informato per l'uso dei loro dati per scopi

di ricerca. Inoltre, l'approvazione etica per questo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Ospedale Luigi Sacco.

Valutazione del CIB

Per la valutazione del CIB è stata presa in considerazione la copia e la precisione della riproduzione stessa della figura di Rey, con criteri identici a quelli precedentemente utilizzati nella valutazione della performance dei pazienti con AD (Ambron, McIntosh, et al., 2009). Il CIB è stato classificato come segue: 1) la copia invade o tocca i bordi del modello “overlap type”, 2) la copia è collocata in prossimità del modello (≤ 10 mm distanza dal modello) “near type”, vedi figura 4.2. Quest'ultimo criterio potrebbe verificarsi nei pazienti con MCI.

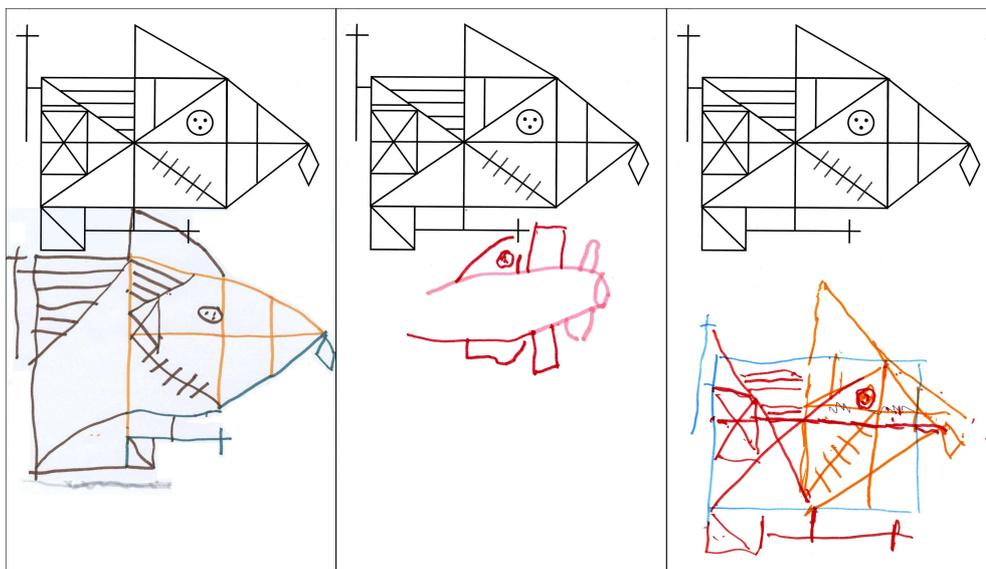


Figura 4.2: Copia della figura di Rey: da sinistra verso destra CIB “near type”, CIB “overlap type” e senza CIB.

La precisione della copia della figura di Rey è stata valutata indipendentemente dalla sua posizione: è stata considerata una scarsa performance quando il modello originale non era riconoscibile, viceversa se la copia era quasi identica al modello originale, precisa.

Tasks	Range	Cutoff
Memory		
Digit Span (Orsini et al., 1986)	0–9	3.75
Corsi Block Test (Spinnler & Tognoni, 1987)	2–10	3.5
Prose Memory (Spinnler & Tognoni, 1987)	0–16	4.75
Prose Memory (Novelli et al., 1986)	0–28	8
Rey Auditory Verbal Learning Test (Carlesimo et al., 1996)		
Learning phase	0–85	28.53
Recall phase	0–15	4.69
Memory for Figures (Pomati et al., 2003)		
Learning phase	0–45	20.6
Recall phase	0–15	4.69
Rey Figure – drawing from memory (Caffarra et al., 2002a)	0–36	9.47
Intelligence		
Raven Progressive Matrices (Basso et al., 1987)	0–36	18
Weigl Sorting Test (Laiacona et al., 2000)	0–15	8
Language production		
Semantic Fluency (Novelli et al., 1986)	NA	25
Visuo-spatial abilities		
Rey figure – copy (Caffarra et al., 2002a)	0–36	28.88
Clock Drawing Test (Sunderland et al., 1989)	0–16	6
Line Orientation (Benton et al., 1978)	0–30	17
Trail Making A (Giovagnoli et al., 1996)	0–180	93
Executive functions		
Rey Figure – copy procedure (Osterrieth, 1944)	1–7	3
Phonetic Verbal Fluency (Novelli et al., 1986)	NA	17
Frontal Assessment Battery (Appollonio et al., 2004)	0–18	13.5
Stroop Test (Caffarra et al., 2002b)	NA	36.91
Attention		
Attentional Matrices (Della Sala et al., 1992)	0-60	30

Tabella 4.1. Prove utilizzate per la valutazione neuropsicologica delle persone con MCI, con annessi punteggi e cut off; tutte queste prove hanno norme e punteggi pubblicati. NA, non disponibile.

4.3 Risultati

In linea con le evidenze precedenti (Rasquin, Lodder, Visser, Lousberg, e Verhey 2005), si è scoperto che gli MCI multi dominio (n=127; 82%) erano più frequenti rispetto al singolo dominio (n=27 del 18%). L'MCI multi dominio amnestico era il più frequente (n=98, 63%), seguito dal multi dominio non amnesico MCI (n=29, il 19%), mentre 15 (10%) e 12 (8%) persone rientravano nella categoria di MCI singolo dominio amnesico e non amnestico. I principali deficit cognitivi nel paziente MCI non amnesico singolo dominio riguardavano le funzioni esecutive (N=58, 66%) e le abilità visuo-spaziali nelle persone MCI non amnesiche multi dominio (N=25, 86%). In questo gruppo i deficit visuo-spaziali sono stati correlati nella maggior parte dei casi (N=23, 79%) ad uno scarso rendimento nel compito di copia della Figura di Rey. Il CIB è stato identificato in 33 casi (21% del campione totale), la netta maggioranza ha mostrato un comportamento di tipo near type (n=27), mentre solo 6 casi hanno presentato l'overlap type.

La presenza del CIB non è correlata con le caratteristiche demografiche (età: $\rho = -.048$, ns, l'istruzione: $\rho = -.048$, ns) o con MMSE score

($\rho=.062$, n.s.). Di notevole interesse è il fatto che il CIB non ha correlato significativamente con la precisione di copia ($\rho=.09$, ns) ed una scarsa precisione di copia è stata osservata anche negli MCI che non hanno mostrato CIB (n=51).

Per quanto riguarda la procedura di copia, la maggior parte dei pazienti con CIB (N=24, 73%) hanno mostrato una tendenza a riprodurre la figura in modo segmentato, tale da sembrare un puzzle (N=12; 36,5%) o in modo indipendente, senza fornire una struttura generale (N=12, 36,5%). Questi comportamenti erano comuni anche in pazienti senza CIB (57,5%) e non è stato possibile distinguere in modo specifico i pazienti con CIB [$\chi^2 (1) = 2,41$, n.s.].

Per verificare l'effettivo ruolo della memoria, è stato effettuato un confronto tra le frequenze del CIB (near e overlap type assieme) nei MCI non amnesici. I risultati tra i due gruppi MCI multi dominio erano sufficienti per mostrare chiaramente le differenze di gruppo, con un CIB due volte più presente nel MCI multi dominio non amnesico (N=12, 41%), rispetto all' MCI multi dominio amnesico (N=19, il 19%).

Il test χ^2 ha confermato che questa differenza era significativa [$\chi^2 (1) = 5,86$; $p < 0,02$] (vedi figura 4.3).

Sono invece stati trovati pochi casi di CIB tra le persone MCI singolo domino: nessuno tra le 12 persone MCI con singolo dominio non amnesico e 2 MCI tra il singolo dominio amnestico.

Infine, per approfondire i predittori cognitivi del CIB, abbiamo studiato il campione di 86 pazienti che avevano completato la stessa valutazione cognitiva della memoria, funzioni visuo-spaziali ed esecutive.

Il CIB (near e overlap assieme) è stato trovato in 17 persone (20%) di questo campione, essendo assente in altri 69 soggetti (80%). Inoltre il CIB è stato associato ad una buona precisione della capacità di copia nel 40% dei casi (N=7) ed una scarsa precisione nel 60% dei casi (N=10).

Un opposto modello è stato osservato nei pazienti senza CIB, per cui la copia era accurata nella maggior parte dei casi (n=45, 65%), mentre in 24 pazienti (35%) c'erano problemi costruttivi.

Tuttavia, questa connessione tra CIB e la scarsa precisione del campione corrente, non ha raggiunto la significatività statistica [$\chi^2(1) = 3,29; p=.07$].

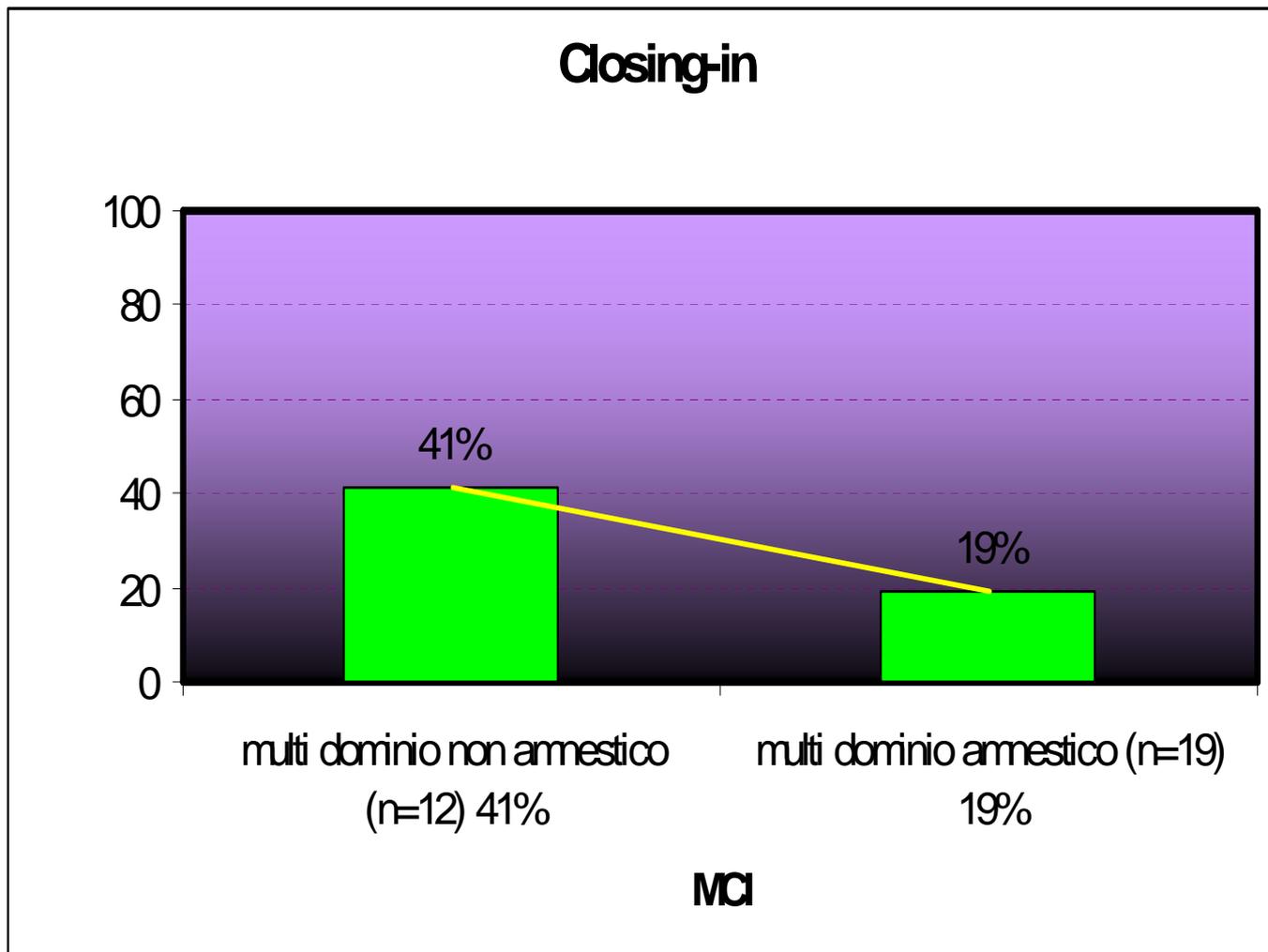


Figura 4.3. Closing-in in relazione ai sottotipi di MCI; la frequenza del CIB è più alta nei soggetti multi dominio non amnestici rispetto agli amnesici [$\chi^2 (1) = 5,86; p < 0,02$].

Come si può osservare nella tabella 4.4, i pazienti con CIB non differivano per età, istruzione o MMSE da quelli senza CIB, né differenziavano in termini di prestazioni di memoria o intelligenza generale.

Il confronto tra i gruppi per quel che riguarda le prestazioni visuo-spaziali si è avvicinato, ma non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0.20$ e $p=0.11$), suggerendo che il loro contributo è stato in qualche modo più importante di altri fattori, come la memoria o l'intelligenza generale.

Nel complesso, la FAB è stato l'unico compito che ha differenziato in modo significativo i pazienti MCI con e senza CIB. Numericamente, questo effetto è stato lieve (un punto di differenza), ma comunque attendibile.

	MCI with CIB (n=17)	MCI without CIB (n=69)	Mann-Whitney test
Age			
Median	76.47	76	U=563.00, p=0.79
Range	63–82	50–88	
Education			
Median	5	8	U=472.00, p=0.20
Range	3–14	3–18	
MMSE			
Median	28	28	U=551.00, p=0.69
Range	26–29	26–30	
Intelligence			
Raven			
Median	23	24	U=546.50, p=0.66
Range	9–36	6–36	
z-score	-1.19	-1.01	
Memory			
Rey Figure Drawing from Memory			
Median	7.5	7	U=557.50, p=0.75
Range	0–19	0–21	
Visuo-spatial abilities			
Trail Making A			
Median	68	68	U=468.50, p=0.20
Range	37–240	30–240	
Z-score	0.83	0.83	
Clock Drawing Test			
Median	6	9	U=442.50, p=0.11
Range	4–10	3–10	
Z-score	-2.45	0.27	
Executive functions			
Frontal Assessment Battery			
Median	12	13	U=404.50, p=0.047*
Range	8–18	6–18	
Z-score	-2.28	-1.72	

Tabella 4.4. Media, range and Mann-Whitney U test, risultati delle caratteristiche demografiche e della performance nelle differenti prove cognitive dei pazienti MCI con e senza CIB. *p non è corretto per comparazioni multiple.

4.4 Discussione

Il presente studio dimostra per la prima volta che il CIB, studiato nella demenza, si può osservare anche in persone con MCI.

Ambron, McIntosh, et al., (2009) hanno stimato la frequenza del CIB al 25% in un campione di 797 pazienti con malattia di Alzheimer e hanno scoperto che la frequenza della probabilità di sviluppare il CIB, aumenta all'aumentare del cognitivo declino (si veda anche Gainotti, 1972).

In questo contesto, la frequenza è stata del 21% nel campione MCI (41% nel multi dominio non amnesico MCI), percentuale sorprendentemente elevata. Tuttavia, tale frequenza del CIB nella popolazione MCI è probabile che sia arrotondata in eccesso, a causa della scelta della figura di Rey, essendo materiale grafico complesso.

È infatti ben noto che la copia di materiale visivo complesso ha più probabilità di sviluppare il CIB (Ambron, McIntosh, et al., 2009; Ambron, Della Sala, & McIntosh, 2009). Inoltre si è notato che la maggioranza (82%) del CIB nella popolazione degli MCI era di tipo "near type", in cui

la copia è disegnata vicino modello, mentre solo il 18% dei casi in realtà sovrapponeva o ricalcava il modello, “overlap type”.

Ambron, McIntosh, et al., (2009) hanno trovato una rappresentazione più evidente del CIB da sovrapposizione (40% overlap type, 60% near type) in pazienti affetti AD, anche in compiti di semplice copia.

La complessità della figura Rey produce svariati problemi costruttivi e proprio alcune anomalie costruttive sono state trovate in quasi la metà (46%) del campione di MCI. Tuttavia, non vi era alcuna associazione significativa tra queste anomalie di costruzione ed il CIB, rafforzando l'idea che CIB non è una rappresentazione tipica di aprassia costruttiva (cfr., Critchley, 1953).

Piuttosto, il CIB sembra avere distinte basi cognitive, anche se spesso sembra scaturire dall'abilità costruttiva (Ambron, McIntosh, et al., 2009; Ambron, Della Sala, et al., 2009; McIntosh et al., 2008).

In particolare, nel presente studio sono state esplorate le basi cognitive del CIB nell'MCI. In primo luogo, per verificare l'ipotesi che il CIB sia una strategia adattativa per compensare i deficit di memoria (Lee et al., 2004), è stata confrontata la frequenza del CIB nei soggetti MCI multi dominio amnesico e non amnesico. Il CIB era due volte più presente nel

gruppo MCI non amnestico, in contraddizione con l'ipotesi del deficit di memoria. Riscontro che deriva dal fatto che i pazienti con e senza CIB non differivano nella prova di memoria visuo-spaziale (rievocazione della figura di Rey). Questa prova neuropsicologica potrebbe probabilmente essere considerata un test ideale per il fatto che il CIB riflette l'incapacità di tenere a mente una rappresentazione del modello, poiché la ritenzione del modello è la specifica abilità cognitiva.

La mancanza di differenza tra il CIB e il non CIB su questo compito è evidenziata dal fatto che la memoria non è basata su un processo di compensazione del CIB (Lee et al., 2004).

La comparazione tra gruppi, per variabili demografiche e cliniche nel CIB e non CIB, ha dimostrato che l'unica differenza tra loro era la prova della FAB. La FAB è una valutazione ben definita di funzioni esecutive (Dubois et al., 2000; Kume et al., 2011), spesso applicata ai pazienti con demenza (Kugo et al., 2007; Lipton et al., 2005). La compromissione delle funzioni esecutive pare essere il fattore responsabile del CIB nell'ambito dell'ipotesi dell'attrazione al modello (Kwon et al., 2002; McIntosh et al., 2008). L'idea generale è che il CIB sia l'espressione di una automatica

organizzazione senso-motoria, in cui la persona tende a orientarsi verso l'attuale focus attentivo (cioè il modello da copiare).

Meccanismi di controllo esecutivo normalmente tendono ad inibire questa tendenza di automatismo, consentendo alle azioni di disancorarsi dal focus attentivo, ma questa inibizione può venir meno sotto condizioni di ridotte risorse esecutive. I risultati attuali sono coerenti con questa ipotesi, e convergenti con gli analoghi modelli di attrazione primordiale al modello, in pazienti con AD (Ambron, McIntosh, et al., 2009) e in bambini in età prescolare durante il normale sviluppo (Ambron, McIntosh, e Della Sala, 2010).

Nel presente studio, la figura complessa di Rey utilizzata per valutare il CIB, potrebbe avere ulteriormente enfatizzato il ruolo delle funzioni esecutive; come la difficoltà di pianificazione potrebbe causare qualche problema nel lasciare uno spazio sufficiente nel foglio durante la copia, avvicinandosi troppo al modello originale.

L'abilità visuo-spaziale (McIntosh et al., 2008) potrebbe contribuire ulteriormente a tale tendenza, aumentando la difficoltà soggettiva del compito. Questa ipotesi potrebbe spiegare l'alta frequenza del CIB nel gruppo MCI multi dominio non amnestico, per cui le funzioni visuo-

spaziali sono spesso compromesse. Diversamente, il fenomeno era assente nell' MCI singolo dominio non amnesico. Inoltre, la prestazione della FAB, ha dimostrato di essere predittiva di CIB. Infatti l'aspetto disecutivo che produrrebbe il CIB, suggerisce una possibile associazione di tale fenomeno con la compromissione di altre funzioni esecutive, che coinvolgono i movimenti volontari, come la ripetizione di semplici gesti automatici (vale a dire, perseverazioni, Luria, 1966), la dipendenza ambientale (aprassia magnetica) (Denny-Brown, 1958), l'uso compulsivo di oggetti presentati visivamente o mediante il tatto (comportamento di utilizzazione; Boccardi, Della Sala, Motto, & Spinnler, 2002; Lhermitte, 1983).

Ad oggi, le implicazioni di questi comportamenti cognitivi sono stati analizzati da numerosi studi, ma mai investigati sistematicamente. Infatti, come già citato, il CIB è stato associato a perseverazioni (Muncie, 1938; Wolfe et al, 1994), comportamenti di utilizzazione (Conson et al., 2009) e di prensione (De Ajuriaguerra et al, 1960; Kwon et al, 2002), in particolare in pazienti affetti da specifiche disfunzioni del lobo frontale (Conson et al, 2009; Kwon et al., 2002). Invece, Serra et al., (2010) hanno trovato la stessa frequenza di “comportamenti primordiali” nei pazienti con e senza

CIB. Questa relazione però non è stata dimostrata da ricerche con pazienti con AD.

Una possibile spiegazione è che il CIB può avere una diversa natura nei pazienti con AD e nei pazienti con danni al lobo frontale (Ambron, Allaria, et al., 2009). È stato anche dimostrato che i deficit visuo-spaziali hanno un importante ruolo nella comparsa del CIB negli AD, mentre tale fenomeno può avere una più primitiva e automatica natura in pazienti con danni al lobo frontale. A seguito di tale interpretazione, il CIB potrebbe apparire con maggiore probabilità in concomitanza con altri comportamenti primitivi nei pazienti con danno al lobo frontale, in quanto espressione diretta di una sindrome disecutiva, rispetto ai pazienti con AD.

Una compromissione delle risorse esecutive potrebbe quindi essere il principale determinante del CIB, ma va sottolineato che questa conclusione vale soprattutto per il “near type”, comportamento più diffuso nella popolazione dell’MCI. Uno studio simile, fatto su un campione di pazienti con AD (Ambron, McIntosh, et al., 2009), conferma l’ipotesi dell’associazione tra il “near type” del CIB e la funzione cognitiva dell’attenzione (misurata dalla prestazione del test “Digit Cancellation”); ma è stato anche dimostrato che il sommarsi anche di deficit visuo-spaziali

produce diverse tipologie di CIB “overlap type”. Un ulteriore studio (Serra et al., 2010), che ha esaminato i predittori del comportamento di “overlap type”, in pazienti affetti da AD, ha scoperto una associazione tra l’ ”overlap type” e la scarsa abilità visuo-spaziale, ma non un coinvolgimento delle funzioni esecutive.

Queste studi, come quello attuale, si basano sull'analisi delle cartelle cliniche, per cui l'interpretazione di tale archivio è limitata dal fatto che le valutazioni cognitive non sono state eseguite considerando i domini cognitivi di interesse, ma sono state analizzate su categorie a posteriori; perciò un confronto tra diversi studi è reso complicato dalla diversità delle misure disponibili nei differenti archivi.

La mancanza di correlazione fra il comportamento di “overlap type” del CIB e le funzioni esecutive, come ha suggerito Serra et al., (2010), è basato su una differenza non significativa tra i pazienti con e senza CIB, risultato confermato però da un solo test; è possibile che un numero maggiore di prove per le funzioni esecutive, come la FAB (utilizzata in questo studio), potrebbe dimostrare una associazione più forte.

Un ulteriore limite di questo studio è che la procedura di valutazione utilizzata per la classificazione del CIB è stata relativamente arbitraria e

non abbastanza sensibile per rilevare il grado di CIB. Una misura quantitativa più sensibile di tale fenomeno potrebbe individuare i cambiamenti più sottili nella collocazione della copia ed essere più idonea per l'analisi parametrica.

D'altro canto, la valutazione attuale del CIB è coerente con le recenti scoperte sul CIB e fornisce una rassicurazione sul fatto che il comportamento osservato nei pazienti con MCI è lo stesso classificato nei bambini (Ambron et al., 2010) e pazienti affetti da demenza (Ambron, Allaria, et al, 2009; Ambron, McIntosh, et al., 2009).

Inoltre, le informazioni relative all'ordine specifico, in cui sono stati riprodotti gli elementi della copia, non erano disponibili. Un diagramma di flusso dettagliato (Kaplan, 1998) avrebbe aumentato ed arricchito l'attuale classificazione del CIB, stabilendo se la tendenza a disegnare verso il modello è caratterizzata da un approccio immediato o progressivo al modello. Queste diverse forme di migrazione verso il modello sono state osservate in uno studio precedente (McIntosh et al., 2008), ma non è ancora chiaro se esse rappresentino diversi gradi o qualità di CIB.

In ultima analisi, negli studi retrospettivi è necessario effettuare valutazioni cognitive più precise e mirate ad eventuali studi prospettici.

Tuttavia, un quadro completo del CIB sta emergendo dalle recenti analisi; in particolare i deficit visuo-spaziali sembrano essere necessari affinché ci sia una chiara manifestazione del CIB “overlap type”, comportamento che consiste nello scarabocchiare sopra il modello, mentre un collocamento della copia vicino al modello “near type”, sembra associato principalmente ad una riduzione delle abilità esecutive.

Le evidenze sull’MCI confermano questo punto di vista.

Inoltre, il confronto tra il gruppo MCI amnestico e non amnesico, confuta l’idea che il CIB sia associato a deficit della memoria (Lee et al., 2004).

✓ Bibliografía

Aaron P. Nelson, PhD, and Margaret G. O’C ONNOR, PhD. Mild Cognitive Impairment: a neuropsychological Perspective. *CNS Spectr.* 2008; 13(1):56-64.

Ajuriaguerra J, Muller M, and Tissot R. Apropos of some problems caused by apraxia in dementias. *Encephale*, 49: 375–401, 1960.

Albert M, Smith LA, Scherr PA, Taylor JO, Evans DA, Funkenstein HH. Use of brief cognitive tests to identify individuals in the community with clinically diagnosed Alzheimer’ s disease. *Int. J. Neurosci.* 1991 Apr; 57: 167-178.

Albert ML, Knoefel JE: *Clinical Neurology of Aging*. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1994.

Albert MS, Moss MB, Tanzi R, Jones K. Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 631-639.

Albert MS. Cognitive and neurobiological markers of early Alzheimer’ s disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13547-13551.

Albert MS. Preclinical predictors of Alzheimer’ s disease. *Brain Cog* 1997; 35: 284-426.

Albert SM, Michaels K, Padilla M, Pelton G, Bell K, Marder K, et al. Functional significance of mild cognitive impairment un elderly patients without a dementia disgnosis. *Am J of Geriatr Psychiatry* 1999; 7: 213-220.

Alexopoulos P, Grimmer T, Perneckzy R, Domes G, Kurz A. Progression to dementia in clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006 May 4; 22(1): 27-34.

Ambron, E., Allaria, F., McIntosh, R.D., & Della Sala, S. (2009). Closing-in behaviour in fronto-temporal dementia. *Journal of Neurology*, 256, 1004–1006.

Ambron, E., Della Sala, S., & McIntosh, R.D. (2009). Animal magnetism: Evidence for an attraction account of closing-in behaviour in pre-school children. *Cortex*, 45, 278–284.

Ambron, E., McIntosh, R.D., Allaria, F., & Della Sala, S. (2009). A large-scale retrospective study of closing-in behavior in Alzheimer’s disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 787–792.

Ambron, E., McIntosh, R.D., & Della Sala, S. (2010). Closing-in behaviour in preschool children. *Cognitive Processing*, 11, 207–211.

American Psychiatric Association: DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders. ed 4th., Washington, DC, American

Psychiatric Association, 1994.

Amieva H, Rouch-Leroyer U, Fabrigoule C, et al. Deterioration of controlled process in the preclinical phase of dementia: a confirmatory analyses. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 46-52.

Appollonio, I., Leone, M., Isella, V., Piamarta, F., Consoli, T., Villa, M.L., y Nichelli, P. (2004). The Frontal Assessment Battery (FAB): Normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 26, 108–116.

Arnaiz E, Almkvist O, Ivnik RJ, Tangalos EG, Wahlund LO, Winblad B, Petersen RC. Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004 Sep; 75(9): 1275-1280.

Arnaiz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer' s disease. *Acta. Neurol. Scand. Suppl.* 2003; 179: 34-41.

Arnaiz E, Blomberg M, Fernaus SE et al. Psychometric discrimination of Alzheimer' s disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer' s Reports* 2000; 3: 97-104.

Artero S, Tierney MC, Touchon J, et al. Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scand* 2003; 107(5): 390-393.

Basso, A., Capitani, E., & Laiacina, M. (1987). Raven's coloured progressive matrices: Normative values on 305 adult normal controls. *Functional Neurology*, 2, 189–194.

Benton, A.L., Varney, N.R., & Hamsher, K.D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Archives of Neurology*, 35, 364–367.

Boccardi, E., Della Sala, S., Motto, C., & Spinnler, H. (2002). Utilisation behaviour consequent to bilateral SMAsoftening. *Cortex*, 38, 289–308.

Bowen J, Teri L, Kukull W, et al. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997; 346: 763-765.

Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JK et al., (2001). Mild Cognitive impairments predict dementia in non-demented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 58(3): 411- 416.

Brazzelli , E. , Capitani , E. , Della Sala , S. , Spinnler , H. , & Zuffi , M . (1994). A neuropsychological instrument adding to the description of patients with suspected cortical dementia: The Milan overall dementia assessment . *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* , 57 , 1510 – 1517 .

Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., & Venneri, A. (2002a). Rey-Osterrieth complex figure: Normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 22, 443–447.

Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., & Venneri, A. (2002b). Una versione abbreviata del test di Stroop: dati normativi nella popolazione italiana. *Rivista di Neurologia*, 4, 111–115.

Carlesimo, G.A., Caltagirone, C., Gainotti, G., Fadda, L., Gallassi, R., Lorusso, S., yParnetti, L. (1996). The Mental Deterioration Battery: Normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *European Neurology*, 36, 378–384.

Carlesimo GA, Mauri M, Fadda L, Turriziani P, Caltagirone C. Intact cross-modality text-specific repetition priming in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2001 Oct;23(5):569-80.

Carlesimo GA, Buccione I, Fadda L, Graceffa A, Mauri M, Lorusso S, et al. Standardizzazione di due test di memoria per uso clinico: breve racconto e figura di Rey. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12: 3–13, 2002.

Chertkow H. Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol*. 2002 Aug; 15(4): 401-7.

Chin, J., Lee, B.H., Seo, S.W., Kim, E.J., Suh, M.K., Kang, S.J., & Na, D.L. (2005). The closing-in phenomenon in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Journal of Clinical Neurology*, 1, 166–173.

Conson, M., Salzano, S., Manzo, V., Grossi, D., & Trojano, L. (2009). Closing-in without severe drawing disorders: The “fatal” consequences of pathological attraction. *Cortex*, 45, 285–292.

Cosentino, S., Jefferson, A., Chute, D.L., Kaplan, E., & Libon, D.J. (2004). Clock drawing errors in dementia: Neuropsychological and neuroanatomical considerations. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 17, 74–84.

Critchley, M. (1953). Constructional apraxia. In Butter & Tanner Ltd. (Eds.), *The parietal lobes*. London: Edward Arnold. De Ajuriaguerra, J., Muller, M., & Tissot, R. (1960). A propos de quelque problèmes posés par l'apraxie dans les démences (Concerning several problems due to apraxia in dementia). *Encephale*, 49, 375–401.

De Ajuriaguerra, J., Muller, M., & Tissot, R. (1960). A propos de quelque problèmes posés par l'apraxie dans les démences. *Encephale*, 49, 375 – 401.

DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 15-21

De Jager C, Blackwell AD, Budge MM, Sahakian BJ. Predicting cognitive decline in healthy older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Aug;13(8):735-40.

Della Sala, S., Laiacona, M., Spinnler, H., & Ubezio, C. (1992). A Cancellation test: Its reliability in assessing attentional deficits in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 22, 885–901.

Della Sala S, Spinnler H, and Trivelli C. Slowly progressive impairment of spatial exploration and visual perception. *Neurocase*, 2: 299–323, 1996.

Denny-Brown, D. (1958). The nature of apraxia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 126, 9–32.

De Ajuriaguerra, J., Zazzo, R., & Granjon, N. (1949). Le phenomene d'accolement au model (closing-in) dans une syndrome d'apraxie oxycarbonnée (Phenomenon of model pairing -closing-in in apraxia caused by carbon monoxide intoxication). *Encephale*, 38, 1–20.

De Renzi E. *Rivista Sperimentale di Freniatria* 58: 231-56, 1959.

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621–1626.

Edland SD, Rocca WA, Petersen RC, Cha RH, Kokmen E. Dementia and Alzheimer disease incidence rates do not vary by sex in Rochester, Minn. *Arch Neurol.* 2002 Oct;59(10):1589-93.

Feldman HH, Jacova C: MCI. *AM Geriatric Psychiatry* 2005; 13: 645-655.

Folstein, MF, SE Folstein, and PR McHugh, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975. 12(3): 189-98.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). 'Mini-Mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198.

Freedman M, Leech L, Kaplan EF, et al. *Clock Drawing: a neuropsychological analysis.* New York, NY. Oxford University Press; 1994.

Gainotti, G. (1972). A qualitative study of the closing-in symptom in normal children and in brain-damaged patients. *Neuropsychologia*, 10, 429–436.

Gainotti G. *Neuropsychologia* 10: 429-36, 1972. 4. Grossi D., Calise G., Correrà C., Trojano L. *Ital J Neurol Sci.* 17(3):241-8, 1996.

Gainotti, G., Marra, C., Villa, G., Parlato, V., & Chiarotti, F. (1998).

Sensitivity and specificity of some neuropsychological markers of Alzheimer dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 12, 152–162.

Gainotti, G., Parlato, V., Monteleone, D., & Carlomagno, S. (1992). Neuropsychological markers of dementia on visual-spatial tasks: A comparison between Alzheimer's type and vascular forms of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 239–252.

Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B. International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006 Apr 15; 367(9518): 1262-70.

Giovagnoli, A.R., Del Pesce, S., Mascheroni, M., Simoncelli, M., Laiacina, M., & Capitani, E. (1996). Trail making test: Normative values from 287 normal adult controls. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 17, 305–309.

Giovannetti T, Bettcher BM, Brennan L, Libon DJ, Burke M, Duey K, Nieves C, Wambach D. characterization of Everyday Functioning in Mild Cognitive Impairment: a direct assessment approach. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2008 Mar 14; 25(4): 359-365.

Green RC, Cupples la Kurz A, et al., :depression as a risk factor for Alzheimer disease : the mirage study. Arch Neurol 2003; 60: 753-759.

Hughes, CP, L Berg, WL Danziger, LA Coben, and RL Martin, A new clinical scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry, 1982. 140: 566-72.

Grossi D., Calise G., Correria C., Trojano L. Ital J Neurol Sci. 17(3):241-8, 1996.

Grossi D., Trojano L. In Behrmann (Ed) Handbook of Neuropsychology ed 2, rev. Amsterdam 4: 99- 120, 2001.

Grossi , D. , Orsini , A. , & De Michele , G . (1978). The copying of geometric drawings in dementia: An experimental study of 218 subjects . Acta Neurologica (Napoli) , 18 , 355 – 360 .

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, and Martin R. A new clinical scale for the staging of dementia. British Journal of Psychiatry, 140: 566–572, 1982.

Johansson B, Zarit SH, Berg S: Changes in cognitive functioning in the oldest old. J Gerontol 47: 75, 1992.

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

Kaplan, E. (1988). A process approach to neuropsychological assessment. In T. Boll & B.K. Bryant (Eds.), *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement, and practice* (pp. 125–167). Washington, DC: American Psychological Association.

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW (1963) Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *Jama* 185:914-919.

Kertesz, A., W. Davidson, et al. (1997). "Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia." *Can J Neurol Sci* 24(1): 29-36.

Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179-186.

Kwak YT. "Closing-in" phenomenon in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *BMC Neurology*, 4: 3, 2004.

Kwon, J.C., Kang, S.J., Lee, B.H., Chin, J., Heilman, K.M., & Na, D.L. (2002). Manual approach during hand gesture imitation. *Archives of Neurology*, 59, 1468–1475.

Kugo, A., Terada, S., Ata, T., Ido, Y., Kado, Y., Ishihara, T., y
Kuroda, S. (2007). Japanese version of the Frontal Assessment Battery for
dementia. *Psychiatry Research*, 153, 69–75.

Kume, K., Hanyu, H., Murakami, M., Sato, T., Hirao, K., Kanetaka,
H.,yIwamoto, T. (2011). Frontal Assessment Battery and brain perfusion
images in amnesic mild cognitive impairment. *Geriatrics Gerontology
International*, 11, 77–82.

Laiacona, M., Inzaghi, M.G, De Tanti, A., & Capitani, E. (2000).
Wisconsin card sorting test: a new global score, with Italian norms, and its
relationship with the Weigl sorting test. *Neurological Sciences: official
journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of
Clinical Neurophysiology*, 21, 279–291.

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

Lee, B.H., Chin, J., Kang, S.J., Kim, E.-J., Park, K.C., & Na, D.L.
(2004).Mechanism of the closing-in phenomenon in a figure copying task
in Alzheimer’s disease patients. *Neurocase*, 10, 393–397.

Lezak MD. Neuropsychological Assessment. New York: Oxford University Press, 1995.

Lhermitte, F. (1983). 'Utilization behaviour' and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain*, 106, 237–255.

Lipton, A.M., Ohman, K.A., Womack, K.B., Hynan, L.S., Ninman, E.T., & Lacritz, L.H. (2005). Subscores of the FAB differentiate frontotemporal lobar degeneration from AD. *Neurology*, 65, 726–731.

Lopez OL, Becker JT, Jagust WJ, Fitzpatrick A, Carlson MC, DeKosky ST, Breitner J, Lyketsos CG, Jones B, Kawas C, Kuller LH.

Luria, A.R. (1966). Higher cortical functions in man. New York: Basic Books.

Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; 288: 1475-1483.

Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*. 1994 Aug; 44(8): 1427-1432.

Mayer Gross, W. (1935). Some observations on apraxia. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 28, 63–72.

Mayer Gross W. *Proceedings of Royal Society of Medicine* 28: 1203-12, 1935.

McIntosh, R.D., Ambron, E., & Della Sala, S. (2008). Evidence for an attraction account of closing-in behaviour. *Cognitive Neuropsychology*, 25, 376–394.

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872

McKelvey R, Bergman H, Stern J, Rush C, Zahirney G, Chertkow H. Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in non-demented elderly subjects with memory loss. *Can J Neurol Sci.* 1999 Feb;26(1):23-8.

Measso G, Zappalà G, Cavarzeran F, Crook TH, Romani L, Pirozzolo FJ, Grigoletto F, Amaducci LA, Massari D, Lebowitz BD. 1993. Raven's

colored progressive matrices: a normative study of a random sample of healthy adults. *Acta Neurologica Scandinavica* 88 (1): 70-74.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, and Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34: 939–944, 1984.

Miceli G, Laudanna A, Burani C, and Capasso R. B.A.D.A. – batteria per l'analisi dei deficit afasici. Roma: CEPSAG, Università Cattolica, 1995.

Muncie, W. (1938). Concrete model and abstract copy: A psychobiological interpretation of the closing-in symptom of Mayer Gross. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 88, 1–11.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.

Neuropsychological characterization of mild cognitive impairment subgroups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 159-165.

Nocentini U, Di Vincenzo S, Panella M, Pasqualetti P, and Caltagirone C. La valutazione delle funzioni esecutive nella pratica neuropsicologica: dal Modified Card sorting Test al Modified Card Sorting Test-Roma Version. Dati di standardizzazione. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12: 14–24, 2002.

Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., Laiacona, M., Vallar, G., & Cappa, S.F. (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, Cappa SF, Vallar G (1986) Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine. Taratura su soggetti normali (normative values of three tests of verbal long- term memory). *Archivio di Psicologia Neurologia e Psichiatria* 47.

Ober , B.A. , Jagust , W.J. , Koss , E. , Delis , D.C. , & Friedland , R.P . (1991). Visuoconstructive performance and regional cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease . *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* , 13 , 752 – 772.

Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30, 206–356.

Orsini, A., Chiacchio, L., Cinque, M., Cocchiaro, C., Schiappa, O., & Grossi, D. (1986). Effects of age, education and sex on two tests of

immediate memory: A study of normal subjects from 20 to 99 years of age. *Perceptual and Motor Skills*, 63, 727–732.

Orsini A, Grossi D, Capitani E, Laiacona M, Papagno C, and Vallar G. Verbal and spatial immediate memory span. Normativa data from 1355 adults and 1112 children. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, S8: 539–548, 1987.

Perri R et al.: Mild Cognitive Impairment: Italian Multicentre Study. *Nuova Rivista di Neurologia* 2001 ; 2(3) : 65-72.

Perri et al *J Cl Exper Neuropsychol* 2005 ; 27 :1033-1055.

Perri R, carlesimo GA, Serra L, Caltagirone C, the Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer' s disease. Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2005; 27(8). 1033-1055.

Perri R, Serra L, Carlesimo Ga, Caltagirone C, Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer' s disease. Amnesic mild cognitive impairment: difference on memory profile in subjects who converted or did not convert to Alzheimer' s disease. *Neuropsychology.* 2007b Sep; 21(5): 549-558.

Perri RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attentional dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer' s disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia* 2000; 38: 252-271.

Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P., y Winblad, M.D. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985–1992.

Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment, clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303–308.

Petersen RC , Waring SC, Smith GE, Tangalos EG, Thibodeau SN. Predictive value of APOE genotyping in incipient Alzheimer' s disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 1996 Dec 16; 802: 58-69.

Petersen RC, Bennett D. Mild cognitive impairment: is it Alzheimer' s disease or not? *J Alzheimers Dis.* 2005; 7: 241-245. Discussion 255-262.

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1985-1992.

Petersen RC, Grundman M, Thomas RG, Bennet D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ, Alzheimer' s disease Cooperative Study Group. Vitamine E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N. Engl. J Med 2005; 352(23): 2379-2388.

Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a Clinical Entity and Treatment Target. Arch Neurol. 2005 Jul; 62: 1160-1163.

Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, Knopman DS, Boeve BF, Jicha GA, Ivnik RJ, Smith GE, Tangalos EG, Braak H, Kokmen E. Neuropathology features of amnesic mild cognitive impairment. Arch. Neurol. 2006; 63(5):665-672.

Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Memory function in very early Alzheimer' s disease. Neurology 1994; 44: 867-872.

Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid SN, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer' s disease in memory-impaired individuals. JAMA 1995; 273: 1274-1278.

Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality

Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001 May 8; 56(9): 1133-1142.

Petersen RC. Normal aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurologist* 1995; 1: 326-344.

Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr.* 2008 Jan;13(1):45-53.

Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004 Sep; 256(3): 183-94.

Petersen RC. Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. *Semin Neurol.* 2007 Feb; 27(1): 22-31.

Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia.* 2000 Mar; 15(3): 93-101.

Petersen RC, Smith GE, waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 1997; 9 (suppl. 1): 65-69.

Petersen RC, Stevens J, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia. Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology* 2001b; 56: 1133-1142.

Petersen Ronald C. Petersen, PhD, MD; Glenn E. Smith, PhD; Stephen C. Waring, DVM, PhD; Robert J. Ivnik, PhD; Eric G. Tangalos, MD; Emre Kokmen, MD: Mild Cognitive Impairment; Clinical Characterization and Outcome. Arch Neurol 1999; 56 :303- 308.

Petersen RC. Mild Cognitive Impairment as a diagnostic entity. J Int Med 2004; 256: 183-194.

Petersen RC and Morris C . Mild Cognitive Impairment as a clinical entity and treatment target. Arch Neurol 2005; 62:1660-1663.

Petersen e O'Brien J Geriatr Psychiatry Neurol 2006; 19: 147- 154.

Pomati, S., Bovo, S., Brambilla, A., Di Maio, S., & Mariani, C. (2003). Picture -word memory test: Normative data on a sample of 110 subjects. Neurological Sciences, 24, 133–134.

Rasquin, S.M., Lodder, J., Visser, P.J., Lousberg, R., & Verhey, F.R. (2005). Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: A 2-year follow-up study. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 19, 113–119.

Raven, J.C. (1965). Advanced progressive matrices: Sets I and II: Plan and use of the scale with a report of experimental work carried out by G. A. Foulds and A. R. Forbes. London: H.K. Lewis.

Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatic. *Archives de Psychologie*, 28, 286–340.

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

Ritchie K, Kildea D. Is senile dementia “age-related” or “aging-related”? Evidence from meta-analysis of dementia prevalence in oldest old. *Lancet* 1995; 346. 931-934.

Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000 Jan 15; 355(9199): 225-228.

Sartori G, Job R. 1988. The oyster with four legs: a neuropsychological study on the interactions of visual and semantic information. *Cognitive neuropsychology* 5: 105-132.

Serra, L., Fadda, L., Perri, R., Caltagirone, C., & Carlesimo, G.A. (2010). The closing-in phenomenon in the drawing performance of Alzheimer's disease patients: A compensation account. *Cortex*, 46, 1031–1036.

Spinnler H., Tognoni G. *Ital J Neurol Sci Supp.* 8 to N. 6, 1987. 8. Mayer Gross W. *Proceedings of Royal Society of Medicine* 28: 1203-12, 1935.

Spinnler H., Tognoni G. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. Italian Journal of Neurological Sciences. Vol. Suppl.6 Al N°8, Pp. 1-20 Issn: 0392-0461.

Spinnler , H . (1991). The role of attention disorders in the cognitive breakdown of dementia . In: F. Boller & J. Grafman (Eds.), Handbook of neuropsychology . Amsterdam : Elsevier .

Spinnler , H. , & Della Sala , S . (1988). The role of clinical neuropsychology in the neurological diagnosis of Alzheimer's disease . Journal of Neurology , 235 , 258 – 271.

Stengel, E., & Vienna, M.D. (1944). Loss of spatial orientation, constructional apraxia and Gerstmann's syndrome. Journal of Mental Science, 90, 753–760.

Storandt M, Botwinick RJ, Danziger WL, Berg L, Highes CP. Psychometric differentiation of mild senile dementia of the Alzheimer' s type. Arch. Neurol. 1984; 46: 497-499.

Storandt M, Grant EA, Miller PJ, Morris JC. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer' s disease. Neurology. 2002; 59: 1034-1041.

Storandt M, Hill RD. Very mild senile dementia of the Alzheimer type II. Psychometric test performance. *Arch. Neurol.* 1989 Apr; 46(4): 383-386.

Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC. Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original VS revised MCI and in pre-MCI. *Neurology* 2006; 67: 467-473.

Sunderland, T., Hill, J.L., Mellow, A.M., Lawlor, B.A., Gundersheimer, J., Newhouse, P.A., & Grafman, J.H. (1989). Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *Journal of the American Geriatrics Society*, 37, 725–729.

Suzuki, K., Otsuka, Y., Endo, K., Rjima, A., Saito, H., Fujii, T., & Yamadori, A. (2003). Visuospatial deficits due to impaired visual attention: Investigation of two cases of slowly progressive visuospatial impairment. *Cortex*, 39, 327–342.

Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, et al.,: incidence and risk factors for MCI: a population based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects dement. *Geriatric disorder* 2004; 17: 196-203.

Tierney MC, Snow WG, Reid DW, Zorzitto ML, Fisher RH. Psychometric differentiation of dementia. Replication and extension of the findings of Storandt and coworkers. *Arch. Neurol* 1987 Jul; 44(7): 720-722.

Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Tsuda T, Chi H, McLachlan DR, St George-Hyslop PH. A prospective study of the clinical utility of APOE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology* 1996 Jan; 46(1): 149-154.

Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, Dunn E, St George-Hyslop PH. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology*. 1996 Mar; 46(3): 661-665.

Tierney MC, Yao C, Kiss A, McDowell I. Neuropsychological tests accurately predict incipient Alzheimer's disease after 5 and 10 years. *Neurology* 2005; 64:1853-1859.

Timo Erkinjuntti: Clinical Criteria for Vascular Dementia: The NINDS-AIREN Criteria. Memory Research Unit, Department of Neurology, University of Helsinki, Finland. *Dementia* 1994;5:189-192.

Trojano L, Grossi D, and Flash T. Cognitive neuroscience of drawing: contributions of neuropsychological, experimental and neurofunctional studies. *Cortex*, 45: 269–277, 2009.

Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002 Apr; 72(4): 491-497.

Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW, et al. Course of objective memory impairment in non-demented subjects attending a memory clinic and predictors of outcome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 363-372.

Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW, Jolles J. Diagnosis of preclinical Alzheimer's disease in a clinical setting. *Int Psychogeriatr*. 2001 Dec; 13(4): 411-423.

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., y Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 240–246.

Winblad B. Maintaining functional and behavioral abilities in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2001 Aug;15 Suppl 1:S34-40.

Wolf H, Grunwald M, Kruggel F, et al. Hippocampal volume discriminates between normal cognition: questionable and mild dementia in elderly. *Neurobiol Aging* 2001; 22. 177-186.

Wolf H, Jelic V, Gertz HJ, Nordberg A, Julin P, Wahlund LO. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol. Scand*. 2003; 107 (suppl. 179): 52-76.

Wolfe, N., Babikian, V.L., Linn, R.T., Knoefel, J.E., D'Esposito, M., & Albert, M.L. (1994). Are multiple cerebral infarcts synergistic? *Archives of Neurology*, 51, 211–215.