



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

IL RUOLO DELLA MEMORIA PROSPETTICA NELLE FASI PRE-CLINICHE E PRE-SINTOMATICHE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

Dottorato in Neuroscienze del Comportamento

Scuola di Dottorato in Neuroscienze

Curriculum: Neuropsicologia e Neuroscienze Cognitive

Dottoranda:

Claudia Fratangeli

Tutor:

Prof.ssa Cecilia Guariglia

N° matricola:

856417

A.A 2016/2017

INDICE

CAPITOLO 1- LA MEMORIA PROSPETTICA

1.1 Introduzione: cos'è la memoria prospettica

1.2 La memoria prospettica nell'invecchiamento normale e patologico

CAPITOLO 2- Lo studio: La Memoria Prospettica come marker precoce di declino cognitivo

2.1 Il campione

2.2 Procedura

2.3 Metodologia statistica

2.4 Risultati

2.5 Discussione

CAPITOLO 3- La Memoria prospettica nel Subjective Cognitive Impairment: uno studio di preliminare di follow-up

Introduzione

3.1 Il campione

3.2 Procedura

3.3 Metodologia statistica

3.4 Risultati

4.5 Discussione

CAPITOLO 4- Conclusioni

Bibliografia

CAPITOLO 1- LA MEMORIA PROSPETTICA

1.1 Che cos'è la Memoria Prospettica

La Memoria Prospettica (PM) viene considerata come “la capacità di ricordare di compiere un'azione precedentemente programmata, in un preciso momento temporale o a seguito di uno specifico evento mentre si è impegnati nello svolgimento di un'altra attività (Groot et al., 2002).

Il funzionamento della PM varia durante tutto l'arco di vita assumendo una distribuzione a U invertita, è possibile osservare infatti come in età infantile le performance di PM migliorino fino al raggiungimento dell'età adulta per poi iniziare un progressivo declino in vecchiaia (Kliegel et al. 2008; Maylor & Logie, 2010).

Il corretto funzionamento della PM è strettamente connesso alla possibilità di vivere una vita indipendente in quanto ci permette di svolgere molte attività quotidiane come ad esempio prendere i medicinali nel giusto momento, ricordarsi di comprare il latte quando sulla via di casa troviamo un supermercato o pagare una bolletta.

A tal proposito è importante osservare come tante persone che riferiscono di avere poca memoria in realtà intendono una scarsa Memoria Prospettica (Baddley, 1997) e come le difficoltà di PM siano ampiamente diffuse soprattutto nella popolazione geriatrica anche in chi non presenta declino cognitivo connesso con forme di demenza (Smith et al. 2000; Camp et al., 1996).

Prima di iniziare a parlare del funzionamento della PM è però importante osservare che a differenza di ogni altro compito di memoria, nei compiti di PM il richiamo dell'informazione non avviene a seguito di una esplicita richiesta da parte di qualcuno (Craick, 1986) (come accade ad esempio nei compiti di Memoria Episodica) ma deve essere prodotto autonomamente dal soggetto, in modo auto-iniziato (Tulving 1983, McDaniel et al. 2004).

A partire da tale osservazione diversi autori si sono interrogati su quali fossero i meccanismi alla base del funzionamento della PM.

Uno dei modelli maggiormente supportati in letteratura e che descrive più efficacemente i processi alla base del richiamo dell'azione in un compito PM è il Multiprocess Framework Model elaborato da McDaniel e Einstein (2000).

Tale modello nasce dall'integrazione di quelle che Einstein e McDaniel (2005) hanno definito rispettivamente la Teoria del *Monitoring* e quella del *Richiamo spontaneo (Spontaneous Retrieval Theory)* e prevede pertanto che il richiamo dell'intenzione possa dipendere da due tipi di processi, uno basato su meccanismi attentivi di tipo top-down e l'altro in cui entrano in gioco meccanismi spontaneo-associativi di tipo bottom-up.

La Teoria del "monitoring" si basa infatti sull'idea che il richiamo dell'intenzione avvenga attraverso l'uso di processi attentivi operati dal *Supervisory Attentional System (SAS, Shallice e Burgess, 1991)*.

Il SAS monitora l'ambiente fino alla comparsa del cue che dovrebbe innescare l'esecuzione dell'azione oggetto della nostra intenzione e, a quel punto, interrompe l'attività ongoing per spostare l'attenzione sull'azione oggetto della nostra intenzione (Smith e Bayen's, 2004).

Questi processi di controllo attenzionale sono quindi particolarmente legati agli aspetti esecutivi e si ritiene siano sotto il controllo delle zone fronto-parietali (Burgess et al., 2003; Cona et al., 2015).

La Teoria del Richiamo Spontaneo (*Spontaneous Retrieval Theory*) invece, è fondata sull'idea che in un compito di PM il richiamo dell'azione in coincidenza della comparsa del cue, dipenda da processi spontanei di tipo riflessivo-associativo che coinvolgono maggiormente le componenti di memoria (Einstein & McDaniel, 1996; Guynn et al. 2001; McDaniel et al., 2004).

Viene dunque ipotizzato che in fase di codifica si stabilisca una connessione tra il cue e l'azione da eseguire per cui il richiamo dell'intenzione avverrebbe in maniera spontanea alla comparsa del cue per effetto di un sistema automatico-associativo mediato dalle zone ippocampali e dai lobi mediali temporali (Moscovitch, 1994).

McDaniel e Einstein sostengono inoltre che l'uso di una o dell'altra strategia possa dipendere direttamente dal tipo di compito di PM e che la possibilità di alternare tali meccanismi spiegherebbe anche la capacità della PM di adattarsi a compiti molto differenti tra loro.

Tale modello è stato in seguito ripreso da Scullin e colleghi (2013) che lo hanno arricchito a partire dall'osservazione che molto spesso i compiti di PM nella vita quotidiana hanno intervalli di ritenzione molto più ampi di quelli di laboratorio che possono ricoprire archi temporali di giorni.

Sulla base di diversi studi da loro condotti, sono giunti all'elaborazione del Dynamic Multiprocess Framework (Scullin et al. 2013) concludendo che i processi di monitoring e di richiamo spontaneo possano essere utilizzati in maniera dinamica.

Gli autori ritengono pertanto che i processi di richiamo spontaneo siano quelli che si attivino in presenza di un intervallo di ritenzione molto ampio e/o di una ampia variabilità del contesto in cui deve avvenire l'azione oggetto della nostra intenzione, in quanto sono particolarmente utili nel rilevamento di cue di tipo ambientale e/o nell'individuazione del contesto all'interno del quale deve avvenire il compito di PM. Tali processi a seguito dell'individuazione del ambiente in cui eseguire l'azione inducono l'attivazione dei processi di monitoring che permettono la rilevazione del momento esatto in cui innescare l'inizio dell'azione da eseguire.

A partire da queste osservazioni è dunque possibile supporre come siano molte le funzioni cognitive che sottendono al corretto funzionamento della PM e tra queste quelle maggiormente citate in letteratura sono sicuramente la memoria episodica, le funzioni attentive, la working memory e le funzioni esecutive (Groot et al. 2002, Einstein & McDaniel, 1990).

A tal proposito è difatti ancora molto acceso il dibattito sulla possibilità di considerare la PM come una funzione a sé o se invece annoverarla come la risultante di diverse altre funzioni cognitive (Carlesimo et al. 2011).

Tale quesito apre inevitabilmente le porte alla discussione sulla misurazione e valutazione della PM ma, prima di affrontare questo tema è necessario individuare quali siano le fasi che definiscano un compito di PM e descrivere i tipi di compito più noti in letteratura.

Diversi autori si sono occupati di modellizzare le diverse fasi che caratterizzano un compito di PM (Hitch & Ferguson, 1991; Brandimonte et al. 1994; Bisiacchi et al. 1991, Ellis et al. 1996), tra i più completi

troviamo quello di Kliegel e colleghi (2002) e quello di Marsh e collaboratori (2003).

Il modello proposto da Kliegel e colleghi (2002) sintetizza il compito di PM in 4 fasi:

- 1) La Formazione dell'Intenzione; cioè il momento in cui l'azione da eseguire in futuro viene creata e codificata in memoria.
- 2) La Ritenzione dell'intenzione; rappresentato dall'intervallo di tempo durante il quale l'intenzione formata deve essere mantenuta in memoria durante lo svolgimento di un compito interferente (ad es. il lavoro che svolgiamo mentre aspettiamo che un collega si affacci alla nostra stanza per comunicargli una informazione)
- 3) L'inizio dell'intenzione; rappresentato dal momento in cui l'azione formata viene richiamata dalla memoria per essere messa in atto.
- 4) L'esecuzione dell'intenzione; costituito dal momento in cui l'azione recuperata dalla memoria viene eseguita.

Il modello di Marsh e colleghi (2003) è caratterizzato a sua volta da 4 componenti di processo necessarie per il completamento di un'intenzione: *detezione, verifica, richiamo della risposta e coordinazione*.

- ✓ La *detezione*, si riferisce all'iniziale riconoscimento di un cue collegato all'intenzione.
- ✓ La *verifica* assicura che tutti i criteri necessari per elicitare un'intenzione siano incontrati.

- ✓ Il *richiamo* della risposta supporta il recupero dalla memoria dell'azione che deve essere messa in atto.
- ✓ La *coordinazione*, cioè il meccanismo che permette di interrompere l'attività interferente e passare dunque all'esecuzione dell'attività che ci eravamo proposti di fare.

In accordo con tale modello per ogni fase sono state identificate delle risorse cognitive differenti rappresentate rispettivamente dal *planning* (pianificazione), lo *storage* (il mantenimento in memoria), le abilità di flessibilità cognitiva e l'inibizione frontale.

Caratteristica fondamentale di tale modello è che tutte queste fasi devono avvenire mentre il soggetto è intento in un'altra attività o compito interferente definito appunto compito ongoing.

È inoltre importante osservare come ogni compito di PM è caratterizzato necessariamente da due componenti: una retrograda e una anterograda o prospettica.

La componente retrograda costituisce il contenuto dell'azione (*what*) da eseguire nonché il ricordo del cue associativo alla comparsa del quale si deve eseguire l'azione e per questo motivo è particolarmente connessa con le abilità di memoria episodica (Groot et al. 2002; Karantzoulis et al. 2009).

La componente prospettica è invece rappresentata dal "quando" (*when*) eseguire un'azione e concerne tutti gli aspetti di programmazione e monitoraggio che sono strettamente dipendenti dalle funzioni esecutive, e dai meccanismi di controllo attentivo (Guynn, 2003; McDaniel et al. 2000).

Relativamente invece ai tipi di compiti di PM descritti in letteratura è possibile osservare come questi si distinguano principalmente in due tipi: i compiti Time-based (Time-Based Prospective Memory, TBPM) e compiti Event-based (Event-Based Prospective Memory, TBPM) (Einstein & McDaniel, 1996).

Vengono definiti compiti Time-based quelle azioni che devono essere eseguite in un preciso momento, ad una certa ora, come ad esempio ricordarsi di andare dal dentista alle 14.00.

Altri autori hanno proposto classificazioni aggiuntive dei compiti Time-based, che però non hanno trovato largo seguito in letteratura.

Tra queste troviamo quelle proposte da Ellis e colleghi (1988) che distinguono i compiti Time-based in “pulse intention”, definendo così quelle azioni che devono essere eseguite ad uno specifico orario (es. incontrarsi con un amico alle 12.00) e “step intention”, annoverando tra queste i compiti che hanno un intervallo temporale più ampio per essere completate (es. passare a ritirare i panni in lavanderia tra le 16.00 e le 18.00)

Vengono invece considerati compiti Event-based quei compiti che devono essere eseguiti all'accadere di uno specifico evento che viene definito cue, come ad esempio consegnare una lettera ad un collega quando compare sulla porta del nostro ufficio (Einstein & McDaniel, 1996; Costa et al. 2010).

A seguito della descrizione delle caratteristiche dei compiti di PM possiamo occuparci della valutazione della stessa e degli strumenti utilizzati in letteratura nella misurazione della PM.

È importante osservare come la maggior parte dei lavori utilizzino dei paradigmi di tipo sperimentale costruiti ad hoc per le esigenze dello studio (Costa et al. 2012).

Le procedure sperimentali descritte in letteratura sono piuttosto eterogenee sia relativamente al tipo di compito da eseguire a distanza di tempo, sia per le caratteristiche del compito ongoing proposto.

Uno dei primi paradigmi sperimentali, molto utilizzato in letteratura, è stato sicuramente il Dual Task Paradigm proposto da Einstein e McDaniel (1990).

Tale paradigma sperimentale prevede la presenza di un compito prospettico inserito all'interno di una attività ongoing, a seguito di un dato intervallo temporale, al partecipante viene proposto di ripetere l'attività ongoing senza però ricordare allo stesso quale fosse il compito prospettico. L'esecuzione o meno del compito prospettico costituisce pertanto una misura di funzionamento della PM (Einstein et al. 2005).

Nonostante l'ampio uso in letteratura questo paradigma si è mostrato spesso inadeguato ad una misurazione attendibile della PM, mostrando inoltre una bassa validità ecologica (Delprado et al. 2012).

Per questo motivo nell'ultimo decennio sono stati proposti paradigmi sperimentali più simili alle normali attività di PM che si svolgono durante la vita quotidiana e che prevedono dunque l'esecuzione di una specifica azione dopo un intervallo di tempo stabilito o all'accadere di un dato evento mentre il soggetto è impegnato in un altro compito (Costa et al. 2012).

È inoltre importante sottolineare che in diversi studi la valutazione della PM viene effettuata attraverso l'uso di questionari self-report che

richiedono al soggetto di valutare autonomamente le proprie performance di memoria. Tra questi gli strumenti maggiormente utilizzati sono: il Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ-Smith et al. 2000) che propone 16 item in grado di valutare sia le componenti prospettiche della memoria, sia quelle retrospettive; il Prospective Memory Questionnaire (PMQ-Hannon et al., 1995), composto da 52 item in grado di rilevare la frequenza e l'entità dei deficit di PM percepiti utilizzando anche la frequenza con cui si ha necessità di utilizzare degli strumenti di compensazione; il Comprehensive Assessment of Prospective Memory (CAPM-Roche et al., 2007) composto da 54 item finalizzati al rilevamento e alla quantificazione dei deficit di PM e alla valutazione del peso che questi possono avere nelle attività di vita quotidiana e il Memory Questionnaire (MemQ-Uttl, 2002) che propone 52 item che indagano il fallimento della componente prospettica e retrospettiva della PM.

Sebbene tali questionari abbiano mostrato una buona attendibilità statistica, diversi autori hanno messo in luce come invece possiedano una bassa validità e siano scarsamente correlati con misure oggettive di PM sia in contesto di laboratorio che in quello naturalistico, sia in popolazioni di soggetti anziani sani che in quelle di pazienti affetti da Mild Cognitive Impairment e demenza. (Uttl et al. 2011; Rönnlund et al. 2011).

Tali riscontri sottolineano l'importanza dell'utilizzo di strumenti affidabili che permettano una valutazione oggettiva e replicabile delle performance di PM ed enfatizzano la necessità di misurare la PM attraverso strumenti standardizzati.

A tal proposito, la necessità di avere misure di PM più affidabili e l'introduzione della valutazione della PM nella clinica neuropsicologica ha portato diversi autori alla creazione e standardizzazione di test specifici.

Il primo test in grado di fornire una misura standardizzata della PM è stato il Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) (Wilson & Baddeley, 1985). È importante ricordare che il RBMT è stato creato come test di memoria comportamentale nonostante questo, diversi autori hanno utilizzato i 3 item prospettici contenuti nella batteria, come misure di PM.

Per quanto riguarda invece l'assessment della PM attraverso misure standardizzate, al momento sono solo due i test che permettono tale valutazione: il Cambridge Prospective Memory Test (CAMPROMPT, Wilson et al. 2005) il Memory for Intention Screening Test (MIST, Raskin e Buckheit, 2004) di cui parleremo in seguito.

Il CAMPROMPT è un test che permette la valutazione della PM in un contesto di laboratorio e contrariamente al MIST, di cui parleremo in seguito, non contiene compiti da svolgere in contesto naturalistico cioè durante le attività di vita quotidiana. È costituito da 6 compiti, tre di tipo time-based e tre di tipo event-based e l'intero svolgimento ha una durata complessiva di 30 minuti.

Di recente sono inoltre state sviluppate nuove misure cliniche di PM come ad esempio il Virtual Week (Rendell & Craik, 2000), che attraverso una procedura computerizzata propone 8 item prospettici che variano per tipo di cue (time-based e event-based) e devono essere svolti una settimana "virtuale" e il Royal Prince Albert Prospective Memory Test (RPA- ProMem; Radford et al. 2011). Questo test che contiene item

prospettici a breve e lungo termine sia di tipo time-based che event-based permette, a differenza di molti altri, l'implementazione di strategie che facilitino il richiamo dell'informazione.

È importante in ultimo sottolineare che, tra i test di PM standardizzati, solo la RBMT possiede una taratura effettuata sulla popolazione italiana sebbene diversi autori stiano lavorando su una taratura italiana del MIST.

1.2 La Memoria Prospettica nell'invecchiamento normale e patologico

Il riscontro di difficoltà di PM è molto frequente nella popolazione geriatrica e caratterizza anche le persone che non sono affette da demenza (Smith et al. 2000; Camp et al. 1996; Tam & Schmitter-Edgecombe, 2013).

Diversi studi mostrano come le performance di PM sono strettamente collegate alla capacità di svolgere autonomamente le proprie attività quotidiane (Smits et al. 1997) e sono in grado di predire nella popolazione anziana il livello di compliance nelle terapie mediche (Woods et al. 2004) e nell'adesione alle cure (Kamat et al. 2014).

Inoltre, un importante studio condotto da Wood e colleghi (2015) ha messo in luce come riferire frequentemente di avere difficoltà di PM, associato ad un effettivo riscontro di deficit di PM misurati attraverso un test standardizzato (il Memory for Intention Screening Test), sia associato alla percezione di una bassa qualità di vita in soggetti anziani che presentano difficoltà nell'esecuzione di attività strumentali della vita quotidiana (IADL).

A tal proposito L'OMS, nella Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF) definisce l'invecchiamento sano come un processo che permette di preservare le abilità e le funzioni di vita quotidiana così da favorire un miglioramento della qualità della vita mentre si affrontano le sfide della vita adulta (Beard & Cassel, 2016) e sottolinea l'importanza di un modello bio-psico-sociale della salute che tenga conto degli aspetti legati alla persona, al suo ambiente con particolare riferimento alla partecipazione attiva ad

attività che favoriscano il benessere ed un'adeguata qualità di vita (Rotenberg Shpigelman et al. 2017).

A partire da tale riscontro, è facile intuire come il corretto funzionamento della PM in età adulta possa rappresentare un elemento fondamentale per il mantenimento dell'autonomia e quindi di una qualità di vita adeguata.

A tal proposito diversi lavori in letteratura mostrano come i deficit di PM siano rilevabili anche nelle primissime fasi di declino cognitivo (Huppert & Beardsall, 1993; Troyer & Murphy, 2007), e alcuni autori suggeriscono che i deficit di PM possano rappresentare un marker precoce di declino cognitivo (van der Berg et al. 2012).

La valutazione della PM potrebbe dunque costituire uno strumento prezioso per la diagnosi precoce di decadimento cognitivo e tale riscontro è supportato anche da altri lavori che mostrano come i test di PM abbiano una maggiore capacità nel discriminare soggetti con decadimento cognitivo (MCI o AD) da soggetti sani rispetto alle normali misure di memoria episodica solitamente utilizzate nell'assessment del declino cognitivo (Blanco-Campal et al. 2009; Jones et al. 2006).

Alla luce di questi riscontri, non stupisce come negli ultimi decenni l'interesse per lo studio della PM sia notevolmente cresciuto.

Nonostante ciò gli studi sul declino della PM nell'invecchiamento normale e patologico risultano piuttosto eterogenei e controversi e questo, come vedremo in seguito, soprattutto in riferimento alla grande variabilità di misure, campioni e metodologie di indagine utilizzati.

Per quanto riguarda lo studio del funzionamento della PM nell'invecchiamento normale, uno degli argomenti maggiormente

discussi in letteratura è relativo alla dissociazione tra compiti di PM condotti in laboratorio e quelli condotti in ambiente “naturalistico”.

È bene specificare che si definiscono “naturalistici” quei compiti di PM che sono inclusi nelle attività quotidiane del partecipante come ad esempio fare una telefonata ad un certo orario, o spedire una cartolina all’esaminatore mentre si definiscono compiti PM “di laboratorio” quelli che vengono eseguiti in un contesto che risulta ampiamente limitato nel tempo ma anche nel contesto e che permette anche una quantità di interferenze minori (come appunto il contesto di laboratorio).

A riguardo infatti, un dato molto supportato in letteratura mostra come soggetti anziani, che in laboratorio presentano performance di PM peggiori dei soggetti adulti giovani, abbiano invece risultati uguali o migliori di quest’ultimi in compiti time-based di PM condotti in contesto naturalistico (Devolder et al. 1990; Poon, 1985, Moscovitch, 1982).

Questo tipo di risultati, a cui è stato dato il nome di Paradosso della PM nell’invecchiamento normale (Age PM Paradox, Rendell & Craick, 2000), è stato confermato anche da una meta-analisi (Henry et al. 2004) condotta su 152 studi che prendeva in considerazione compiti time-based ed event-based condotti sia in laboratorio che in contesto naturalistico e che ha permesso agli autori di confermare gli effetti del contesto in cui è condotto il test sulla valutazione delle prestazioni a compiti di PM.

Gli autori hanno infatti messo in luce che mentre la condizione di laboratorio era associata ad un declino delle performance di PM nei soggetti anziani, quella naturalistica era correlata a performance uguali o migliori rispetto ai soggetti più giovani.

Tale riscontro si pone a dimostrazione che in un contesto naturalistico i soggetti anziani possano essere in grado di compensare il declino delle

performance di PM connesse con l'età al punto di eguagliare quelle dei soggetti più giovani.

Anche lo studio delle differenze tra compiti di PM time-based e quelli event-based nell'invecchiamento normale ha prodotto risultati interessanti sebbene in alcuni casi contraddittori.

A tal proposito i risultati degli studi condotti in laboratorio sembrano supportare l'ipotesi di un complessivo declino delle performance PM nei soggetti anziani, sia nei compiti time-based sia in quelli event-based sebbene alcuni studi abbiano rilevato performance di PM peggiori solo in compiti di tipo event-based (Bisiacchi et al. 2009; West et al., 2001; Maylor, 1996).

Altri lavori hanno invece messo in luce che soggetti anziani mostrano performance peggiori dei soggetti giovani solo in compiti di PM di tipo time-based mentre tale differenza scompare per compiti di tipo event-based (Bastin & Meulemans, 2002; Jäger et al., 2008; Vogels, et al., 2002; West et al., 2005).

Per quanto riguarda lo studio della PM nell'invecchiamento patologico pochi lavori si sono occupati dello studio della PM nei pazienti affetti da demenza (Huppert & Beardsall, 1993; Blanco-Campal et al. 2009, Farina et al. 2013; Martins & Damasceno, 2012).

Tale dato si pone sicuramente in accordo con l'evidenza che la valutazione della PM in popolazioni con elevati livelli di compromissione cognitiva e funzionale possa costituire un compito troppo complesso da eseguire.

I lavori che hanno indagato la PM in persone con demenza hanno infatti utilizzato campioni di pazienti affetti da Malattia di Alzheimer (AD) o anche altre forme di demenza (come ad esempio che la Demenza Fronto-

Temporale, FTD; Farina et al. 2013; Kamminga et al. 2014) con gradi di compromissione molto lievi.

Le evidenze sembrano mostrare che pazienti con demenza risultano avere performance peggiori rispetto ai controlli sia in compiti di PM condotti in laboratorio (Blanco-Campal et al. 2008; Farina et al. 2013; Martine e Damasceno, 2012), che in compiti PM di tipo naturalistico (Thompson et al. 2011).

Inoltre, in accordo con la letteratura in nostro possesso, è importante sottolineare come questi autori sono stati gli unici a confrontare performance di PM in pazienti AD con quelli MCI, concludendo che i pazienti con demenza mostrano deficit maggiori rispetto anche ai pazienti affetti da Mild Cognitive Impairment (MCI).

Per quanto riguarda il funzionamento della PM nelle fasi pre-cliniche della Malattia di Alzheimer e quindi nel Mild Cognitive Impairment (MCI), la letteratura propone un numero maggiore di studi che presentano però risultati piuttosto eterogenei.

A tal proposito è importante effettuare una piccola digressione per sottolineare che i soggetti MCI possono essere distinti in due grandi categorie sulla base dei deficit mostrati.

Possiamo dunque distinguere gli MCI amnesici (aMCI), caratterizzati dalla compromissione della Memoria (principalmente la memoria episodica) e/o di altri domini cognitivi e gli MCI non amnesici (naMCI) caratterizzati dalla compromissione di almeno un dominio cognitivo altro da quello mnesico (Petersen, 2004).

È un'evidenza condivisa in letteratura che la forma amnesica dell'MCI si ponga come uno stadio intermedio tra l'invecchiamento normale e quello patologico, costituito dalla Demenza di Alzheimer (Albert et al. 2011; Petersen et al. 2008).

Diversi lavori mostrano inoltre come i soggetti aMCI oltre ai caratteristici deficit di memoria episodica possano presentare anche deficit di tipo esecutivo (Brandt et al. 2009; Lee et al. 2016).

A partire da tale riscontro alcuni autori hanno messo in luce come la valutazione della PM in questo tipo di soggetti possa rivelarsi particolarmente utile sia in ambito clinico che di ricerca (Costa et al. 2011).

Gli studi sulla popolazione MCI presenti in letteratura hanno inoltre prodotto risultati molto eterogenei e contrastanti in quanto caratterizzati da differenti approcci metodologici, criteri di selezione dei pazienti, definizione del costrutto e tipo di strumento utilizzato per la valutazione della PM (Costa et al. 2012; Rabin et al. 2014).

Nonostante l'eterogeneità dei risultati a cui abbiamo accennato sopra, un dato replicato frequentemente in letteratura mostra come i soggetti aMCI abbiano performance di PM peggiori rispetto ai soggetti sani (HC) in tutte in compiti di laboratorio (Delprado et al. 2012; Zhou et al. 2012; Costa et al. 2012).

Per quanto riguarda invece i compiti di PM condotti in contesto naturalistico, alcune evidenze mostrano come gli aMCI mostrino performance uguali a quelle dei controlli (Thompson et al. 2011)

Contrariamente a tali dati, altri autori hanno messo in luce come anche in contesto quotidiano i soggetti aMCI mostrino performance peggiori dei controlli (Delprado et al. 2013).

Inoltre, diversi lavori hanno evidenziato come i pazienti aMCI, mostrino punteggi migliori in compiti di PM event-based rispetto a quelli time-based (Troyer & Murphy, 2007; Karantzoulis et al. 2009; Costa et al. 2010; Delprado et al. 2012) e, cosa molto interessante, che tale differenza tenda a scomparire con la progressiva conversione in AD (Troyer & Murphy, 2007; Thompson et al. 2010; Delprado et al. 2012).

La letteratura sui pazienti naMCI risulta invece molto limitata, sebbene i risultati prodotti pongano interrogativi molto interessanti.

Il dato maggiormente replicato vede un'assenza di differenze significative ai compiti di PM tra soggetti aMCI e naMCI (Schmitter-Edgecombe et al., 2009; Thompson et al., 2010).

Tale riscontro è particolarmente interessante in quanto mostrerebbe come anche in pazienti che per definizione non mostrano deficit di memoria, possano invece essere riscontrati disturbi di PM.

Tale riscontro è stato inoltre approfondito da Costa e colleghi (2010) che riportano come i soggetti MCI con deficit esecutivi (quindi di tipo non amnesico) presentino performance addirittura peggiori degli aMCI in compiti di PM.

Infine, un ambito di notevole interesse ma poco investigato è quello relativo allo studio della PM nel Subjective Cognitive Impairment (SCI).

La Compromissione Cognitiva Soggettiva (SCI- Subjective Cognitive Impairment) o SCD (Subjective Cognitive Decline), come viene definito da alcuni autori (Jessen et al. 2014) viene definita come la percezione soggettiva di deficit di memoria o di altre funzioni cognitive in assenza di deficit neuropsicologici oggettivabili (Jessen et al. 2014).

Sebbene difatti alcuni autori non supportino ancora l'ipotesi che l'SCI possa costituire una fase pre-sintomatica della Malattia di Alzheimer (Burmestein et al. 2016; Hollands et al. 2015; Buckley et al. 2013) diversi lavori di revisione della letteratura si sono schierati invece a supporto di tale dato.

Difatti sebbene nella loro meta-analisi Reid e Mac Lulich (2006) inizialmente avessero sostenuto che l'associazione tra declino cognitivo ed effettivo disturbo fosse presente solo negli studi con forti limiti metodologici, questi autori conclusero invece che negli studi longitudinale da loro esaminati il disturbo di memoria soggettivo alla baseline risultasse effettivamente predittivo della successiva conversione in MCI o demenza.

Crumley e colleghi (2014) invece, osservarono che tale correlazione era rilevata solo quando si era in presenza di specifici fattori come campioni di pazienti più anziani, di genere femminile, con un buon livello di istruzione e meno depressi e quando il declino soggettivo era misurato attraverso questionari piuttosto che interviste, dove si investigavano le capacità di memoria invece della percezione soggettiva e si prendevano in considerazione anche misure oggettive di memoria considerando anche la Memoria Prospettica (Crumley et al. 2014; Burmester et al. 2016).

Un dato interessante emerge dalla meta-analisi di Mitchell e colleghi (2014) condotta su studi longitudinali.

In questo lavoro gli autori hanno riscontrato infatti che il tasso di conversione in demenza di coloro che alla baseline presentavano un disturbo di memoria soggettivo era doppio rispetto a coloro che non lo lamentavano e che i soggetti con SCI avevano anche maggiore probabilità

di convertire in MCI, concludendo che l'SCI era considerabile un fattore prognostico di conversione in demenza (Mitchel et al. 2014).

Infine, in una recente meta-analisi condotta su studi longitudinale da Mendoza e colleghi (2016), gli autori hanno messo in luce che i soggetti che lamentano un disturbo cognitivo soggettivo alla baseline avevano una probabilità da 1,5 a 3 volte maggiore di sviluppare demenza nelle valutazioni di follow-up, rispetto a coloro che non lamentavano questo tipo di deficit.

Gli studi sul funzionamento della PM negli SCI, sebbene come già detto di numero piuttosto limitato, sembrano comunque riportare risultati interessanti.

A tal proposito Rabin e colleghi in uno studio del 2014 mostrano come i soggetti SCI producano performance ai compiti PM decisamente migliori dei soggetti MCI (sia di tipo amnesico che non) e uguali a quelle degli HC in un compito di laboratorio.

Tale dato viene però invertito in prove di PM di tipo naturalistico dove i soggetti SCI riportano punteggi significativamente peggiori dei controlli. Tale dato è stato inoltre replicato da Lee e collaboratori (2016) mostrando come sebbene i soggetti SCI riescano ad avere performance assimilabili ai soggetti sani in condizioni di laboratorio, tale risultato non viene mantenuto in un compito di PM più ecologico.

Tali dati hanno portato gli autori a formulare l'ipotesi che i soggetti SCI riescano a compensare le loro difficoltà in condizioni in cui c'è un'alta aspettativa sulle performance di PM (cioè in una condizione di laboratorio) ma che in condizioni in cui i cue sono inseriti in un contesto di vita quotidiana o laddove tra la formazione dell'intenzione e il successivo richiamo intercorra un arco di tempo più ampio di quello

valutabile in laboratorio o compiti ongoing a maggior carico attentivo, i soggetti con una più marcata sintomatologia SCI abbiano effettivamente prestazioni peggiori degli HC in compiti di PM.

Tali riscontri inoltre rafforzano l'ipotesi che i deficit di PM possano rappresentare un indice precoce di declino cognitivo e che la loro valutazione sia fondamentale nella rilevazione precoce di difficoltà cognitive nella popolazione anziana.

Partendo da tali osservazioni, abbiamo dunque deciso di indagare il funzionamento della PM nell'invecchiamento normale e patologico utilizzando uno strumento standardizzato, il Memory for Intention Screening Test, MIST (Raskin e Buckheit, 2004), che fornisca punteggi differenti sia per la condizione di laboratorio (valutando compiti sia di tipo time-based che event-based) sia per quella ecologica (attraverso un item da eseguire a 24 ore dalla conclusione del test).

A partire dunque da quanto descritto in letteratura sul ruolo della PM nell'invecchiamento normale e patologico il presente studio di pone come obiettivi:

- (a) valutare l'efficacia di una misura di PM nel discriminare diversi livelli di compromissione, indagando se tra soggetti sani, SCI, MCI e AD esistano differenze rilevanti nelle performance di PM;
- (b) indagare i correlati neuropsicologici della PM, valutando per ogni singola categoria di pazienti quali siano le funzioni cognitive che sottendono in misura maggiore al corretto funzionamento della PM;
- (c) valutare se la PM possa rappresentare un marker precoce di declino cognitivo nei soggetti SCI.

CAPITOLO 2

La Memoria Prospettica come marker precoce di declino cognitivo

2.1 Il Campione

Abbiamo reclutato 135 pazienti continuativi afferenti all'Unità Valutativa Alzheimer della Fondazione Santa Lucia di Roma. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica di base, ad una Risonanza Magnetica e a visita con il medico specialista in psichiatria per la definizione della diagnosi e per la valutazione clinica di possibili deficit cognitivi secondari a patologie fisiche quali diabete scompensato, problemi cardiaci o carenza di vitamina 12 o folati. A seguito della dichiarazione di idoneità allo studio da parte di un medico non informato sugli scopi del lavoro in questione, i pazienti sono stati inclusi consecutivamente nello studio e sono stati sottoposti ad una ulteriore valutazione neuropsicologica a valutazione della Memoria Prospettica.

Di questi, 16 pazienti sono risultati affetti da Malattia di Alzheimer, in accordo con i criteri del NINCS-ARDRA; 54 pazienti sono stati diagnosticati come MCI (di cui 49 amnesici e 15 non amnesici) in accordo con i criteri di Petersen e colleghi 2004 e i restanti pazienti che lamentavano disturbi cognitivi non riscontrabili ai test neuropsicologici sono stati classificati come SCI (n=55).

In assenza di un “gold standard” per la valutazione degli SCI ci siamo riferiti per la definizione del costrutto ai criteri proposti da Jessen e colleghi (2014) per la definizione dell’SCI nella ricerca.

Sono stati inoltre reclutati 46 soggetti di controllo, selezionati tra i familiari, care-giver e conoscenti di pazienti afferenti all’Ambulatorio. Ad ogni soggetto è stato corrisposto un rimborso spese ed è stato sottoposto allo stesso iter diagnostico proposto ai pazienti.

I criteri di inclusione erano: (a) un’età uguale o maggiore di 50 anni; (b) istruzione scolastica di almeno 5 anni e (c) la capacità di parlare, comprendere, leggere e scrivere adeguatamente l’italiano (d) il riscontro di difficoltà cognitive da parte del paziente stesso o di un familiare (per i soggetti SCI, tale riscontro doveva essere riferito dal paziente stesso); (e) un punteggio al MMSE > 20 (al fine di reclutare pazienti AD con deterioramento molto lieve ed in grado di portare a termine un compito di PM).

Come criteri di esclusione abbiamo invece annoverato: (a) la presenza di disturbi neurologici o psichiatrici o la presenza di malattie che potessero influire sul funzionamento cognitivo; (b) l’aver ricevuto una diagnosi di carcinoma negli ultimi 5 anni; (c) l’assunzione di farmaci o sostanze che potessero influire sul funzionamento cognitivo.

2.2 Procedura

Valutazione Neuropsicologica, Comportamentale e Funzionale

Ogni soggetto è stato sottoposto ad una valutazione neuropsicologica approfondita condotta da uno psicologo esperto in valutazione neuropsicologica.

Per la valutazione del livello di funzionamento cognitivo globale è stato somministrato il MMSE (Folstein, 1975); per la valutazione delle singole funzioni cognitive è stata invece somministrata la Mental Deterioration Battery (MDB, Carlesimo et al. 1996) che comprende nello specifico: il Test di Apprendimento Verbale delle 15 parole di Rey come misura di Memoria Episodica a breve e lungo termine, il test delle Matrici Progressive di Raven (PM) per la valutazione del livello di ragionamento logico, il Test delle Fluenze Fonologiche (Phonological Verbal Fluency, PVF) e il test di Fluenza Semantica per l'assessment del linguaggio e per la valutazione delle funzioni esecutive il, Il test Di Copia Disegni (CD) e Copia disegni con elementi di Programmazione (CDP) per la valutazione della prassia semplice e delle funzioni esecutive di programmazione. Per la valutazione di ulteriori domini cognitivi sono inoltre stati somministrati: il test di Fluenza Semantica, per la valutazione delle funzioni esecutive e di linguaggio; il Test della Figura Complessa di Rey-Osterrieth (Rey-Osterreith Complex Figure Test, ROCFT), nella prova di richiamo immediato e differito per l'assessment della prassia costruttiva e della memoria visuo-spaziale, Lo Stroop Color Word Test, per la valutazione delle capacità attentive, la velocità di elaborazione dell'informazione e le abilità di resistenza all'interferenza e il Modified Wisconsin Card Sorting Test (M-WCST) per il rilevamento della abilità di formazione dei concetti e quelle di set-shifting.

Per quanto riguarda la Valutazione dei Disturbi del Comportamento è stato utilizzato il Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al.1994), un'intervista semi-strutturata che permette il rilevamento della frequenza e dell'intensità dei disturbi neuropsichiatrici.

Infine, per la valutazione della compromissione funzionale sono stati utilizzate le scale ADL (Activities of Daily living) (Katz, 1963) e IADL (instrumental activities of daily living) (Lawton et al., 1969) che permettono di valutare il grado di autonomia del paziente nello svolgere attività di vita quotidiana, come ad esempio prendere i medicinali autonomamente, mantenere la casa pulita, utilizzare il denaro etc.).

Valutazione della Memoria Prospettica

Tutti i partecipanti sono inoltre stati sottoposti alla valutazione della Memoria Prospettica attraverso l'uso di un test standardizzato: Il *Memory for Intention Screening Test* (MIST- Sarah A. Raskin e Carol Buckheit, Copyright 1998, 2008 della PAR, Inc.).

Il MIST è stato concepito come una breve versione clinica di un test più lungo, l'*Assessment of Intentional Memory* (AIM) con l'intenzione di includerlo in una batteria standard per la valutazione e la riabilitazione neuropsicologica ed ha una durata di circa 30 minuti.

Tale test è stato sviluppato dalle autrici a partire dal modello di funzionamento della PM elaborato da Carey et al. (2006).

Secondo questi autori la memoria prospettica può essere suddivisa in 4 fasi:

Fase 1- Formazione dell'intenzione, in cui avviene la creazione e la codifica dell'azione da svolgere in futuro.

Fase 2 – Mantenimento dell'intenzione, dove il proposito così formulato viene mantenuto in memoria mentre si porta avanti un compito interferente (compito ongoing).

Fase 3 – Riconoscimento auto-iniziato e recupero dell'intenzione, caratterizzato dal momento in cui il soggetto deve riconoscere il cue (accadimento o momento) in cui deve iniziare la realizzazione dell'intenzione.

Fase 4- Esecuzione dell'intenzione, costituita dalla messa in atto dell'intenzione stessa ed è una fase che coinvolge anche aspetti metacognitivi di valutazione dell'*outcome*.

Il test comprende 8 item prospettici, 4 compiti di tipo time-based e 4 di tipo event-based, che il soggetto deve tenere a mente ed eseguire

mentre è impegnato nello svolgimento di un compito ongoing costituito dalla ricerca di parole in un cruci-puzzle.

Il test include inoltre un item semi-naturalistico da eseguire 24 ore dopo la conclusione del test in laboratorio e che consiste nell'effettuare una chiamata allo sperimentatore per comunicare il numero di ore di sonno che il soggetto ha dormito nella notte successiva all'esperimento.

Lo scoring del MIST prevede l'elaborazione di un punteggio totale (con valore compreso tra 0 e 48), inteso come misura complessiva di PM ma anche la formulazione di punteggi parziali che permettono la valutazione e il confronto tra i vari item del test sulla base di specifiche variabili.

È infatti possibile calcolare punteggi parziali dei singoli item distinguendoli sulla base del *tipo di cue*, *il tipo di risposta* e *la lunghezza dell'intervallo*.

Per quanto riguarda il *tipo di cue*, il MIST permette la formulazione di due punteggi parziali sia per i compiti time-based, sia per i compiti event-based.

Relativamente invece alla formulazione di punteggi parziali sulla base del *tipo di risposta* che viene richiesto al partecipante il MIST prevede la formulazione di un punteggio per le *risposte verbali* (ad es. "dire allo sperimentatore di fare una pausa") e per le *risposte agite* (ad es. "quando le darò la penna rossa scriva il suo nome su questo foglio").

Infine, è possibile calcolare punteggi parziali sulla base della lunghezza dell'intervallo che intercorre tra la formulazione di una intenzione e la successiva esecuzione. A tal proposito, il MIST propone due intervalli temporali "compiti a 2 minuti" che racchiude tutti i compiti, sia time-based che event-based che devono essere eseguiti a distanza di 2 minuti

dalla richiesta del valutatore e “compiti a 15 minuti” che devono invece essere eseguiti 15 minuti dopo la formazione dell'intenzione.

Infine a conclusione del test, il MIST propone la somministrazione di un questionario di “richiamo retrospettivo” in cui sono presentate delle domande a risposta multipla relative al contenuto di ognuno degli 8 item presenti nel MIST a cui il soggetto può rispondere scegliendo tra 3 possibili soluzioni proposte dallo sperimentatore (ad esempio, “c'era un punto durante il test in cui doveva: A) Chiedermi di fare una pausa; B) chiedermi a che ora chiude questo ufficio; C) chiedermi la sua cartella clinica”).

Inoltre, partendo dagli studi di Cockburn & Smith (1994), Raskin et al. (2009) hanno osservato che il fallimento di un compito di memoria prospettica può dipendere principalmente da alcuni tipi di errori ed a tal proposito nel MIST ne hanno isolati 7, considerati i più frequenti:

1. PM- Fallimento della Memoria prospettica – quando non viene fornita alcun tipo di risposta.
2. TS (Task Substitution) - Sostituzione del compito- quando vi è la sostituzione di un'azione con un compito verbale, la sostituzione di un compito verbale con un'azione, oppure viene effettuato un compito precedente in altri momenti del test, o si produce una nuova risposta (intrusione).
3. LC (Loss of Content) - Perdita del contenuto – quando vi è appunto, la perdita del solo contenuto di un determinato compito (es. “credo di dover fare qualcosa, ma non ricordo cosa”).
4. PLO (Place LOsing) - Perdita della Funzione: omissione – quando effettua solo parte del compito, oppure inizia parte del compito ma

si distrae prima che questo sia portato a termine (Non completa mai il compito).

5. PLR (Place LOsing Repetition) - Perdita della Funzione: ripetizione - quando ripete il compito che c'era immediatamente prima, e non lo effettua allo stimolo nuovo.
6. LT (Loss of Time) - Perdita del tempo- quando effettua il compito al tempo sbagliato.
7. R (Random)- risposta casuale- quando viene fornita una risposta casuale o ad un tempo casuale.

Il MIST prevede il calcolo di tali punteggi sia in forma di punteggio grezzo, relativo al numero di occorrenze in cui un dato errore si presenta sia in forma percentuale. Il punteggio percentuale è stato sviluppato per aiutare il clinico nell'individuazione del numero di errori maggiormente commessi dal soggetto, per le finalità del nostro studio sono invece stati utilizzati punteggi grezzi.

2.3 Metodologia Statistica

Le analisi sono state condotte utilizzando il programma il programma IBM SPSS Statistics 24 per Windows.

Avendo reclutato il campione di pazienti in maniera consecutiva abbiamo ritenuto opportuno valutare le possibili differenze di età e scolarità all'interno dei soggetti conducendo una ANOVA one-way con livello di significatività al 5% (α value= 0.05) per rilevare le differenze tra i gruppi. Riscontrando che non tutti i gruppi risultavano omogenei in termini di età e scolarità abbiamo provveduto a replicare le analisi escludendo il gruppo che presentava l'età maggiore, il gruppo AD al fine di dare ulteriore rigore statistico al presente lavoro ed ottenendo risultati assimilabili ai precedenti.

Al fine di controllare gli effetti di età e scolarità, che sono spesso descritti in letteratura come fattori che possono influenzare le performance di PM, abbiamo condotto una ANOVA per valutare le differenze tra i gruppi nel punteggio totale al MIST (MIST TOT) ponendo a covariata l'età e, in una seconda analisi, la scolarità.

Partendo dall'osservazione che l'età e la scolarità non producono effetti significativi sulle performance al MIST abbiamo dunque eseguito una serie confronti utilizzando una ANOVA one-way tra i gruppi per valutare possibili differenze significative nelle medie dei punteggi alle diverse componenti dei compiti MIST e procedendo in seguito ad eseguire dei confronti post-hoc, utilizzando i confronti LSD per rilevare la direzione dell'effetto.

In tal modo abbiamo provveduto dunque ad individuare possibili differenze inter-gruppo nei punteggi dei compiti time-based vs event-based, nei compiti con risposte verbali vs risposte agite e nei compiti con

la presentazione del cue a 2 minuti vs cue presentati a distanza di 15 minuti, nonché nel compito semi-naturalistico a 24 h.

Abbiamo inoltre effettuato una ANOVA one-way per riscontrare eventuali differenze significative all'interno dei gruppi per alcuni tipi di errori valutati dal MIST (non sono stati infatti effettuati errori di tipo R, PLR, PLO) e successivamente abbiamo eseguito dei confronti post-hoc mediante i confronti LSD per rilevare quale di questi gruppi differisse significativamente dall'altro in queste variabili.

Come detto in precedenza il secondo obiettivo del nostro studio era quello di indagare il funzionamento della PM per ogni singolo gruppo di pazienti. A tal proposito abbiamo dunque deciso di eseguire, in via esplorativa, delle analisi di correlazione bivariata utilizzando l'indice di Correlazione di Pearson per individuare quale fossero i domini cognitivi maggiormente coinvolti nel funzionamento globale della PM.

A seguito di questa operazione abbiamo dunque proceduto ad eseguire delle analisi di Regressione Lineare Stepwise a ritroso per valutare quali delle funzioni cognitive così selezionate fossero particolarmente rilevanti nel predire le performance di PM. Tale operazione è risultata particolarmente importante in quanto ci ha permesso di valutare quali funzioni sottendessero maggiormente al funzionamento della PM nei diversi gruppi di pazienti.

Infine, sulla base dei riscontri presenti in letteratura relativi all'associazione tra misure di PM e grado di autonomia della vita quotidiana (Wood et al. 2015) abbiamo provveduto, a scopo esplorativo, ad eseguire delle analisi di correlazione tra il punteggio totale al MIST e le scale funzionali.

2.3 Risultati

Analisi sul Campione

L'ANOVA condotta sul fattore "Età" all'interno dei gruppi rivela risultati significativi ($F(4, 176) = 22,762$; $p\text{-value} < 0.0001$) per tale variabile indicando una non omogeneità del campione sotto il profilo dell'età.

L'analisi dei confronti post-hoc rivela differenze significative tra AD e HC ($M=14,310$; $SD=2,154$), tra AD e naMCI ($M=7,108$; $SD=2,667$) e tra AD e SCI ($M.=11,411$; $SD= 2,108$).

Gli AD difatti risultano significativamente più anziani di tutti gli altri gruppi (Media dell'età=77,375) ad esclusione degli aMCI. Tale dato risulta comunque coerente con il fatto che, considerando il decadimento cognitivo come un continuum dal disturbo soggettivo in poi è facile osservare come lo stato di patologia si manifesti in soggetti più anziani. Ulteriori confronti mostrano differenze significative tra HC e aMCI ($M=-11,894$; $SD= 1,523$) ma anche tra HC e naMCI ($M=-7,201$; $SD= 2,206$) che mettono in luce come i soggetti HC siano più giovani dei soggetti MCI. Inoltre, abbiamo riscontrato delle differenze al limite della significatività tra aMCI e naMCI, che mostrano come i naMCI abbiano un'età di poco inferiore a quella degli aMCI ($M.= -4,693$; $SD= 2,190$).

Sono inoltre state riscontrate differenze significative tra aMCI e SCI ($M= 8,996$; $SD= 1,458$) e tra naMCI e SCI ($M=4,303$; $SD=2,162$).

È importante comunque osservare come tra HC e SCI non esistano invece differenze di età.

Differenze significative sono state rilevate anche per la variabile "Scolarità" ($F(4, 176) =17,530$; $p\text{-value} < ,0001$).

A tal proposito si rivelano però differenze significative tra AD e HC (M= -4,255, SD=1,063) e tra AD e SCI (M= -4,161; SD= 1,040).

Abbiamo rilevato inoltre differenze significative nel livello di scolarità tra agli HC e AD (M= 4,255, SD=1,063), tra HC e aMCI (M= 4,926; SD= ,752) e tra HC e naMCI (M= 3,930; SD=1,089).

Infine, sono state riscontrate differenze significative tra SCI e AD (M= 4,161; SD=1,040) e tra SCI e aMCI (M= 4,832; SD= ,719) e tra SCI e naMCI (M= 3,836; SD=1,066).

Sebbene le differenze tra età e scolarità possono costituire un limite di questo studio è bene comunque ricordare che tale campione è stato reclutato in maniera consecutiva sulla base degli accessi registrati in un centro per disturbi della Memoria e come tale risulta particolarmente rappresentativo della popolazione che lamenta difficoltà di questo tipo.

Inoltre è comunque importante accennare che la valutazione delle performance di PM maggiormente significative ai fini di questo studio osservare saranno quelle relative al confronto tra soggetti HC vs SCI e tra pazienti AD vs aMCI e che in tali gruppi non emergono differenze rilevanti di età e scolarità.

DIAGNOSI	N	ETA'		SCOLARITA'		SESSO	
		MEDIA	DS	MEDIA	DS	UOMINI	DONNE
AD	16	77,38	4,815	9,88	4,288	6	10
a MCI	49	74,96	5,22	9,2	3,617	24	25
naMCI	15	70,27	8,207	10,2	4,057	3	12
HC	46	63,07	7,523	14,13	3,649	20	26
SCI	55	65,96	9,175	14,04	3,405	23	32
TOTALE	181	69,03	9,038	12,07	4,281	76	105

Tabella 1- Dati demografici dei diversi gruppi

DIAGNOSI	N	ADL			IADL		
		MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value
AD	16	10,31	2,469	0,0000	15,38	4,288	0,0000
aMCI	49	6,78	1,517	0,0010	8,33	2,989	0,0010
naMCI	15	6,33	1,047	0,3210	8,33	2,16	0,0260
SCI	55	6,07	0,325	0,7470	6,96	1,44	0,6680
HC	46	6	0	////	6,76	1,493	////
Totale	181	6,64	1,629		8,14	3,321	

Tabella 2- Dati Scale Funzionali e differenza con HC

Test Neuropsicologici e Differenze con HC																
DIAGNOSI	N	MMSE			P- REY IMM.			P-REY DIFF			BREVE RACC RICHIAMO IMM			BREVE RACC RICHIAMO DIFF.		
		MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value
AD	16	24,25	1,653	0,0000	22,38	6,344	0,0000	1,44	1,965	0,0000	2,000	2,027	0,0000	3,85	9,608	0,0000
aMCI	49	27,45	1,555	0,0000	28,51	7,38	0,0000	4,18	2,455	0,0000	3,833	1,504	0,0000	3,174	22,163	0,0000
naMCI	15	28,33	1,839	0,0010	37,53	6,069	0,0010	8,2	2,178	0,0020	5,427	1,999	0,3110	4,993	21,688	0,1240
SCI	55	29,39	0,834	0,5290	45,37	7,602	0,966	9,96	2,591	0,3330	6,240	1,901	0,4410	6,038	16,774	0,5570
HC	46	29,54	0,657	////	45,43	8,245	////	10,43	2,4	////	5,963	1,701	////	5,824	15,478	////
Totale	181	28,36	1,968		38,1	11,495		7,61	4,015		5,160	2,200		4,731	24,730	
DIAGNOSI	N	PM 36 RAVEN			COPIA FIGURA REY-OST			RICHIAMO .DIFF FIG REY-OST			COPIA DISEGNI			COPIA DISEGNI CON EL. PROGRAM.		
		MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value
AD	16	23,94	3,872	0,0000	22,438	9,5357	0,0000	3,5	3,8341	0,0000	8,44	1,459	0,0000	59,25	5,882	0,0000
aMCI	49	24,94	4,479	0,0000	26,357	6,1517	0,0000	8,663	4,6316	0,0000	8,88	1,817	0,0000	61,4	6,841	0,0000
naMCI	15	25,53	4,612	0,0000	26,567	3,8446	0,0000	12,733	2,5695	0,0000	9,33	1,047	0,0000	65,2	4,784	0,049
SCI	55	31,83	3,874	0,8110	33,111	2,1884	0,8150	19,444	6,1065	0,273	10,7	1,16	0,102	67,5	2,035	0,685
HC	46	32,02	3,007	////	32,891	2,1315	////	20,596	5,6801	////	11,15	1,032	////	67,87	2,638	////
Totale	181	28,78	5,249		29,722	6,0173		14,827	7,992		10,01	1,703		65,03	5,529	
DIAGNOSI	N	STROOP INTERFERENZA TEMPO			STROOP INTERFERENZA ERRORI			BARRAGE TEST TEMPO			BARRAGE TEST VERE			BARRAGE TEST FALSE		
		MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value
AD	16	90,33	60,209	0,000	2,87	6,278	0,0000	110,63	49,703	0,0000	10,44	2,581	0,025	1,38	1,746	0,0000
aMCI	49	53,62	19,136	0,007	0,77	1,026	0,0930	48,39	14,157	0,0000	11,61	1,757	0,287	0,02	0,147	0,001
naMCI	15	50,80	12,451	0,007	0,73	1,223	0,2640	74,28	28,155	0,019	11,21	1,91	0,059	0,72	1,297	0,044
SCI	55	34,44	8,422	0,847	0,26	0,62	0,6590	65,47	24,151	0,815	10,6	1,92	0,406	0,6	1,121	0,453
HC	46	33,63	7,166	////	0,09	0,354	////	49,54	14,773	////	11,91	1,336	////	0,17	0,575	////
Totale	181	45,45	26,391		0,61	2,056		62,61	30,459		11,4	1,833		0,42	1,034	
DIAGNOSI	N	FLUENZA FONOLOGICA			FLUENZA SEMANTICA			WCST SEMP. CATEGORIE			WCST SEMP. ERRORI PERSEVERATIVI			WCST SEMP. ERRORI NON PERSEVERATIVI		
		MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value	MEDIA	DS	DIFF. CON HC p-value
AD	16	22,94	8,94	0,0000	13,94	4,568	0,0000	3,75	1,545	0,0000	8,58	4,582	0,0000	6,25	3,166	0,0000
aMCI	49	27,63	9,022	0,0000	14,47	3,143	0,0000	5,98	0,147	0,0000	0,33	0,701	0,0000	0,59	1,222	0,0000
naMCI	15	27,6	9,775	0,0000	18,73	5,351	0,004	5,28	1,223	0,4310	3,41	4,41	0,2410	3,65	2,635	0,0060
SCI	55	44,02	11,523	0,1490	23,54	6,298	0,723	5,8	0,414	0,8870	1,27	2,12	0,9560	2,2	1,74	0,4680
HC	46	40,93	11,737	////	23,17	5,251	////	6	0	////	0,3	0,633	////	0,87	1,388	////
Totale	181	35,53	13,255		19,68	6,578		5,63	0,959		1,79	3,503		2,02	2,572	

Tabella 3- Dati Neuropsicologici e differenze con HC

Il MIST e le sue componenti

Partendo dall'osservazione che i gruppi del nostro campione non risultano totalmente omogenei tra di loro per età e scolarità e dal riscontro che queste variabili potrebbero influire sulle performance di PM, abbiamo deciso di controllare gli effetti di tali variabili per escludere il rischio di inficiare i risultati così ottenuti.

Le analisi effettuate mostrano una differenza significativa all'interno dei gruppi per il punteggio totale al MIST ($F(4, 171) = 3,124$; $p\text{-value} = ,0164$); tale differenza risulta inoltre significativa al netto di età e scolarità in quanto non si rilevano effetti di interazione significativi tra queste due variabili ($DIAG * ETA'$ $F\text{-Value} = 2,264$; $p\text{-value} = ,0643$ e $DIAG * SCOL$ $F(4, 171) = 1,696$; $p\text{-value} = ,1530$).

I confronti post-hoc mostrano inoltre come il punteggio totale al MIST sia in grado di discriminare non solo tra AD e HC ($M = -27,082$; $SD = 2,480$) e AD e SCI ($M = -25,043$; $SD = 2,427$) ma anche tra AD e aMCI ($M = -13,584$; $SD = 2,461$) e tra AD e naMCI ($M = -16,425$; $SD = 3,071$).

I pazienti AD mostrano dunque performance significativamente peggiori di tutti gli altri gruppi. Tale dato supporta le evidenze che mostrano differenze significative tra AD e controlli (Blanco-Campal et al. 2008, Farina et al. 2013; Martine e Damasceno, 2012) ma amplia anche ad un contesto di laboratorio i risultati di Thompson e colleghi (2011) che avevano riscontrato negli AD performance peggiori degli MCI in un compito naturalistico.

Il punteggio totale al MIST è inoltre in grado di rilevare differenze significative tra performance di soggetti HC e aMCI ($M = 13,497$; $SD = 1,754$) e anche tra HC e naMCI ($M = 10,657$; $DS = 2,541$).

I soggetti aMCI presentano dunque performance peggiori al MIST rispetto ai controlli confermando quanto riportato in letteratura (Karantzoulis et al. 2009; Costa et al. 2010; Delprado 2012); tale differenza è rilevabile anche per soggetti naMCI, come riscontrato anche da Costa e colleghi (2010) che presentano comunque performance peggiori dei controlli in prove di PM ($M=-8,618$; $SD= 2,48$).

È inoltre interessante osservare che non emergono differenze significative nelle prestazioni al MIST tra soggetti aMCI e naMCI.

Questo risultato contraddice quanto proposto di Costa e colleghi (2010) che hanno rilevato performance peggiori dei soggetti naMCI rispetto alla controparte amnesica ma ci porta anche ad interrogarci sulla possibilità di rilevare deficit di PM anche in soggetti che per definizione non ne hanno.

I risultati rivelano inoltre differenze significative nelle medie del punteggio totale al MIST tra aMCI e SCI ($M= -11,459$, $SD=1,679$) e persino tra naMCI e SCI ($M= -8,168$; $SD= 2,489$), mostrando come entrambi i gruppi di MCI abbiano performance peggiori degli SCI in compiti di PM. In accordo con i dati in nostro possesso, non esistono altri studi che indaghino differenze tra queste due popolazioni, i nostri dati si pongono quindi come il punto di inizio per future indagini sul funzionamento della PM in questi due tipi di pazienti.

Infine i risultati ottenuti mostrano un'assenza di differenze significative tra HC e SCI.

Sebbene questi risultati risultino coerenti con quelli proposti in letteratura per compiti di laboratorio (Chi et al. 2004; Lee et al. 2017)

è bene comunque osservare che i soggetti SCI mostrano comunque una media inferiore a quella degli HC nei punteggi totali al MIST (M MIST TOT SCI=34,418; M MIST TOT HC= 36,457).

Questo riscontro ci porta comunque ad ipotizzare che la PM possa costituire una misura importante per la rilevazione di deficit molto lievi e pone la necessità di approfondire tali risultati utilizzando campioni più ampi.

I risultati illustrati finora, come già detto, sono relativi ad una misura globale di PM. Abbiamo pertanto replicato le analisi sui punteggi parziali che permettono di rilevare le performance di PM dei singoli gruppi ai diversi tipi di compito contenuti nel MIST.

L'ANOVA condotta sulle medie punteggi ai diversi tipi di compito ha mostrato differenze significative sia per i compiti time-based ($F(4, 176) = 41,277$; $p=.000$) sia per i compiti event-based ($F(4, 176) = 19,307$; $p=.000$).

L'analisi dei confronti LSD ha rivelato inoltre un pattern di differenze molto simile a quello mostrato dal punteggio complessivo.

L'analisi dei confronti post hoc condotta sul campione di soggetti AD mette in luce come questo tipo di pazienti mostri prestazioni significativamente peggiori dei soggetti HC sia nei compiti time-based ($M = -4,902$; $SD = ,468$) sia nei compiti event-based ($M = -4,125$; $SD = ,544$), confermando quanto riscontrato per il punteggio globale al MIST.

Gli AD mostrano punteggi peggiori dei soggetti aMCI sia in compiti di tipo time-based ($M = -2,270$; $SD = ,464$); sia nei compiti event-based ($M = -2,258$; $SD = ,539$).

Si rilevano inoltre performance peggiori dei pazienti AD rispetto ai naMCI sia per compiti time-based ($M = -3,383$; $SD = ,579$) sia per compiti event-

based ($M = -2,092$; $SD = ,673$), che ci permettono di replicare il dato ottenuto per il punteggio complessivo.

Infine, come per il punteggio totale al MIST, i soggetti AD mostrano punteggi peggiori degli SCI sia in compiti time-based ($M = -4,614$; $SD = ,458$) che in compiti event-based ($M = -3,734$; $SD = ,532$).

Tali risultati ci portano a concludere che i pazienti affetti da demenza di tipo AD risultano peggiori delle popolazioni pre-cliniche e pre-sintomatiche, nonché nella popolazione sana in tutti i tipi di compito PM presentati.

Per quanto riguarda la popolazione HC, questi hanno mostrato performance migliori di soggetti aMCI sia per quanto riguarda compiti time-based ($M = 2,632$; $SD = ,331$) sia per gli event-based ($M = 1,867$; $SD = ,385$) ponendosi in accordo con quanto riscontrato da Karantzoulis e colleghi (2009) utilizzando il MIST per confrontare questi due tipi di compiti in soggetti aMCI e HC ma, anche con quanto registrato utilizzando misure cliniche come RPA-ProMem (Rabin et al. 2014).

I soggetti HC hanno mostrato punteggi migliori anche rispetto ai soggetti naMCI sia nei compiti time-based ($M = 1,519$; $SD = ,479$) che in quelli event-based ($M = 2,033$; $SD = ,557$); anche questo risultato si pone a supporto dei dati presenti in letteratura, ampliandoli e suggerendo che i naMCI abbiano performance peggiori dei controlli in compiti time ed event-based misurati sia con paradigmi sperimentali che, come nel nostro caso, con test standardizzati (Costa et al. 2010; Rabin et al. 2014). Non è stato possibile rilevare differenze significative tra HC e SCI sia per quanto riguarda i compiti time-based sia per compiti event-based come rilevato anche da Rabin e colleghi utilizzando il RPA-ProMem (Rabin et al. 2014).

Come riscontrato per il punteggio totale al MIST, anche in questo caso i pazienti SCI mostrano un trend di punteggi medi peggiore dei controlli per entrambi i compiti confermando la tendenza dei soggetti SCI ad avere maggiori difficoltà dei controlli in tutti i tipi di compiti PM.

Contrariamente ai risultati emersi per il punteggio totale al MIST, sono invece state rilevate differenze significative tra aMCI e naMCI per i compiti time-based ($M=-1,113$; $DS= ,475$) mentre non emergono differenze significative nei compiti event-based.

I pazienti aMCI mostrano dunque maggiori difficoltà della controparte non amnesica in compiti time-based.

Questo risultato sebbene contraddica quello di Costa e colleghi (2010) che mostra come i pazienti naMCI abbiano performance peggiori degli amnesici, si rivela invece in accordo con quanto riportato da Cardenache e colleghi (2014) che mostrano come pz aMCI abbiano performance peggiori dei naMCI e dei controlli ai compiti time-based.

È inoltre frequente in letteratura il riscontro che i compiti time-based siano più complessi degli event-based in quanto richiedono il monitoraggio dello scorrere del tempo e un recupero dalla memoria di tipo auto-indotto (Kliegal et al., 2002).

Non stupisce dunque, che pazienti con una maggiore compromissione cognitiva come i pazienti MCI amnesici che vengono descritti in letteratura come uno stadio intermedio tra normalità e patologia (Albert et al. 2011), possano risultare maggiormente deficitari rispetto non amnesici in compiti di tipo time-based.

I soggetti aMCI hanno infine mostrato performance peggiori rispetto anche agli SCI sia nei compiti time-based ($M= -2,343$; $SD= ,317$) sia negli event-based ($M= -1,476$; $SD= ,368$) e tale riscontro risulta valido anche

per i soggetti naMCI che mostrano risultati peggiori degli SCI sia nelle prove time-based ($M = -1,230$; $SD = ,469$) sia nelle event-based ($M = -1,964$; $SD = ,546$).

Come argomentato in precedenza non esistono studi in letteratura che indagano differenze di performance in questi tipi di compito tra soggetti SCI e MCI pertanto i nostri dati si pongono come un punto di inizio per ricerche future mostrando come i soggetti MCI abbiano performance peggiori degli SCI in tutti i tipi di compiti di PM.

L'intervallo di ritenzione tra la formazione dell'intenzione e la successiva rievocazione sembra essere una variabile importante nello svolgimento di una prova PM in quanto può determinare l'impiego di processi differenti per il richiamo del compito (Sculling et al., 2013); disponendo pertanto di punteggi parziali per compiti eseguiti a distanza di 2 minuti e compiti eseguiti a 15 minuti, abbiamo deciso di indagare possibili differenze a queste prove all'interno dei gruppi.

L'ANOVA mostra differenze significative sia per compiti con "cue a 2 minuti" ($F(4, 176) = 45,77$; $p = ,000$) sia per le prove con presentazione del cue di richiamo a 15 minuti ($F(4, 176) = 17,362$; $p = .000$).

L'analisi dei confronti LSD mostra infatti come i soggetti AD abbiano risultati peggiori nei compiti con "cue a 2 minuti" rispetto ai soggetti di controllo ($M = -5,970$; $SD = ,488$), agli aMCI ($M = -3,810$; $SD = ,484$); ai naMCI ($M = -4,288$; $SD = ,604$) e anche agli SCI ($M = -5,651$; $SD = ,478$).

Questo ci permette di comprendere meglio il funzionamento della PM nei soggetti AD, le cui performance risultano peggiori di tutti gli altri gruppi anche in compiti di ritenzione con intervalli molto brevi.

I confronti post-hoc mostrano inoltre come anche i soggetti aMCI presentino performance peggiori anche nelle prove a breve intervalli di

ritenzione sia rispetto agli HC ($M = -2,160$; $SD = ,345$) sia rispetto agli SCI ($M = -1,841$; $SD = ,330$).

Tale differenza si ritrova anche nei soggetti non amnesici che mostrano punteggi significativamente peggiori a queste prove sia rispetto agli HC ($M = -1,683$; $SD = ,500$) sia rispetto agli SCI ($M = -1,364$; $SD = ,490$).

Queste evidenze assumono maggiore significato se valutate alla luce del fatto che anche per intervalli di ritenzione molto brevi, i soggetti naMCI, che per definizione non hanno deficit di memoria, riportano performance peggiori degli HC e uguali a quelle dei pazienti aMCI.

Tale dato ci permette di supportare l'ipotesi che il funzionamento della PM risulta particolarmente legato ad aspetti attentivi ed esecutivi (Costa et al. 2010, 2011) come quelli compromessi negli naMCI che inficierebbero le performance di PM al punto di renderle assimilabili a quelle di soggetti amnesici.

L'analisi dei confronti LSD per compiti con "cue a 15 min" rivela dati interessanti.

Mentre i soggetti AD continuano ad avere performance peggiori degli HC ($M = -3,057$; $SD = ,529$) e degli SCI ($M = -2,697$; $SD = ,517$), scompaiono invece le differenze con i gli MCI sia di tipo amnesico che non.

Compiti a lungo intervallo di ritenzione sembrano dunque compromettere le performance dei soggetti MCI, assimilandole a quelle dei pazienti con deterioramento cognitivo.

Come accennato in precedenza intervalli di ritenzione più ampi richiedono un maggior carico esecutivo (Scullin et al. 2013) e a tal proposito dunque, pazienti con deficit mnesici e/o esecutivi in compiti a lungo intervallo di ritenzione, potrebbero risentire maggiormente delle

difficoltà del compito mostrando livelli di compromissioni vicini a quelli di pazienti con demenza.

Si rilevano inoltre performance peggiori nei pazienti aMCI sia rispetto agli HC ($M = -2,339$; $SD = ,374$) e sia rispetto ai soggetti SCI ($M = -1,978$; $SD = ,358$) mentre non si evidenziano differenze tra aMCI e naMCI che mostrano comunque prestazioni peggiori dei controlli ($M = -1,870$; $SD = ,541$) e degli SCI ($M = -1,509$; $SD = ,530$).

I risultati appena descritti mostrano dunque come anche per intervalli più ampi, come quelli a 15 minuti, i pazienti MCI, sia amnesici che non, sembrano mostrare lo stesso grado di compromissione che li situa sotto la media del campione di controllo.

La lunghezza dell'intervallo di ritenzione si pone dunque come un buon indice clinico nel discriminare tra invecchiamento normale e fasi pre-cliniche della demenza.

Come accennato in precedenza, il MIST permette di formulare punteggi parziali sia per compiti che richiedono una risposta di tipo verbale, sia per quelli con risposte che prevedono l'esecuzione di una azione e quindi di tipo "agito". Sebbene la differenza di performance tra "risposte agite" e quelle verbali non sia stata particolarmente approfondita in letteratura, abbiamo comunque deciso di riportare i risultati emersi nel nostro studio al fine di rendere la nostra ricerca più esaustiva possibile ed offrire spunti di riflessione per lavori futuri.

I dati emersi dall'ANOVA mostrano differenze significative all'interno dei gruppi sia per i compiti che prevedono "risposte agite" $F(4, 176) = 16,73$; $p = ,000$) sia per "risposte verbali" ($F(4, 176) = 43,551$; $P = ,000$).

Per quanto riguarda le "risposte agite", le analisi dei confronti LSD confermano il dato secondo cui i soggetti AD mostrino performance

peggiori rispetto ai soggetti di controllo ($M = -3,465$; $SD = 0,54$), agli aMCI ($M = -1,302$; $SD = ,541$); ai naMCI ($M = -1,479$; $SD = ,676$) e anche agli SCI ($M = -3,049$; $SD = ,534$).

Si evidenziano inoltre differenze significative nei pazienti aMCI che mostrano punteggi inferiori sia ai soggetti HC ($M = -2,162$; $SD = ,386$) sia agli SCI ($M = -1,747$; $SD = ,369$). Non emergono invece differenze con i pazienti naMCI che hanno comunque prestazioni significativamente peggiori dei soggetti HC ($M = -1,986$; $SD = ,559$) e degli SCI ($M = -1,570$; $SD = ,548$).

Infine, anche relativamente punteggi delle prove con “risposte agite” non si rilevano differenze di rilievo statistico tra HC e SCI sebbene anche in questo caso emerga una tendenza degli SCI ad avere punteggi inferiori rispetto ai controlli.

Per quanto riguarda l’analisi dei confronti posthoc delle prove che prevedono “risposte verbali”, si rilevano anche in questo caso punteggi significativamente inferiori dei pazienti AD rispetto ai soggetti sani ($M = -5,563$; $SD = ,482$), ai pazienti aMCI ($M = -3,226$; $SD = ,478$); ai naMCI ($M = -3,996$; $SD = ,597$) e agli SCI ($M = -5,299$; $SD = ,472$).

Anche i pazienti aMCI mostrano performance significativamente peggiori dei controlli ($M = -2,337$; $SD = ,341$) e degli SCI ($M = -2,073$; $SD = ,326$) sebbene non emergano nuovamente differenze di rilievo statistico con i pazienti naMCI.

I pazienti naMCI mostrano comunque performance significativamente peggiori dei soggetti HC ($M = -1,567$; $SD = ,494$) e di quelli SCI ($M = -1,303$; $SD = ,484$).

Infine, come per le risposte agite, non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative tra HC e SCI sebbene questi ultimi continuino ad avere una media inferiore rispetto ai soggetti HC.

Nonostante dunque la limitata letteratura sull'argomento, possiamo dunque concludere che, come per i compiti time-based e event-based o per l'intervallo di ritenzione, anche il tipo di risposta si è rivelato un buon indicatore clinico in grado di distinguere tra AD, MCI e controlli.

	DIAGNOSI									
	AD		a MCI		na MCI		HC		SCI	
	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>
MIST TOTALE	9,38	7,089	22,96	8,991	25,80	10,380	36,46	7,042	34,42	9,108
PROVE A 2 MIN	1,31	2,120	5,12	2,242	5,60	1,805	7,28	0,981	6,96	1,360
PROVE A 15 MIN	1,81	1,047	2,53	1,609	3,00	2,035	4,87	1,845	4,51	2,072
COMPITI TIME-BASED	0,75	1,238	3,02	1,887	4,13	1,727	5,65	1,418	5,36	1,556
COMPITI EVENT-BASED	2,38	1,668	4,63	1,922	4,47	2,416	6,50	1,531	6,11	1,978
RISPOSTE AGITE	2,19	1,471	3,49	1,781	3,67	2,289	5,65	1,767	5,24	2,036
RISP VERBALI	0,94	1,569	4,16	2,105	4,93	2,017	6,50	1,070	6,24	1,539
MIST COMPITO 24H	0,13	0,500	1,04	0,988	1,20	0,862	1,33	0,944	1,05	0,951
MIST RICONOSCIMENTO	4,13	1,544	6,63	1,202	7,00	1,309	7,70	0,511	7,62	0,733

Tabella 4- Dati Prove MIST nei diversi gruppi

Il MIST permette inoltre la rilevazione e il calcolo di punteggi separati per i diversi tipi di errore. Il calcolo è stato effettuato utilizzando i punteggi grezzi per avere maggiore rigore statistico.

Abbiamo preso in considerazione quattro tipi di errori: gli errori PM, dove il soggetto dimentica completamente il compito; gli errori LC, in cui il soggetto ricorda il momento in cui eseguire l'azione ma dimentica il contenuto della stessa; gli errori LT, in cui il soggetto ricorda il contenuto dell'azione ma non ricorda il momento esatto in cui eseguirlo e infine e gli errori TS, in cui il soggetto sostituisce il compito da eseguire con un altro presente nel test oppure con uno inventato.

L'ANOVA mostra differenze significative solo per i gli errori PM ($F(4, 175) = 44,912$; $p = .0001$), per quelli TS ($F(4, 175) = 3,106$; $p = .017$) e per quelli LC ($F(4, 175) = 5,466$; $p = .001$).

L'analisi dei confronti LSD mostra come gli AD commettono un maggior numero di errori PM rispetto agli HC ($M = 3,215$; $SD = ,275$) e agli SCI ($M = 3,063$; $SD = ,269$) ma anche rispetto agli aMCI ($M = 1,848$; $SD = ,273$) e ai naMCI ($M = 2,496$; $SD = ,340$).

Tale dato risulta inoltre coerente con le evidenze finora riscontrate, che vedono una severa compromissione della PM in pazienti affetti da demenza.

Inoltre, è possibile osservare come gli aMCI commettano un maggior numero di errori PM si rispetto agli HC ($M = 1,366$; $SD = ,194$) e agli SCI ($M = 1,214$; $SD = ,187$) ma anche rispetto ai naMCI ($M = ,648$; $SD = ,279$).

Questo dato è infatti coerente con l'idea che gli aMCI presentino un grado di compromissione maggiore anche dei soggetti MCI non amnesici, che li porterebbe con maggior frequenza a fallire completamente il compito di PM dimenticandolo completamente.

Tale dato potrebbe comunque costituire al livello clinico, un indice importante per discriminare le performance di pz aMCI dai non amnesici. L'analisi dei confronti post-hoc mostra comunque come anche i soggetti naMCI tendano a commettere un numero significativamente maggiore di errori PM rispetto ai controlli ($M = ,719$; $SD = ,281$) e agli SCI ($M = ,567$; $SD = ,276$) confermando i dati descritti sopra, che vedono le performance di PM maggiormente compromesse nella popolazione naMCI rispetto alla popolazione sana.

L'analisi dei confronti LSD per gli errori TS fornisce indicazioni sulla qualità del contenuto dell'intenzione. Si tratta difatti di quegli errori in cui

il soggetto ricorda solo in parte il contenuto dell'azione o lo sostituisce con un'altra.

I dati emersi nel nostro studio mostrano che i soggetti AD compiono un numero inferiore di errori rispetto ai pazienti aMCI ($M = -.949$; $SD = .336$) rispetto ai naMCI ($M = -1.300$; $SD = .419$) e rispetto agli SCI ($M = -.667$; $SD = .332$) e HC ($M = -.587$; $SD = .338$).

Tale riscontro è coerente con il dato secondo cui i pazienti AD, in virtù dei loro marcati deficit di memoria tendono a commettere con minore frequenza gli errori dovuti ad un errato richiamo.

I confronti post-hoc condotti sugli errori TS mostrano inoltre differenze significative tra naMCI e HC ($M = .713$; $SD = .347$) mentre non si evidenziano differenze rispetto ai soggetti SCI.

Tale dato risulta interessante in quanto gli errori TS sono errori di sostituzione del contenuto in cui le componenti attentive ed esecutive potrebbero giocare un ruolo fondamentale sul tipo di richiamo del giusto contenuto dell'intenzione, come tali potrebbero dunque essere maggiormente presenti in popolazioni in cui le difficoltà esecutive sono più spiccate.

Infine i confronti LSD operati sul numero di errori LC (Loss of Content) hanno messo in luce che i soggetti AD producono un maggior numero di errori LC rispetto agli HC ($M = 1.228$; $SD = .311$); ma anche rispetto agli aMCI ($M = .740$; $SD = .308$) ai naMCI ($M = 1.050$; $SD = .385$) e agli SCI ($M = 1.120$; $SD = .305$).

Trattandosi di errori caratterizzati dal fallimento della componente tipicamente mnesica e quindi retrograda della PM, non stupisce il dato

che pazienti con demenza possano avere il maggior numero di fallimenti a tale compito.

Infine i dati in nostro possesso mostrano come solo i soggetti aMCI, risultino gli unici pazienti ad effettuare un numero maggiore di errori LC rispetto ai controlli ($M = ,488$; $SD = ,220$).

È bene osservare che l'analisi dei dati relativi al MIST risente di forti limitazioni dovute alla possibilità di classificare un errore con più di una codifica (Raskin & Buckeit, 2004) e dal riscontro clinico che le alcune categorie di errore possono essere assorbite da altre (ad es. gli errori PM possono includere anche gli errori LC). Come tale i confronti tra gruppi effettuati finora assumono un interesse maggiore soprattutto al livello clinico.

Infine relativamente al compito semi-naturalistico da eseguire a 24 ore dalla conclusione del MIST in laboratorio, l'ANOVA ha mostrato differenze significative all'interno dei gruppi ($F(4, 175) = 5,149$; $p = .001$).

L'analisi dei confronti LSD mostra che i pazienti AD presentano performance peggiori dei controlli ($M = -1,201$; $SD = ,268$); dei soggetti aMCI ($M = -,917$; $SD = ,266$); dei naMCI ($M = -1,075$; $SD = ,332$) e degli SCI ($M = -,930$; $SD = ,262$)

Non si rilevano invece differenze significative tra MCI e controlli o tra SCI e controlli.

Coerentemente con quanto descritto finora e con quanto descritto in letteratura (Thompson et al. 2011) i pazienti AD mostrano una maggiore compromissione rispetto a tutti gli altri gruppi anche in compiti di PM naturalistici.

I dati relativi ai soggetti aMCI sembrano invece contraddire quanto riscontrato in laboratorio, mostrando punteggi assimilabili a quelli di soggetti sani in compiti naturalistici.

Tale riscontro, supportando quanto riportato da Thompson e colleghi (2011), ci permette inoltre di ipotizzare che l'uso di strategie compensative possa facilitare il richiamo prospettico in questi pazienti. A tal proposito, è infatti necessario ricordare che in questo compito ai pazienti è consentito di utilizzare ausili esterni (come appunti o sveglie) che agevolino il ricordo a 24 ore.

Infine un limite alla validità di questi dati è costituito dalla scarsa sensibilità dello strumento per questo tipo di valutazione.

Il MIST propone infatti un unico item prospettico a differenza degli otto misurati in laboratorio e lo scoring di tale item possiede un punteggio compreso tra 0 e 2.

Tale evidenza potrebbe dunque costituire una limitazione alla valutazione fine della PM in contesto naturalistico permettendo dunque di individuare solo livelli di compromissione cognitiva molto marcati.

MIST e correlati neuropsicologici

Il secondo obiettivo di questo studio è quello di indagare quale funzioni cognitive siano maggiormente coinvolte nell'esecuzione di compiti PM al fine di comprendere meglio il funzionamento di un dominio cognitivo così complesso.

Abbiamo quindi voluto indagare, prima di tutto, quali fossero le variabili cognitive che entrano maggiormente in gioco nei soggetti che non presentano deficit cognitivi, gli HC.

I risultati ottenuti mostrano che il punteggio totale al MIST correla positivamente con il test delle parole di Rey ($r = ,312$; $n = 46$; $p = ,035$); con la Fluenza fonologica ($r = ,293$; $n = 46$; $p = ,048$) e quella semantica ($r = ,290$; $n = 46$; $p = ,051$). Correlazioni negative sono invece state riscontrate con il tempo nella prova di interferenza del test di Stroop ($r = -,405$; $n = 46$; $p = ,005$) e con gli errori relativi a questa prova ($r = -,364$; $n = 46$; $p = ,013$).

L'analisi di regressione lineare a ritroso condotta utilizzando tali fattori ha prodotto un'equazione significativa [$F(3, 42) = 8,002$; $p = ,002$] con R -quadrato = $,364$ che mostra come la prova di apprendimento (rievocazione immediata) del test delle Parole di Rey, il tempo di esecuzione allo Stroop e in il numero di errori a tale prova spieghino oltre il 36% della varianza al punteggio totale del MIST.

Nei soggetti anziani sani dunque è possibile osservare come il funzionamento della PM sia particolarmente supportato dalle componenti mnesiche, in particolare dai processi di apprendimento verbale, e delle Funzioni Esecutive.

Relativamente alle componenti esecutive è invece importante ricordare che quando si parla di funzioni esecutive ci si riferisce ad un insieme

complesso di funzioni coinvolte in differenti aspetti del nostro comportamento come il pensiero finalizzato ad un obiettivo (goal-directed thought), la pianificazione di azioni future (planning), l'esecuzione di diversi compiti e che, in generale, si possono definire funzioni esecutive quelle abilità che ci permettono di adattare e modulare il nostro comportamento sulla base di feedback sia di tipo interno che ambientale (Kerns et al. 2008).

È dunque importante osservare quali tipi di funzioni esecutive risultino maggiormente coinvolte nello svolgimento di compiti di PM.

A tal proposito il Test di Stroop (nella prova di "interferenza"), che viene spesso descritto come una prova di inibizione frontale, si è rivelata una misura particolarmente rappresentativa anche dei processi di dynamic adjustment (Kerns et al. 2008) che giocano un ruolo fondamentale nell'attività di monitoring e di adeguamento al feedback.

Diversi autori hanno dimostrato come tale abilità sia strettamente connessa all'attività della corteccia cingolata anteriore (Holroy et al. 2002; Brown et al. 2005) supportando quanto descritto anche Einstein e colleghi (2005) relativamente al coinvolgimento delle aree prefrontali nei compiti di PM.

Inoltre è importante accennare che relativamente alle prove di memoria episodica, oltre a costituire una misura di apprendimento verbale, possano essere correlate ad aspetti esecutivi quali il controllo attenzionale e di *mental tracking* (Bryson et al., 2001; Fossati et al. 1999; Vanderploeg et al. 1994).

I dati finora descritti confermano pertanto gli studi che mettono in luce l'importanza delle componenti mnesiche e delle funzioni esecutive nel corretto funzionamento della PM (Einstein et al. 1992; McDaniel Einstein,

2000; Henry et al. 2004; Wang et al. 2010; Costa et al.2012; Sculling et al. 2013) specificando come i processi di monitoraggio, di mantenimento dell'obiettivo e di aggiustamento dinamico delle performance siano particolarmente rilevanti per lo svolgimento di compiti PM.

A partire dai dati che mostrano come gli SCI tendano ad avere performance peggiori dei controlli in tutti i compiti di PM (sebbene non si raggiunga la significatività statistica), era nostra priorità indagare quale domini cognitivi fossero maggiormente coinvolti nello svolgimento di compiti PM nei pazienti con disturbi soggettivi.

Le analisi condotte mediante l'indice di Pearson mostrano come il punteggio complessivo di PM (MIST TOT) correli positivamente con la prova di apprendimento immediato delle P. di Rey ($r = ,270$; $n = 54$; $p = ,049$), con la prova di Copia Immediata alla Figura di Rey ($r = ,286$; $n = 54$; $p = ,036$) e con le prove di Fluenza fonologica ($r = ,353$; $n = 54$; $p = ,009$) e semantica ($r = ,346$; $n = 54$; $p = ,012$).

Sono inoltre emerse correlazioni negative tra il punteggio totale al MIST e il tempo alla prova di interferenza del test di Stroop ($r = -,467$; $n = 54$; $p = ,000$); tra MIST TOT e il tempo di esecuzione della prova di Barrage ($r = -,344$; $n = 54$; $p = ,011$) e tra MIST TOT e numero di errori non perseverativi al M-WCST ($r = ,480$; $n = 54$; $p = ,000$).

L'analisi di regressione lineare a ritroso condotta utilizzando questi fattori ha prodotto un'equazione significativa [$F(4, 47) = 10,936$; $p = ,000$] con R-quadrato = ,482; permettendoci di individuare le variabili più influenti nel determinare le performance di PM nei soggetti SCI.

Abbiamo dunque riscontrato che il test di copia della Figura di Rey, il tempo della prova di interferenza allo Stroop; il numero di errori non

perseverativi al M-WCST e la fluency semantica sono in grado di spiegare il 48% della varianza del punteggio totale al MIST.

È importante sottolineare come nei soggetti SCI, a differenza dei controlli, non emerga come rilevante il contributo delle componenti di memoria e come gli aspetti esecutivi assumano un peso maggiore nello svolgimento dei compiti di PM.

Relativamente alle funzioni esecutive inoltre, anche nei soggetti SCI risultano particolarmente importanti gli aspetti di controllo attentivo e dynamic adjustment ma, in questi pazienti è possibile osservare come anche altre funzioni esecutive assumano rilevanza nel determinare l'esecuzione di compiti PM.

A tal proposito sebbene il test della copia delle Figura di Rey sia solitamente impiegato per il rilevamento delle funzioni visuo-costruttive, diversi autori hanno riscontrato come tale compito possa considerarsi una misura di funzioni esecutive mediate da aspetti prefrontali, come ad esempio quelli di pianificazione (Shin et al. 2001) sebbene in alcuni casi venga proposto uno scoring differente (Sommerville et al. 2000).

Anche il ruolo degli errori non perseverativi al WCST sembra fornirci informazioni interessanti. Il WCST è in grado infatti di rilevare diversi aspetti esecutivi come ad esempio il mantenimento del goal, le difficoltà di dynamic adjustment, le difficoltà nel modificare una regola etc. (Kerns et al. 2008). A tal proposito, gli errori non perseverativi sembrano correlare maggiormente con le difficoltà nel mantenimento della regola (Barcelò e Kight, 2002; Barcelò et al. 2000).

Infine, diversi autori hanno descritto come i compiti di fluenza costituiscano prove di comportamento auto-iniziato (Self-initiation) e di inibizione (Perret, 1974; Phillips, 1997; Ruff et al., 1997).

A tal proposito è stato messo in luce come i compiti di fluenza semantica possano essere strettamente legati al processo di richiamo dell'informazione anche in presenza di normali capacità di memorizzazione (storage) (Raskin et al.1992a; Auriacombe et al.1993).

Alla luce di tali osservazioni è interessante dunque osservare come nei soggetti SCI l'esecuzione di un compito complesso di PM risulti particolarmente connessa agli aspetti esecutivi, con particolare riferimento a quelli legati al comportamento auto-guidato, alle capacità di shifting che possono interferire nel passaggio dall'attività ongoing a quella dell'azione, ma anche da difficoltà nel mantenimento dell'intenzione escludendo invece gli aspetti tipicamente legati alle componenti mnesiche, emerse nei soggetti HC.

Per quanto riguarda lo studio dei correlati neuropsicologici della PM nei soggetti MCI e AD abbiamo potuto osservare risultati differenti che mettono in luce il coinvolgimento dei diversi domini cognitivi.

Nei soggetti aMCI l'analisi di correlazione bivarita rileva come il punteggio totale al MIST mostri una correlazione positiva al limite della significatività con la prova di richiamo differito al teste delle parole di Rey ($r = ,278$; $n = 49$; $p = ,053$) e buone correlazioni positive con le prove di memoria di prosa ("Breve Racconto") sia nel richiamo immediato ($r = ,309$; $n = 43$; $p = ,044$), sia nel richiamo differito ($r = ,437$; $n = 43$; $p = ,003$) ed anche con la prova di Copia di Disegni con Elementi di Programmazione (CDP) ($r = ,326$; $n = 48$; $p = ,024$).

Il punteggio totale al MIST presenta inoltre correlazioni negative con il numero di Errori alla prova di interferenza del test di Stroop ($r = -,319$; $n = 47$; $p = ,029$) e con il tempo alla prova di Barrage ($r = -,361$; $n = 47$; $p = ,013$). L'analisi di regressione a ritroso condotta con questi fattori ha prodotto un'equazione significativa [$F(4, 35) = 7,032$; $p = ,000$] con R-quadrato = ,446 che ci ha permesso di selezionare i fattori più influenti nel predire le performance di PM.

Abbiamo pertanto riscontrato che le prove del "Breve Racconto", sia nel richiamo immediato che nel differito, insieme alla rievocazione differita delle parole di Rey, al tempo di esecuzione della prova di Barrage e al numero di errori alla prova di interferenza del test di Stroop sono in grado di spiegare il 45% della varianza totale al MIST.

Come era possibile ipotizzare dunque, nei pazienti aMCI gli aspetti di memoria assumono un ruolo importante nelle performance di PM includendo aspetti relativi alla memoria di prosa (Carlesimo et al. 2002) e anche aspetti di ritenzione dell'informazione verbale (richiamo differito delle 15 Parole di Rey).

Dal punto di vista esecutivo i fattori che maggiormente contribuiscono a determinare le performance di PM negli aMCI risultano essere collegati alle difficoltà attentive, con particolare riferimento alle difficoltà del processo di attenzione selettiva (Barrage test) e in particolare a possibili fallimenti nel processo di dynamic adjustment (numero di errori allo Stroop Test "interferenza").

Relativamente ai soggetti naMCI, come accennato in precedenza, diversi autori hanno riscontrato deficit di PM anche in soggetti naMCI (Costa et al. 2011; Wang et al. 2012) e i risultati del nostro studio sembrano confermare tale riscontro.

Per questo motivo risultava per noi particolarmente interessante osservare quali variabili cognitive sottendessero alle performance di PM in soggetti naMCI e confrontarle con quelle della controparte amnesica.

Le correlazioni rilevate mediante l'indice di Pearson mostrano una correlazione positiva tra MIST TOT e la prova di richiamo differito del "Breve Racconto" ($r = ,634$; $n = 15$; $p = ,011$) e una correlazione al limite della significatività con la prova di fluenza semantica ($r = ,480$; $n = 15$; $p = ,070$) mentre si rileva una correlazione negativa di rilevanza statistica anche tra il MIST TOT e il tempo alla prova di Barrage ($r = -,593$; $n = 15$; $p = ,020$).

L'analisi di regressione mostra un'equazione significativa [$F(2, 12) = 6,194$; $p = ,014$] con $R^2 = ,508$ selezionando come criteri più influenti il tempo alla prova di Barrage e il richiamo differito alla prova del Breve racconto spiegano il 50% della varianza al punteggio totale del MIST.

I nostri dati sembrano dunque lasciare spazio al coinvolgimento di componenti mnesiche anche in pazienti che non presentano deficit in questo dominio.

È importante però osservare come le componenti mnesiche coinvolte sono quelle relative al richiamo di informazioni strutturate semanticamente in cui possono influire, come accennato prima, aspetti esecutivi e come tale dato si ponga in accordo con il riscontro che i soggetti naMCI mostrano più errori di tipo TS.

Inoltre in questo campione il funzionamento della PM sembra essere sotteso anche dalle capacità di selezionare velocemente l'informazione.

I dati descritti possono dunque portarci ad ipotizzare che nei soggetti naMCI i deficit di PM possano essere determinati dunque da difficoltà esecutive di richiamo dell'informazione.

A tal proposito è però importante osservare come l'attendibilità di questo dato presenti forti limitazioni dovute all'esiguità del campione oggetto del nostro studio.

Infine, con l'intento di fornire una panoramica che non tralasciasse nulla, abbiamo ripetuto tali analisi anche nei soggetti con demenza.

Non stupisce dunque il riscontro che l'analisi di Pearson mostra una correlazione molto forte con le prove di memoria episodica (test delle parole di Rey) sia nel richiamo immediato ($r = ,637$; $n = 16$; $p = ,004$) che differito ($r = ,677$; $n = 16$; $p = ,004$). L'equazione di regressione effettuata utilizzando queste variabili è risultata significativa [$F(2, 13) = 7,223$; $p = ,008$] con $R\text{-quadro} = ,526$ che mostra come le difficoltà di memoria giochino un ruolo fondamentale nelle performance di PM.

I marcati deficit di memoria risultano pertanto sufficienti a predire le performance al MIST determinando una severa compromissione di tale funzione che risulta peggiore anche rispetto ai soggetti aMCI.

Infine come detto in precedenza, abbiamo provveduto ad indagare la relazione tra punteggi totale al MIST e scale funzionali (ADL e IADL).

I risultati emersi mostrano una correlazione significativa tra punteggio Totale al MIST e ADL ($r = -0,44$; $p = ,000$) e tra Punteggio totale al MIST e IADL ($r = -,430$; $p = ,000$).

Esiste pertanto una relazione significativa tra il punteggio Totale alla prova di PM e le abilità basilari e strumentali della vita quotidiana e tale dato si pone dunque in linea con quanto proposto da Wood e colleghi

(2015) sulla capacità della PM di predire le attività strumentali della vita quotidiana.

È importante inoltre sottolineare che le scale funzionali da noi impiegate (ADL e IADL) sono scale frequentemente utilizzate in ambito clinico per la valutazione delle autonomie individuali ma risentono del limite di non essere in grado di rilevare la variabilità funzionale nella norma. I risultati ottenuti si pongono dunque come punto di inizio per l'ampliamento e l'approfondimento del nostro studio, attraverso l'introduzione di scale funzionali più sensibili, al fine di indagare con maggiore accuratezza la capacità della PM di predire il grado di autonomia quotidiana.

2.4 Discussione

I dati illustrati finora mostrano come l'uso di un test standardizzato di PM sia in grado di discriminare efficacemente non solo tra invecchiamento normale e patologico ma anche e soprattutto, tra diversi gradi di compromissione cognitiva.

Tale dato si pone dunque a supporto di quanto ipotizzato da Huppert e Beardsall (1993) relativamente alla possibilità che una misura di PM possa risultare più sensibile dei comuni test di memoria episodica nel discriminare anche lievi gradi di compromissione.

Dal punto di vista statistico il punteggio totale al MIST si è rivelato efficace nell'individuare differenze significative tra le performance di soggetti anziani sani, con Mild Cognitive Impairment e con Demenza di tipo AD.

Le stesse capacità discriminative vengono rilevate anche per i punteggi parziali, permettendoci di concludere che i pazienti sani, MCI e AD mostrano performance significativamente differenti sia per compiti di PM time-based, sia per compiti event-based.

Un dato interessante emerso nel nostro lavoro è quello che replica quanto riscontrato in letteratura da altri autori (Zhou et al. 2012; Delprado et al. 2012) e che mostra come gli MCI non amnesici presentino prestazioni peggiori di controlli ai compiti di PM.

Inoltre la nostra ricerca ha messo in luce come naMCI e aMCI mostrino performance del tutto assimilabili per compiti complessi di PM rafforzando l'ipotesi che anche soggetti che non presentano deficit di memoria, possano invece soffrire di deficit di PM.

Tale dato risulta inoltre coerente con l'evidenza clinica che molti pazienti diagnosticati come naMCI si sottopongono a valutazione clinica neuropsicologica proprio lamentando difficoltà di memoria.

È inoltre importante sottolineare come nel nostro studio i pazienti aMCI mostrino performance peggiori dei naMCI in compiti di PM time-based. Come osservato precedentemente, i compiti di PM time-based vengono spesso descritti in letteratura come più complessi in virtù del maggior carico mnesico ed esecutivo (Kliegal et al., 2002) e come tali più sensibili a gradi di compromissione più importanti come quelli dei soggetti aMCI. Dal punto di vista clinico è inoltre bene osservare che tale riscontro potrebbe rivelarsi un buon indice per l'individuazione e la diagnosi differenziale tra MCI amnesici e non, supportando il clinico nel processo diagnostico.

Il nostro studio ha inoltre confermato l'intervallo di ritenzione tra la creazione dell'intenzione e il successivo richiamo, come un elemento interessante nello studio della PM nella popolazione anziana.

Abbiamo infatti riscontrato che mentre i compiti eseguiti a distanza di un intervallo breve, come quello a 2 minuti, mantengono la capacità di discriminare tra le performance di soggetti sani, MCI e AD; nei compiti con un intervallo di ritenzione maggiore (15 minuti) si osservano risultati differenti.

A tal proposito, le performance dei soggetti MCI, sia di tipo amnesico che non, si avvicinano a quelle dei soggetti AD mostrando come un periodo di ritenzione ampio possa determinare un importante calo delle performance anche in soggetti MCI.

L'importanza dell'intervallo di ritenzione è stata sottolineata da Scullin e collaboratori (2013), i quali hanno messo in luce come questa variabile

possa determinare i tipo di funzioni impiegate, chiamando in gioco un maggior numero di processi esecutivi.

A partire da tale riscontro è dunque possibile ipotizzare che i compiti di PM con un intervallo di ritenzione più ampio possano risentire maggiormente dei deficit esecutivi riscontrabili sia nei pazienti aMCI che naMCI, compromettendo le performance di PM al punto di renderle assimilabili a quelle dei pazienti AD.

Le funzioni esecutive, come approfondito anche in seguito, sembrano dunque giocare un ruolo molto importante nei compiti di PM e tale dato potrebbe aiutarci ad interpretare anche l'evidenza che mostra nei soggetti SCI delle performance tendenzialmente peggiori rispetto ai controlli.

A tal proposito infatti, diversi studi hanno messo in luce aspetti di fragilità nelle funzioni esecutive in soggetti SCI (Fonseca et al. 2015; Steinberg et al. 2013) tale riscontro potrebbe dunque spiegare perché questi pazienti mostrino punteggi peggiori dei soggetti sani.

Abbiamo inoltre provveduto ad indagare una variabile scarsamente studiata nella letteratura sui diversi tipi di compiti PM: il tipo di risposta (“risposte agite” vs “risposte verbali”).

I dati in nostro possesso hanno messo in luce come si rilevino performance significativamente differenti all'interno dei vari gruppi (AD, MCI e HC) sia per quanto riguarda i compiti con “risposte agite”, sia per compiti che prevedono “risposte verbali”.

Contrariamente alle prove time-based, questi tipi di compiti non sono in grado di discriminare tra i diversi tipi di MCI (amnesici e non) rivelandosi pertanto un indice clinico meno sensibile.

I dati relativi al tipo di risposta, per quanto di difficile comparazione con la letteratura disponibile, si pongono comunque in linea con le indicazioni fornite dall'autrice del test, che li considera un utile strumento clinico ai fini riabilitativi (Raskin, 2008).

Per quanto riguarda invece l'analisi della classificazione degli errori rilevabili al MIST, per quanto abbia prodotto risultati limitati, ci ha fornito comunque dati interessanti che si pongono a supporto ed integrazione di quanto detto finora.

Il dato più importante emerge sicuramente dall'analisi degli errori che prevedono la completa dimenticanza del compito (errori PM).

Questo tipo di errore infatti sembra essere quello che permette di discriminare con maggior efficacia tra i diversi gradi di compromissione, ponendosi pertanto come uno degli indici di errore più affidabili al livello clinico.

Per quanto riguarda invece gli errori TS, il dato di maggiore interesse si riscontra nei pazienti naMCI.

Gli errori TS sono infatti una categoria abbastanza particolare d'errore in quanto prevedono un fallimento nel recupero del contenuto dell'azione che viene sostituita con un altro compito o con uno inventato.

A tal proposito il riscontro che i naMCI differiscano significativamente dai controlli ma non dagli SCI, ci porta a supporre e confermare quanto detto precedentemente sul ruolo delle componenti esecutive e di come queste possano avere un ruolo importante anche nel richiamo della corretta informazione.

Come accennato sopra infatti, i soggetti SCI possono mostrare lievissimi deficit esecutivi che potrebbero contribuire a rendere le loro

performance molto vicine a quelle dei soggetti naMCI nella produzione di questo tipo di errore.

Infine, per quanto riguarda gli errori in cui vi è una perdita del contenuto dell'intenzione (Loss of Content-LC) non stupisce il dato che i pazienti con demenza siano quelli che commettano un numero di errori significativamente maggiore rispetto a tutti gli altri e che tale risultato sia valido anche per i soggetti aMCI che effettuano un numero di errori LC significativamente maggiore dei soggetti sani.

Questi risultati si pongono a sostegno dei dati che imputano i deficit di PM riscontrati nei pazienti aMCI e AD, ai sottostanti e marcati deficit di memoria.

Abbiamo inoltre reputato interessante il dato emerso dall'analisi delle performance relative al compito naturalistico a 24 ore presente nel MIST. I dati in nostro possesso mostrano infatti come i pazienti AD siano gli unici ad avere punteggi significativamente peggiori di tutti gli altri gruppi per il compito a 24 ore.

Tale dato supporta quanto riscontrato da Thompson e colleghi (2010) mostrando come i pazienti AD riportino performance peggiori dei controlli in compiti di PM di tipo naturalistico mentre non si evidenziano differenze nelle performance tra soggetti MCI e controlli.

Il nostro studio amplia tale riscontro mostrando che i pazienti AD risultino maggiormente compromessi degli MCI (amnesici e non) anche in compiti naturalistici.

I dati relativi ai compiti di PM naturalistici negli MCI si pongono inoltre in accordo con quanto descritto da Thompson e colleghi (2011) relativamente all'assenza di deficit di PM nei soggetti aMCI e lo ampliano, estendendolo anche ai naMCI.

Come detto precedentemente, è importante ricordare che un possibile limite a tale risultato possa essere costituito dalla scarsa sensibilità dello strumento utilizzato ma è anche interessante notare come l'uso di strategie compensatorie come appunti o simili (ammesse in questo tipo di compito) potrebbero essere di supporto nelle capacità di ricordare prospetticamente.

Tale dato fornisce buone indicazioni anche per la riabilitazione della PM, mostrando come l'utilizzo di strumenti compensatori potrebbero rivelarsi molto efficaci nel supportare questa funzione nella vita quotidiana.

Per quanto riguarda lo studio dei correlati neuropsicologici della PM il nostro lavoro ha messo in evidenza risultati interessanti, mostrando quali domini cognitivi giochino un ruolo predominante nel corretto funzionamento della PM e approfondendo quali tipi di funzioni esecutive siano maggiormente coinvolte nella capacità di ricordare prospetticamente.

I risultati ottenuti sulla popolazione anziana sana mostrano come le abilità di memoria episodica, in particolare degli aspetti legati all'apprendimento verbale e le funzioni esecutive ricoprano un ruolo decisivo nel predire le performance di PM.

Relativamente al ruolo delle funzioni esecutive è stato possibile osservare come i domini esecutivi che maggiormente contribuiscono al funzionamento della PM siano quelli del controllo attenzionale e del mental tracking.

Tali funzioni sembrano inoltre molto simili a quelle descritte da McDaniel e Einstein nel loro Multiprocess Framework (2005) relativamente ai processi di monitoring.

È inoltre interessante osservare come lo svolgimento di compiti di PM possa essere sotteso da processi dinamici (dynamic adjustment) che permettono di modulare il comportamento finalizzato, come l'eseguire l'azione oggetto di un'intenzione, sulla base di feed-back esterni ed interni.

Un risultato molto interessante è quello che emerge relativamente ai correlati neuropsicologici della PM in soggetti SCI.

Per definizione infatti, i soggetti SCI mostrano un funzionamento cognitivo che non differisce significativamente da quello dei controlli, anche nei compiti di PM.

Si rivela dunque molto interessante il riscontro che in tale popolazione i processi legati memoria episodica, riscontrati negli HC, non contribuiscano a determinare le performance di PM mentre, le funzioni esecutive assumano un ruolo di fondamentale importanza nell'esecuzione dei compiti di PM.

Tale dato sottolinea l'importanza delle funzioni esecutive nella capacità di ricordare prospettivamente dei soggetti SCI e supporta l'ipotesi che la PM possa costituire una misura in grado di rilevare deficit molto sfumati come quelli rilevabili nei pazienti con deficit soggettivi.

È inoltre importante osservare come i processi esecutivi maggiormente sottesi al funzionamento della PM negli SCI sembrano essere le abilità di planning, di inibizione dell'interferenza e di mantenimento del set, nonché i processi che permettono l'esecuzione di un comportamento auto-iniziato e quelli coinvolti nel recupero dell'informazione dalla memoria a lungo termine.

Per quanto riguarda invece il funzionamento della PM negli stadi pre-clinici della demenza, è interessante osservare come in pazienti con

deficit cognitivi oggettivabili, le componenti mnesiche assumono un ruolo sempre maggiore nel determinare le performance di PM.

A riguardo abbiamo difatti riscontrato che, a differenza di quanto osservano nei controlli e negli SCI, nei pazienti aMCI i processi di apprendimento e soprattutto di ritenzione di materiale verbale (memoria episodica e di prosa) sembrano avere un ruolo più importante nel predire le performance di PM, sebbene le componenti attentive di selezione dell'informazione e di dynamic adjustment risultino fattori fondamentali. Il progredire del deterioramento cognitivo sembra quindi lasciare uno spazio sempre maggiore alle componenti mnesiche nel determinare le performance di PM e tale dato è rafforzato dall'evidenza che nel nostro studio i deficit di memoria episodica risultino il fattore che maggiormente predice le performance al MIST in pazienti con demenza di tipo Alzheimer.

Infine, ci è sembrato opportuno indagare quali domini cognitivi contribuissero maggiormente all'esecuzione di compiti di PM in soggetti naMCI.

È bene ricordare che i pazienti naMCI hanno mostrato performance assimilabili a quelle dei pazienti amnesici e peggiori dei controlli al punteggio complessivo di PM.

Sebbene difatti questi pazienti per definizione non mostrino deficit di memoria, il dato emerso dal nostro studio rivela che capacità attentive di selezione dell'informazione ma anche le funzioni mnesiche di ritenzione di una informazione verbale gerarchicamente strutturata (memoria di prosa) svolgano una funzione importante nell'esecuzione di compiti di PM.

Sebbene questo dato possa risentire, come detto in precedenza, della limitatezza del campione, si rivela comunque interessante suggerendo l'ipotesi che i deficit di PM riscontrati in questi pazienti possano essere sottesi da difficoltà nel recupero dell'informazione.

Tale ipotesi è rafforzata anche dal dato illustrato precedentemente, che i pazienti naMCI presentino un maggior difficoltà nell'accuratezza del richiamo dell'informazione come mostrato dal numero di occorrenze degli errori TS.

Infine, il nostro studio ha indagato in via preliminare la relazione tra misure di PM e autonomia personale, mostrando l'esistenza di una correlazione significativa tra prove di PM e scale funzionali.

Tale dato si pone dunque a supporto dell'ipotesi che la performance di PM possano rivelarsi predittive del grado di autonomia e apre la strada a nuovi studi volti ad approfondire tale relazione.

CAPITOLO 3

La Memoria prospettica nel Subjective Cognitive Impairment: uno studio di preliminare di follow-up

Introduzione

Nel capitolo precedente abbiamo indagato il ruolo della Memoria Prospettica e i suoi correlati neuropsicologici nell'invecchiamento normale e patologico.

La Valutazione della PM attraverso uno strumento standardizzato come il MIST ha mostrato una buona affidabilità nel discriminare tra diversi stati di deterioramento cognitivo e sebbene non si sia dimostrata completamente efficace nel distinguere tra soggetti anziani sani e soggetti con disturbi cognitivi soggettivi (SCI) si è comunque rivelata sensibile a catturare aspetti di fragilità in questi pazienti.

Negli ultimi decenni l'attenzione sul decadimento cognitivo soggettivo (SCI) è molto aumentata e, come già detto in precedenza, è opinione piuttosto condivisa in letteratura che possa trattarsi di uno stadio molto precoce della malattia di Alzheimer (Crumley et al. 2014; Mendoza et al. 2016). A supporto di tale ipotesi si sono schierati anche diversi studi che hanno riscontrato evidenze patologiche coerenti con la malattia di Alzheimer in soggetti SCI mediante l'utilizzo di biomarker sia in vivo che post mortem, (Jorm et al. 2004; Kielb S. 2015).

Diversi autori infatti riportano come le prime evidenze pato-fisiologiche della Demenza di tipo Alzheimer (AD) siano riscontrabili già 15 anni prima della comparsa dei sintomi della malattia (Rowe et al. 2010).

Dal punto di vista neuropsicologico gli studi sui soggetti SCI sono piuttosto controversi.

Sebbene infatti soggetti SCI abbiano per definizione delle performance nella norma, alcuni autori hanno comunque mostrato come in questi pazienti siano riscontrabili deficit sfumati in alcuni domini cognitivi quali aspetti della memoria e delle funzioni esecutive (Jessen et al. 2007; Hsu et al. 2015; Fonseca et al. 2015; Steinberg et al. 2013).

A tal proposito, un dato per noi molto interessante è quello riportato da Rabin e colleghi (2014) che hanno riscontrato nei soggetti SCI delle performance di PM peggiori rispetto ai soggetti HC mentre le tali differenze non sono emerse nelle prove di memoria episodica (Rabin et al. 2014).

Queste evidenze pongono l'accento sull'importanza delle misure neuropsicologiche nel rilevamento precoce dei deficit molto sfumati. È opinione condivisa in letteratura che i test neuropsicologici rimangano infatti il "gold standard" per la diagnosi di decadimento cognitivo ma è anche importante osservare come tali misurazioni risultino maggiormente sensibili a compromissioni cognitive di una certa entità mentre risultino meno efficaci nel rilevare deficit di grado molto lieve. Tale riscontro ci porta a ipotizzare che i test neuropsicologici in nostro possesso possano costituire delle misure non sufficientemente sensibili nell'individuazione di deficit molto sfumati.

A riguardo Rentz e colleghi hanno proposto di sviluppare nuove tecniche psicometriche o di utilizzare misure che indaghino più domini contemporaneamente al fine di aumentare la sensibilità degli strumenti in uso (Rentz et al. 2013).

Alla luce di quanto riportato nello studio precedente, la PM si è rivelata dunque una misura complessa in grado di valutare più aspetti del funzionamento cognitivo contemporaneamente e per questo motivo molto adeguata alla valutazione delle fasi pre-sintomatiche della demenza.

Inoltre la tendenza degli SCI, ad avere punteggi peggiori dei controlli in compiti di PM e i dati descritti in letteratura che mostrano come il decadimento soggettivo possa manifestarsi molti anni prima della comparsa di sintomi oggettivabili ci ha portato ad ipotizzare che la valutazione longitudinale della PM in questi soggetti possa far emergere risultati interessanti.

Tale studio si pone dunque l'obiettivo di indagare possibili cambiamenti nel funzionamento della PM in soggetti SCI in un arco temporale di 12 mesi.

È importante inoltre sottolineare che, data la limitatezza del campione, questo lavoro si configura come una fase preliminare ed esplorativa della valutazione longitudinale della PM in soggetti con disturbo cognitivo soggettivo ed è da considerarsi come un'indicazione per lavori futuri.

3.1 Il Campione

Dei 55 soggetti SCI reclutati nello studio precedente abbiamo provveduto a ricontattare tutti i soggetti per cui fosse trascorso almeno un anno dalla valutazione precedente.

Come criteri di esclusione abbiamo considerato: (a) l'insorgenza nell'intervallo dall'ultima valutazione di disturbi neurologici o psichiatrici o di malattie che potessero influire sul funzionamento cognitivo; (b) l'aver ricevuto una diagnosi di carcinoma nell'intervallo in questione; (c) l'assunzione di farmaci o sostanze che potessero influire sul funzionamento cognitivo.

Molti soggetti contattati non si sono resi disponibili a ripetere la valutazione precedentemente eseguita.

Tra questi, le motivazioni maggiormente riferite sono state relative ad impedimenti logistici (difficoltà a raggiungere l'ospedale o assenza di tempo a disposizione) mentre altri hanno riferito di non sentire il bisogno di ripetere la valutazione in quanto l'esito della precedente li aveva molto rassicurati sulle loro condizioni di salute.

Abbiamo pertanto reclutato 11 soggetti SCI (7 M e 4 F) con età media 74,54 (DS=4,52) e scolarità media di 11,72 (DS=3,95).

Tutti i pazienti che hanno deciso di aderire nuovamente allo studio sono stati sottoposti ad un breve colloquio in cui hanno riferito di continuare a percepire difficoltà cognitive.

Inoltre, ogni soggetto è stato sottoposto ad una valutazione neuropsicologica e alla visita col medico psichiatra per la definizione della diagnosi e per la valutazione clinica di possibili deficit cognitivi secondari a patologie fisiche.

Degli 11 pazienti reclutati per la valutazione ad un anno distanza, 10 hanno confermato la loro diagnosi e sono quindi stati classificati come SCI mentre, a seguito del riscontro di un deficit di memoria episodica a breve e lungo termine, un paziente è stato diagnosticato come MCI amnesico.

3.2 Procedura

Tutti i pazienti che hanno aderito allo studio sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica approfondita che comprendesse tutti i test somministrati nella valutazione condotta alla baseline.

Laddove consentito dal test abbiamo provveduto a somministrare versioni alternative dello stesso test al fine di prevenire effetti di apprendimento.

E' quindi stata somministrata una misura di funzionamento cognitivo globale, il MMSE mentre per la valutazione delle singole funzioni cognitive sono state somministrate tutte le prove della Mental Deterioration Battery (MDB) che include: il Test di Apprendimento Verbale delle 15 parole di Rey con Richiamo immediato e Richiamo Differito a 15 minuti; il test delle Matrici Progressive di Raven (PM), il Test delle Fluenze Fonologiche (Phonological Verbal Fluency, PVF), il test Di Copia Disegni (CD) e Copia disegni con elementi di Programmazione (CDP) per la valutazione della prassia semplice e delle funzioni esecutive di programmazione.

La valutazione di ulteriori domini cognitivi è stata effettuata attraverso il test di Fluenza Semantica; il Test della Figura Complessa di Rey-Osterrieth (Rey-Osterreith Complex Figure Test immediate copy, ROCFT) sia nella prova di Copia di disegno, che nella prova differita con richiamo a 10 minuti; Lo Stroop Color Word Test, e il Modified Wisconsin Card Sorting Test (M-WCST).

Come per la valutazione baseline la Valutazione dei Disturbi del Comportamento è stata effettuata attraverso una intervista semi-strutturata, il Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al.1994) che, rilevando la frequenza e dell'intensità dei disturbi neuropsichiatrici ci ha

permesso di garantire che nessun paziente riportasse disturbi neuropsichiatrici tali da poter inficiare gli scopi di questo studio.

La valutazione della compromissione funzionale inoltre, è stata condotta mediante l'uso delle scale ADL (Activities of Daily living) (Katz, 1963) e IADL (instrumental activities of daily living) (Lawton et al., 1969) che ci hanno permesso di escludere eventuali deficit di autonomia che potessero costituire un criterio di esclusione dal presente studio.

Infine per quanto riguarda l'assessment della Memoria Prospettica, ogni soggetto è stato nuovamente sottoposto al Memory for Intention Screening Test (MIST) al fine di valutare eventuali cambiamenti delle performance di PM.

3.3 Metodologia Statistica

Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il programma IBM Statistic 24 per Windows e il programma Singlime.exe per lo Studio del Caso Singolo del Prof. Crawford (Crawford & Howell, 1998) disponibile sul sito <http://homepages.abdn.ac.uk/j.crawford/pages/dept/SingleCaseMethodology.htm>

Il nostro primo obiettivo era quello di rilevare possibili cambiamenti nei soggetti SCI tra le performance di PM prodotte nella valutazione baseline e quella condotta a distanza di un anno.

Data l'esiguità del campione abbiamo utilizzato il *t*-test per campioni appaiati al fine di confrontare le medie dei punteggi al MIST (punteggio totale, Punteggio Parziale per compiti Time-based; Punteggio Parziale per compiti Event-based; Punteggio Parziale per compiti a 15 minuti e Punteggio Parziale per compiti a 2 minuti; Punteggio parziale per "risposte agite" e "risposte verbali") nella condizione di baseline con le medie dei punteggi al MIST rilevate nel follow-up a 12 mesi.

Nonostante il compito di PM naturalistico si sia rilevato uno strumento con possibili limitazioni, abbiamo comunque replicato tale procedura per le medie dei punteggi al compito a 24 ore condotto alla baseline e al follow-up a 12 mesi per valutare possibili cambiamenti nelle performance prodotte in un compito più ecologico.

Data l'esiguità del campione e del numero di errori prodotti abbiamo provveduto ad eseguire le analisi relative agli errori considerati al MIST solo su un punteggio cumulativo totale, considerato come indice di accuratezza della performance di PM.

Con l'obiettivo inoltre di rilevare se ci fossero cambiamenti relativi a questo indice abbiamo provveduto a confrontare, utilizzando il t-test per campioni appaiati la media degli errori totali al MIST condotto nella valutazione iniziale e quella degli errori commessi a 12 mesi.

In seguito abbiamo condotto delle analisi a fini esplorativi utilizzando la metodologia Single Case del Prof. Crawford.

Tale metodologia, a cui viene riconosciuta in letteratura una ottima affidabilità (Crawford et al. 2010; Crawford & Garthwaite, 2002), viene utilizzata per lo studio del caso singolo e permette di confrontare il singolo punteggio di un paziente con quello di un campione normativo per determinare se un paziente mostra un punteggio deficitario statisticamente significativo.

Come detto precedentemente il MIST non possiede ancora una taratura sul campione di popolazione italiana, abbiamo pertanto utilizzato tale metodologia per l'elaborazione di un punteggio cut-off al MIST attraverso la Media e Deviazione Standard del campione HC utilizzato nello studio precedente e i singoli punteggi al MIST totale dei soggetti SCI nella valutazione alla baseline.

Tale procedura ci ha permesso di effettuare interessanti considerazioni sul ruolo della PM nel declino cognitivo soggettivo e ci ha fornito buone indicazioni per gli studi futuri di cui discuteremo nel paragrafo successivo.

3.4 Risultati

Le analisi condotte mediante il t-test per campioni appaiati non hanno mostrato differenze significative tra punteggio totale al MIST alla baseline e punteggio totale al MIST a distanza di un anno.

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative anche nelle componenti del MIST, pertanto non sono state riscontrate differenze nelle performance dei compiti time-based alla baseline e compiti time-based al follow-up, nelle medie dei compiti event-based alla base-line e ad un anno, nelle medie dei compiti con presentazione del cue “a 2 minuti” e “a 15 minuti” alla valutazione di base e a quella di follow-up e nelle medie dei compiti che prevedono “risposte agite” e “risposte verbali” alla baseline e al follow-up.

Anche relativamente all’accuratezza dei compiti di PM non sono emerse differenze significative tra la media degli errori totali alla valutazione iniziale e quella condotta a 12 mesi.

Inoltre l’analisi delle medie dei punteggi totali al MIST ha mostrato che la media dei soggetti SCI alla valutazione di follow-up risulta leggermente maggiore di quella degli stessi soggetti nella valutazione di base.

Partendo dall’osservazione che il MIST non possiede versioni parallele e che quindi ai pazienti è stato somministrato lo stesso test eseguito un anno prima, abbiamo dunque ipotizzato che in soggetti in cui non vi sono deficit cognitivi oggettivabili possa esserci un effetto di apprendimento rispetto a questo test.

Tale ipotesi risente comunque dei limiti imposti dall’assenza di una valutazione di follow-up per i soggetti di controllo che ci avrebbe permesso di indagare tale fenomeno anche in una popolazione sana.

Purtroppo, sulla base delle conoscenze relative alla letteratura in nostro possesso, non sono disponibili studi longitudinali che utilizzino il MIST per la valutazione della PM, pertanto una possibile indicazione per studi futuri è relativa alla possibilità di aumentare l'intervallo tra una valutazione e l'altra portandolo ad almeno 18 mesi.

Abbiamo inoltre provveduto ad individuare un punteggio cut-off al MIST totale al di sotto del quale le performance dei soggetti potessero considerarsi patologiche.

I risultati ottenuti indicano una significatività statistica a partire da un punteggio totale al MIST di 24 ($t = -1,750$; One-tailed probability = 0,043; Estimated percentage of normal population falling below individual's score = 4,35%) al di sotto del quale le performance al MIST possono considerarsi deficitarie.

Al fine di poter considerare anche punteggi potenzialmente a rischio di deficit, abbiamo deciso di prendere in considerazione anche i punteggi totali al MIST pari a 27 ($t = -1,329$; One-tailed probability = 0,095; Estimated percentage of normal population falling below individual's score = 9,53%).

L'individuazione di un cut-off al punteggio totale del MIST, ci ha permesso di effettuare interessanti osservazione sui punteggi nella condizione di baseline e di follow-up nonostante la limitatezza del campione.

Abbiamo pertanto riscontrato che nella valutazione condotta alla baseline, 5 pazienti su 11 presentavano punteggi deficitari o ai limiti della norma al MIST; di questi, 3 hanno migliorato le loro performance posizionandosi sopra la media mentre i restanti due hanno confermato o peggiorato il loro punteggio.

Inoltre, abbiamo potuto constatare che nonostante il trend che mostrava un miglioramento delle performance medie di PM a distanza di 12 mesi, 5 degli 11 pazienti considerati nello studio longitudinale presentano un punteggio inferiore a quello individuato come cut-off nella valutazione a 12 mesi.

Tale dato risulta ancora più interessante alla luce del fatto che tutti i pazienti in oggetto, ad esclusione di un paziente che ha riportato deficit di memoria episodica, hanno avuto una diagnosi di SCI.

Tale dato porta dunque ad interrogarci sulla possibilità che molti pazienti classificati come “sani” alle comuni valutazioni di screening per la demenza possano invece presentare dei deficit in domini cognitivi come quelli della PM.

PZ	SESSO	PUNTEGGI GREZZI MIST TOTALE BASE-LINE	PUNTEGGI GREZZI MIST TOTALE F-UP	PUNTEGGI OTTENUTI CON ANALISI DI CRAWFORD			
				t score BASE-LINE	One-tailed probability	t score F-UP	One-tailed probability
1	M	36	24	-0,065	0,474	-1,769	0,043
2	M	24	24	-1,750	0,043	-1,750	0,043
3	F	33	24	-0,486	0,315	-1,750	0,043
4	M	*27	24	*-1,329	*0,095	-1,750	0,043
5	F	39	*27	0,357	0,361	*-1,329	*0,095
6	M	33	30	-0,486	0,315	-0,917	0,184
7	F	18	36	-2,621	0,006	-0,065	0,474
8	M	39	36	0,357	0,361	-0,065	0,474
9	M	24	39	-1,769	0,043	0,357	0,361
10	M	30	45	-0,917	0,184	1,213	0,118
11	F	18	45	-2,621	0,006	1,213	0,118

Tabella 5- Punteggi MIST in pz SCI alla base-line e alla Valutazione a 12 mesi

3.5 Discussione

Nonostante il riscontro dell'assenza di cambiamenti significativi nelle performance medie ad un compito di PM ripetuto a distanza di 12 mesi, il nostro lavoro sembra mettere in luce aspetti importanti per lo studio della PM nel SCI.

Il primo dato emerso mostra che il MIST, come molte altre prove di memoria, potrebbe risentire di effetti di apprendimento in particolare su popolazioni in cui non sono evidenti deficit cognitivi, sebbene tale ipotesi risenta della limitazione di non disporre di valutazioni di follow-up anche per il gruppo di controllo.

Tale riscontro ci pone davanti all'esigenza di controllare tale variabile standardizzando prove alternative dei test utilizzati e/o ampliando gli intervalli di follow-up.

Inoltre, nonostante i limiti imposti dal campione alle possibilità di generalizzare tali risultati a popolazioni più grandi, possiamo comunque considerare la valutazione della PM uno strumento utile ed interessante nel rilevamento di deficit molto lievi in stadi molto precoci della malattia. Lo studio condotto mediante l'analisi di Crawford ha messo in luce l'importanza dell'utilizzo di strumenti standardizzati soprattutto in ambito clinico, dove favorirebbe l'individuazione precoce di deficit cognitivi.

È importante osservare infatti come quasi metà del campione di soggetti SCI ha riportato deficit di PM (o punteggi ai limiti della norma) nella valutazione a 12 mesi mostrando come il MIST, in virtù anche della complessità dei suoi compiti e delle componenti mnesiche e soprattutto esecutive che sottendono all'esecuzione degli stessi, possa configurarsi

come quella misura neuropsicologica complessa cui auspica Rentz e colleghi nel suo lavoro (Rentz et al. 2013).

Come accennato precedentemente, il nostro studio si pone dunque a favore della standardizzazione di misure di PM e nello specifico del MIST, sulla popolazione italiana e ne enfatizza l'utilità come strumento di screening per il decadimento cognitivo.

A tal proposito è importante formulare anche una riflessione sull'importanza della classificazione dei pazienti a scopo clinico.

Come riscontrato in precedenza qualora misure di PM standardizzate fossero inserite nelle valutazioni di routine è possibile pensare, come emerge dal nostro studio, che pazienti oggi classificati come SCI potrebbero invece ricever una diagnosi di Mild Cognitive Impairment.

A partire da tale osservazione e considerato il dato che molti pazienti non hanno aderito al nostro studio perché rassicurati sullo stato di salute delle loro funzioni cognitive, la comunicazione di un deficit si porrebbe dunque come strumento fondamentale per aumentare la compliance verso percorsi di screening precoce, promuovendo aspetti di prevenzione che viene descritta dall'OMS come un criterio fondamentale per l'intervento sulla demenza.

CAPITOLO 4

Conclusioni

Alla luce di quanto descritto finora possiamo dunque concludere che la PM risulta una funzione complessa che riveste un ruolo fondamentale per lo svolgimento di una vita autonoma anche in età adulta.

I risultati descritti sottolineano la necessità di ampliare lo studio di questa funzione nella popolazione anziana e promuovono l'impiego di tale misura in ambito clinico.

A tal proposito dobbiamo ricordare infatti che il nostro primo obiettivo era quello di valutare l'efficacia di una misura standardizzata di PM nel discriminare tra soggetti sani, SCI, MCI e AD.

I dati a riguardo confermano tale ipotesi mostrando come una misura di PM standardizzata risulti un valido strumento nel permettere di discriminare pazienti sani da quelli con Mild Cognitive Impairment e demenza di tipo AD.

Sebbene inoltre le differenze nelle performance dei soggetti sani e SCI non abbiano raggiunto livelli di rilevanza statistica la tendenza degli SCI ad avere prestazioni peggiori dei controlli in tutti i punteggi del MIST, supporta l'ipotesi che in questi pazienti le prove di PM possano rappresentare un valido strumento per la rilevazione precoce di deficit molto lievi.

Inoltre, lo studio dei correlati neuropsicologici della PM, che costituiva il nostro secondo obiettivo, ha messo in luce come la PM sia una funzione complessa sottesa da diversi domini cognitivi, in particolare quelli esecutivi.

A tal proposito il nostro lavoro amplia quanto descritto in letteratura illustrando quali funzioni siano maggiormente coinvolte nello svolgimento dei compiti di PM nei differenti tipi di pazienti.

Mentre infatti nei pazienti MCI i deficit di memoria sembrano avere un ruolo importante ma non decisivo nel compromettere l'esecuzione di compiti PM, come accade invece nei pazienti AD; risultati differenti si riscontrano nell'invecchiamento normale e nel declino soggettivo.

I nostri risultati hanno messo in luce come la memoria episodica e le funzioni esecutive siano alla base del corretto funzionamento della PM nei soggetti sani.

Tale dato è stato in parte replicato anche per i soggetti SCI: in tale popolazione però le componenti mnesiche, riscontrate nei controlli, sembrano perdere importanza mentre le funzioni esecutive assumono invece un ruolo centrale nel predire un compito complesso di PM.

In particolare, il nostro lavoro ha contribuito ad approfondire quali tipo di funzioni esecutive fossero maggiormente coinvolte nell'esecuzione di un compito di PM, reputando le abilità di planning, di inibizione dell'interferenza e di mantenimento del set, i processi che sottendono ad un comportamento auto-iniziato e di recupero dell'informazione dalla memoria a lungo termine, le componenti esecutive di maggiore rilievo soprattutto nella popolazione SCI.

La differenza nel coinvolgimento della memoria e delle funzioni esecutive tra HC e SCI inoltre, si pone a sostegno dei dati che ipotizzano una sfumata compromissione delle funzioni esecutive nei pazienti con declino soggettivo e supporta l'ipotesi che la PM possa rappresentare una misura efficace nella rilevazione precoce di deficit cognitivi in età adulta.

A tal proposito, i dati ottenuti dallo studio longitudinale, sebbene possano risentire dalle limitazioni imposte dall'esiguità del campione, offrono spunti interessanti sia nel campo della ricerca che della clinica della PM nei pazienti SCI.

I risultati ottenuti nel nostro studio non rilevano differenze significative tra le performance di PM degli SCI misurate alla baseline e quelle prodotte a distanza di 12 mesi, mostrando invece un lieve incremento dei punteggi nella prova di follow-up.

Tale riscontro ci ha portato ad interrogarci sulla possibilità che soggetti che per definizione non presentano deficit oggettivabili, possano beneficiare di fenomeni di apprendimento anche per prove di memoria prospettica.

A tal proposito, si pone dunque l'esigenza per gli studi futuri, di controllare tale variabile utilizzando, laddove possibile, test con versioni alternative o ampliando l'intervallo di tempo di follow-up.

Per quanto riguarda invece i dati ottenuti utilizzando la metodologia di Crawford, è interessante sottolineare come quasi la metà del campione ha mostrato nella prova di follow-up punteggi deficitari o al limite della norma che ci hanno permesso di far emergere aspetti di compromissione cognitiva non riscontrati da altri test.

Tale evidenza, si pone a sostegno della necessità di replicare gli studi longitudinali sulla PM utilizzando campioni più ampi e incoraggia l'utilizzo di misure standardizzate della PM nella pratica clinica.

L'impiego infatti di misure cliniche di PM potrebbe avere importanti ripercussioni al livello diagnostico, che porterebbero a classificare i pazienti con deficit soggettivi come MCI, aumentando l'attenzione del

paziente verso la propria salute cognitiva e incentivando la compliance verso percorsi di prevenzione del decadimento cognitivo.

Tali riscontri favorirebbero dunque una maggiore attenzione verso la prevenzione del decadimento cognitivo che viene considerata dall' OMS un aspetto fondamentale per salute e il benessere nell'età anziana.

BIBLIOGRAFIA

Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., Dubois B., Feldman H.H., Fox N.C. (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*;7:270–9.

Auriacombe S., Grossman M., Carvell S., Gollomp, S., Stern M.B., & Hurtig, H.I. (1993). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 7, 182–192.

Baddley A. (1997). *Human Memory: Theory and Practice*- Oxford Press.

Barcelò F., Munoz-Ce'spedes J.M., Pozo M.A., Rubia F.J. (2000) Attentional set shifting modulates de target P3b response in the Wisconsin card sorting test.

Barcelò F.; Knight R. T. (2002) Both random and perseverative errors underlie WCST deficits in prefrontal patients. *Neuropsychologia* 40 349–356.

Bastin C., Meulemans T. (2002) Are time-based and event-based prospective memory affected by normal aging in the same way? *Current Psychology Letters: Behaviour, Brain & Cognition*. pp 105–121. *Neuropsychologia*.38:1342–55.

Beard J., Officer A., Cassels A. (2016) World report on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2016. Ryu SY, Lee SB, Kim TW, et al. Subjective memory complaints, depressive symptoms and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 28:487–494.

Blanco-Campal A., Coen R.F., Lawlor B.A., Walsh J.B., Burke T.E. (2009). Detection of prospective memory deficits in mild cognitive impairment of suspected Alzheimer's disease etiology using a novel event-based prospective memory task. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 154–159.

Borkows J.G., Benton A.L., Spreen O.: Word fluency and braindamage. *Neuropsychologia* 1967; 5:135-140.

Bisiacch, P.S. & Sgaramella T.M. (1992). La memoria prospettica negli anziani [Prospective memory in the elderly]. *Psicologia e società. Rivista di Psicologia Sociale*, 17, 77–84.

Bisiacchi P. S., Schiff S., Ciccola A., & Kliegel, M. (2009). The role of dual-task and task-switch in prospective memory: behavioural data and neural correlates. *Neuropsychologia*, 47, 1362–1373.

Brandimonte, M.A. & Passolunghi, M.C. (1994). The effect of cue-familiarity, cue distinctiveness, and retention interval on prospective remembering. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 47A, 565–587.

Bryson G., Whelan H. A., Bell M. (2001). Memory and executive function impairments in deficit syndrome schizophrenia. *Psychiatry Research*, 102, 29–37.

Brown J.W., Braver T.S. (2005): Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science* 307:1118–1121.

Buckley R., Saling, M. M., Ames D., Rowe C. C., Lautenschlager N.T., Macaulay S. L., Martins R. N., et al. (2013). Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age. *International Psychogeriatrics*, 25(8), 1307–1315.

Burmester B., Leatham J., Merrick P. (2016). Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Function in Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Cross-Sectional Findings *Neuropsychol Rev* 26:376–393

Burgess P.W., Scott S.K., Frith C.D. (2003). The role of the rostral frontal cortex (area10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia*. Vol 41, 906–918.

Burges, P. W., Shallice T. (1997). The relationship between prospective and retrospective memory: neuropsychological evidence. In M. A. Conway (Ed.), *Cognitive models of memory*. Hove: *Psychology*.

Camp J., Foss, O'Hanlon A. M., Stevens A. B. (1996) Memory Interventions for Persons with Dementia. *Appl Cogn Psych*. Vol 10, 3:193–210.

Cardenache H. R., Burguera L., Acevedo A., Curiel R., Loewenstein D.A. (2014). Evaluating different aspects of prospective memory in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *ISRN Neurol*. Mar 5.

Carey C., Woods S., Rippeth J., Heaton R., Grant I., and the HIV Neurobehavioral Research Center Group. (2006). Prospective memory in HIV-1 Infection. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 536–548.

Carlesimo G.A. (2011). An introduction to the special issue on the neuropsychology of prospective memory. *Neuropsychologia*. 49:2143– 2146.

Carlesimo G. A., Buccione I., Fadda L., Graceffa, A., Mauri M., Lo Russo S., et al. (2002). Standardizzazione di due test di memoria per uso clinico: breve racconto e figura di Rey. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12, 1–13.

Carlesimo G.A., Caltagirone C., Gainotti G. (1996). The Mental Deterioration Battery: Normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. *Eur Neurol* 36, 378-384.

Chi S. Y., Rabin, L. A., Aronov A., Fogel J., Kapoor A., & Wang C. (2014). Differential focal and nonfocal prospective memory accuracy in a demographically diverse group

- of nondemented community-dwelling older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20 (10), 1015–1027.
- Cockburn J. (1994). Task interruption in prospective memory: A frontal lobe function. *Cortex* 31:87-97.
- Cona G., Scarpazza C., Sartori G., Moscovitch M., Bisiacchi P.S. (2015). Neural bases of prospective memory: a meta-analysis and the “Attention to Delayed Intention” (AtoDI) model. *Neurosci.Biobehav.Rev.* 52, 21–37.
- Costa A., Perri R., Serra L., Barban F., Gatto I., Zabberoni S., Carlesimo G.A. (2010) Prospective memory functioning in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 24:327–335.
- Costa A., Perri R., Zabberoni S., Barban F., Caltagirone C., Carlesimo G.A. (2011) Event-based prospective memory failure in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*.; 49:2209–2216.10.1016
- Costa A., Carlesimo G.A., Caltagirone C. (2012) Prospective memory functioning: A new area of investigation in the clinical neuropsychology and rehabilitation of Parkinson’s disease and mild cognitive impairment. Review of evidence. *Neurol Sci* 33, 965-972.
- Craik F.I.M. (1986). “A functional account of age differences in memory” in *Human Memory and Cognitive Capabilities: Mechanisms and Performances*, eds F. Flixand H. Hagedorf (Amsterdam: North-Holland), 409–422.
- Crawford J.R. Howell C. (1998). Comparing an Individual’s Test Score Against Norms Derived from Small Samples. *The Clinical Neuropsychologist*. Vol. 12, No. 4, pp. 482-486.
- Crawford J. R., & Garthwaite P.H. (2002). Investigation of the single case in neuropsychology: Confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia*, 40, 1196–1208.
- Crawford J. R., Garthwaite (2010) Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia*, 40:1196–1208.
- Crumley J. J., Stetler C. A., & Horhota M. (2014). Examining the relationship between subjective and objective memory performance in older adults: a meta-analysis. *Psychology and Aging*,29(2), 250– 263.
- Cummings J.L., Mega M., Gray K., Rosenberg-Thompson S., Carusi D.A., Gornbein J. (1994) The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44, 2308-2314.

Delprado J., Kinsella G., Ong B., Pike K., Ames D., Storey E., Rand, E. (2012). Clinical measures of prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(2), 295–304.

Delprado J., Kinsella G., Ong B., Pike K. (2013) Naturalistic measures of prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *Psychology and Aging*. 2013; 28:322.

Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., DeKosky S.T., Barberger Gateau P, Cummings J., Delacourte A., Galasko D., Gauthier S., Jicha G., Meguro K., O'Brien J., Pasquier F., Robert P., Rossor M., Salloway S., Stern Y., Visser P.J., Scheltens P. (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6, 734-746.

Devolder P.A., Brigham M.C., Pressley M. (1990) Memory performance awareness in younger and older adults. *Psychol Aging*. 5:291–303.

Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Hampel H., Molinuevo J.L., Blennow K., Dekosky S.T., Gauthier S., Selkoe D., Bateman R., Cappa S., Crutch S., Engelborghs S., Frisoni G.B., Fox N.C., Galasko D., Habert M.O., Jicha G.A., Nordberg A., Pasquier F., Rabinovici G., Robert P., Rowe C., Salloway S., Sarazin M., Epelbaum S., deSouza L. C., Vellas B., Visser P.J., Schneider L., Stern Y., Scheltens P., Cummings J.L. (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 13, 614-629.

Einstein, G. O., McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 16, 717–726.

Einstein, G. O., Holland, L. J., McDaniel, M. A., & Guynn, M. J. (1992). Age-related deficits in prospective memory: The influence of task complexity. *Psychology and Aging*, 7, 471–478.

Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1996). Retrieval processes in prospective memory: Theoretical approaches and some new empirical findings. In M. Brandimonte, G. O.

Einstein, & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective memory: Theory and applications* (pp. 115-142). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Einstein G. O., McDaniel, M. A. (2005). Prospective memory: Multiple retrieval processes. *Current Directions in Psychological Science*, 14(6), 286–290.

Farina N., Young J., Tabet J., Rusted J. (2013) Prospective memory in Alzheimer-type dementia: Exploring prospective memory performance in an age-stratified sample. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35:9, 983-992.

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. *J Psychiatr Res* 12, 189-198.

Fossati P., Amar G., Raoux N., Ergis A. M., Allilaire J. F. (1999). Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 89, 171–187.

Ellis, J. (1996). Prospective memory or the realization of delayed intentions: A conceptual framework for research. In M. Brandimonte, G. O. Einstein, & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective memory: Theory and applications* (pp. 1–22). Mahwah, NJ: Erlbaum.

Groot, Wilson B.A., Evans J., Watson P. (2002), Prospective memory functioning in people with and without brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*. Vol 8, 645–654.

Guynn M. J., McDaniel M. A., & Einstein, G. O. (2001). Remembering to perform actions: A different type of memory? In H. D. Zimmer et al. (Eds.), *Memory for action: A distinct form of episodic memory?* (pp.25–48). New York: Oxford University Press.

Guynn, M. J. (2003). A two-process model of strategic monitoring in event-based prospective memory: Activation/retrieval mode and checking. *International Journal of Psychology*, 38, 245–256.

Henry J.D., MacLeod M.S., Phillips L.H., Crawford J.R. (2004) A meta-analytic review of prospective memory and aging. *Psychology and Aging*. Vol 19:27–39.

Hitch, G.J., & Ferguson, J. (1991) Prospective memory for future intentions: some comparisons with memory for past events, *European Journal of Cognitive Psychology*, 3 (3), 285-295.

Hollands S., Lim Y. Y., Buckley R., Pietrzak R. H., Snyder P. J., Ames D., et al. (2015) Amyloid-beta related memory decline is not associated with subjective or informant rated cognitive impairment in healthy adults. *Journal Alzheimers Disease*; 43:677–86.

Holroyd C.B., Coles M. G. (2002): The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review* 109:679 –709.

Huppert F. A., Beardsall L. (1993). Prospective memory impairment as an early indicator of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 805–821.

Hsu Y. H., Huang, C. F., Tu, M. C., & Hua, M. S. (2015). Prospective memory in subjective cognitive decline: A preliminary study on the role of early cognitive marker in dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 29(3), 229–235.

Jager T., Kliegel M. (2008) Time-based and event-based prospective memory across adulthood: Underlying mechanisms and differential costs on the ongoing task. *Journal of General Psychology* 135: 4–22.

Jessen F., Wiese B., Cvetanovska G., Fuchs A., Kaduszkiewicz H., Kolsch H., et al. (2007) Patterns of subjective memory impairment in the elderly: association with memory performance. *Psychol Med*; 37:1753–62.

Jessen F. 2014. Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer's disease. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 264(Suppl. 1) S3–7.

Jones S., Livner A., Backman L. (2006). Patterns of prospective and retrospective memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 20, 144–152.

Jorm A. F., Christensen H., Korten A. E., Jacomb P. A., Henderson A.S. (2001) Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7 e 8 years. *Psychological Medicine*. Apr;31(3):441e9.

Jorm A.F., Masaki K.H., Davis D.G., Hardman J., Nelson J., Markesbery W. et al. (2004) Memory complaints in nondemented men predict future pathologic diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*; 63:1960–1.

Kamminga J., O'Callaghan C., Hodges J.R., Irish M. (2014) Differential prospective memory profiles in frontotemporal dementia syndromes. *J Alzheimers Dis*.

Kamat R., Weinborn M., Kellogg E.J., Bucks R.S., Velnoweth A., Woods S.P. (2014) Construct Validity of the Memory for Intentions Screening Test (MIST) in Healthy Older Adults. *Assessment*. 21:742–753

Karantzoulis S., Troyer A.K., Rich J.B. (2009). Prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*. Vol 15:407–415.

Katz T.F. A.D.L. Activities of Daily Living. *JAMA* 1963; 185:914.

Kerns J.G., Nuechterlein K.H, Braver T. S., Barch D. M. (2008)- Executive Functioning Component Mechanisms and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. Jul 1;64 (1):26-33.

Kielb S., Rogalski E., Weintraub S. (2015) Subjective cognitive complaints and early cognitive features of preclinical AD. *Journal of International Neuropsychological Society*; 21:181.

- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2008). Complex prospective memory and executive control of working memory: A process model. *Psychologische Beiträge*, 44, 303-318.
- Lawton M.P., Brody E.M. (1969) Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9, 179-186.
- Lee S., Ong B., Pike K. E., Mullaly E., Rand E., Storey E., Ames, D., (2016). The contribution of prospective memory performance to the neuropsychological assessment of mild cognitive impairment. *The Clinical Neuropsychologist*, 30(1), 131–149.
- Lee, S., Ong, B., Kerry E. Pike & Glynda J. Kinsella (2017): Prospective memory and subjective memory decline: A neuropsychological indicator of memory difficulties in community-dwelling older people. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1380-3395
- Martins S.P., Damasceno B.P. (2012)- Accuracy of prospective memory tests in mild Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr.*70(1):17-21.
- Maylor, E. A. (1996). Age-related impairment in an event-based prospective memory task. *Psychology and Aging*, 11, 74–78.
- Maylor, Elizabeth A. and Logie, Robert H. (2010) A large-scale comparison of prospective and retrospective memory development from childhood to middle age. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, Vol.63 (No.3). pp. 442-451.
- Marsh R.L., Hicks J.L., Cook G.I., Hansen J.S., Pallos A.L. (2003). Interference to ongoing activities covaries with the characteristics of an event-based intention. *J. Experimental Psychology Learning Memory and Cognition* 29, 861–870.
- McDaniel, M.A., Einstein, G.O. (1992). Aging and prospective memory: basic findings and practical applications. *Advances in Learning and Behavioral Disabilities* 7, 87–105.
- McDaniel M. A., Einstein G.O. (1993). The importance of cue familiarity and cue distinctiveness in prospective memory. *Memory*; 1: 23–41.
- McDaniel M. A., Einstein G.O. (2000). Strategic and Automatic Processes in Prospective Memory Retrieval: A Multiprocess Framework. *Appl. Cognit. Psychol.* 14: 127-144.
- Moscovitch M. 1994. Memory and working with memory: Evaluation of a component process model and comparisons with other models. In Memory Systems, Schacter DL, Tulving E (eds). *The MIT Press*: Cambridge, MA; 269-310.
- Moscovitch M. (1982) A neuropsychological approach to perception and memory in normal and pathological aging. In: Craik FIM, Trehub S, eds. *Aging and Cognitive Process*. pp 55–78.

- McDaniel M.A., Guynn M. J., Einstein G.O., Breneiser J.(2004). Cue-focused and reflexive-associative processes in prospective memory retrieval. *J. Experimental Psychology Learning Memory Cognition* 30, 605–614
- Mendonça, M. D., Alves, L., & Bugalho, P. (2016). From subjective cognitive complaints to dementia: who is at risk? A systematic review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 31(2), 105–114.
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439–451.
- Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*, 12, 323–330.
- Phillips, L.H. (1997). Do 'frontal tests' measure executive function? Issues of assessment and evidence from fluency tests. In P.M.A. Rabbitt (Ed.), *Methodology of frontal and executive function* (pp. 191–213): Hove, UK: *Psychology Press*
- Petersen, R. C. (2004). Mild Cognitive Impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183–194.
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectrums*, 13, 45–53.
- Poon, L. W. (1985). Differences in human memory with aging: Nature, causes and clinical implications. In J. E. Birren & K. W. Schaie (Eds.), *Handbook of the psychology of aging* (pp. 427-462). New York: Van Nostrand Reinhold.
- Rabin, L. A., Chi, S. Y., Wang, C., Fogel, J., Kann, S. J., & Aronov, A. (2014). Prospective memory on a novel clinical task in older adults with mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Neuropsychological Rehabilitation*, 24, 868 – 893.
- Rabin, L. A., Smart, C. M., Crane, P. K., Amariglio, R. E., Berman, L.M., Boada, M., Buckley, R. F., et al. (2015). Subjective cognitive decline in older adults: an overview of self-report measures used across 19 international research studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(1), S63–S86
- Radford K.A., Lah S., Say M.J., Miller L.A. (2011) Validation of a new measure of prospective memory: The Royal Prince Alfred Prospective Memory Test. *The Clinical Neuropsychologist*.
- Raven J.C.: Progressive Matrices (1947), Sets A' Ab, B: Board and Book Forms. Inndon, I-ewis, 1949.
- Raskin, S.A., Sliwinski, M., & Borod, J.C. (1992a). Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 30, 95–99.

Raskin & Sohlberg (2009). Prospective Memory Intervention: A Review and Evaluation of a Pilot Restorative Intervention. *Brain Impairment* 10, 76-86.

Raskin, S. (2004a, March). Memory for Intentions Screening Test — Use for individuals with traumatic brain injury. *Paper presented at the Cognitive Neuroscience Society, San Francisco, CA.*

Raskin, S. (2004b). Memory For Intentions Screening Test (abstract). *Journal of the International Neuropsychological Society, 10(Suppl. 1)* 110.

Raskin, S., & Buckheit, C. (2001). Novel measures of prospective memory (abstract). *Poster MEMORY FOR INTENTIONS SCREENING TEST Presented at the International Neuropsychological Society, Boston, MA.*

Rendell P. G., Craik F. I. (2000) Virtual week and actual week: Age-related differences in prospective memory. *Applied Cognitive Psychology.*

Rey A.: Mémorisation d'une série de [5 mots en 5 répétitions; in Rey A (ed): L examen clinique en psychologie. *Paris, Presses Universitaires de France, 1958.*

Reid, L. M., & MacLulich, A. M. J. (2006). Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, (5–6), 471–485.*

Rentz D. M., Parra Rodriguez M. A., Amariglio R., Stern Y., Sperling R., Ferris S. (2013) Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: a selective review. *Alzheimers Res Ther. 5:58.*

Rowe C.C., Ellis K.A., Rimajova M., Bourgeat P., Pike K.E., Jones G., Fripp J., Tochon-Danguy H., Morandau L., O'Keefe G., Price R., Raniga P., Robins P., Acosta O., Lenzo N., Szoeki C., Salvado O., Head R., Martins R., Masters C.L., Ames D., Villemagne V.L.: Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010, 31:1275–1283.

Rowe C.C., Ellis K. A., Rimajova M., Bourgeat P., Pike K.E., et al. (2010). Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol. Aging* 31:1275–83.

Ruff R.M., Light R.H., Parker S.B., Levin H.S. (1997). The psychological construct of word fluency. *Brain and Language, 57, 394–405.*

Scullin M. K., Mark A., McDaniel, Sheltona J. (2013). The Dynamic Multiprocess Framework: Evidence from Prospective Memory with Contextual Variability. *Cogn Psychol; 67(0).*

- Schmitter-Edgecombe M., Woo E., Greeley D.R. (2009) Characterizing multiple memory deficits and their relation to everyday functioning in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 23:168–177.
- Schofield P.W., Marder K., Dooneief G., Jacobs D.M., Sano M., Stern Y. Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 1997 May;154(5):609e15.
- Shin M.S., Park S.Y., Park S.R., Seol S.H., Kwon J.S. (2006) Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nature Protocols* ;1(2):892-9.
- Simons M. L. Scholvinck, S. J. Gilbert, C.D. Frith, and P.W. Burgess, “Differential components of prospective memory? Evidence from fMRI,” *Neuropsychologia*, vol. 44, no. 8, pp. 1388–1397.
- Smith, Della Sala, Logie, Maylor (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: a questionnaire study. *Memory*. Vol 8(5):311-21.
- Shallice, T. & Burgess, P.W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*. 114, 727-741.
- Smith, R. E., & Bayen, U. J. (2004). A multinomial model of event-based prospective memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 30, 756–777.
- Shlomit Rotenberg Shpigelman, Shelley Sternberg & Adina Maeir (2017): Beyond memory problems: multiple obstacles to health and quality of life in older people seeking help for subjective memory complaints, Disability and Rehabilitation World Health Organization. International classification of functioning, disability and health: ICF. *Geneva: World Health Organization*; 2001.
- Smits C.H., Deeg D.J., Jonker C. (1997) Cognitive and emotional predictors of disablement in older adults. *Journal of Aging and Health*. 9:204–221.
- Steinberg S.I., Negash S., Sammel M.D., Bogner H., Hare B.T., Livney M.G., et al. (2013) Subjective memory complaints, cognitive performance, and psychological factors in healthy older adults. *American Journal of Alzheimers Disease Other Dementia*; 28:776–83.
- Tam J. W., Schmitter-Edgecombe M. (2013) Event-based prospective memory and everyday forgetting in healthy older adults and individuals with mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 35:279–290.

Somerville J., Tremont G., Stern R. A. (2000) The Boston Qualitative Scoring System as a measure of executive functioning in Rey-Osterrieth Complex Figure performance. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychol.* 22(5):613-21.

Thompson C., Henry J.D., Rendell P.G., Withall A., Brodaty H. (2010) Prospective memory function in mild cognitive impairment and early dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 16:318–325.

Thompson C., Henry J.D., Withall A., Rendell P.G. and Brodaty H. A. (2011), naturalistic study of prospective memory function in MCI and dementia. *British Journal of Clinical Psychology* 50, 425–434.

Troyer, A. M., & Murphy, K. J. (2007). Memory for intentions in amnesic mild cognitive impairment: Time- and event-based prospective memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 365–369.

Tulving E. 1983. Elements of Episodic Memory. Oxford: Clarendon.

Wilson, B.A., Shiel, A., Foley, J., Emslie, H., Groot, Y., Hawkins, K.A., Evans, J.J. (2005). *The Cambridge Prospective Memory Test*. London: Harcourt.

Vogels W.W., Dekker M., Brouwer W., de Jong R. (2002) Age-related changes in event-related prospective memory performance: A comparison of four prospective memory tasks. *Brain and Cognition* 49: 341–362.

van den Berg E., Kant N., Postma (2012) Remember to Buy Milk on the Way Home! A Meta-analytic Review of Prospective Memory in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 18, 706–716.

Vanderploeg, R. D., Schinka, J. A., & Retzlaff, P. (1994). Relationships between measures of auditory verbal learning and executive functioning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 243–252.

Wang W-C, Dew ITZ, Giovanello KS (2010): Effects of aging and prospective memory on recognition of item and associative information. *Psychology and Aging* 25: 486–491.

Wang B., Guo Q., Zhao Q., Hong Z. (2012). Memory deficits for non-amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Neuropsychology*, 6, 232–241.

West R., Craik F. I. M. Age-related decline in prospective memory: The roles of cue accessibility and cue sensitivity. *Psychology and Aging.* 1999; 14:264–272.

West R., Krompinger J., Bowry R. (2005) Disruptions of preparatory attention contribute to failures of prospective memory. *Psychological Bulletin & Review.* 12:502–507.

Woods S.P., Moran L.M., Dawson M.S., Carey C.L., Grant I., The HNRC Group. (2008). Psychometric Characteristics of the Memory for Intentions Screening Test. *The Clinical Neuropsychologist*. 22:864–878.

Woods S.P., Weinborn M., Ryan L. Y., Hodgson E., Amanda R. J., Bucks R. S.- (2015) Does Prospective Memory Influence Quality of Life in Community-Dwelling Older Adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 22(6): 679–692.

Zhou F.C., Xiang Y.T., Wang C.Y., Dickerson F., Au R.W., Zhou J.J., Zhou Y., Shum D.H., Chiu, H.F., Man D., Lee E.H., Yu X., Cha, R.C., Ungvari G.S., (2012). Characteristics and clinical correlates of prospective memory performance in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res*. 135, 34–39.