

Paolo Livrea

Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Demenza) e Medicina Generale. Studio Pilota

Indice

- 1. [Background](#)
 - [1.1. Prevalenza della Demenza e del Disturbo Cognitivo Lieve \(MCI\)](#)
 - [1.1.1. Prevalenza della Demenza](#)
 - [1.1.2. Prevalenza del Disturbo Cognitivo Lieve \(MCI\).](#)
 - [1.2. Demenze e Malattie Neurodegenerative primarie. Classificazione](#)
 - [1.3. Demenze rapidamente progressive e Demenze reversibili e trattabili](#)
 - [1.4. Il “continuum” del Disturbo Neurocognitivo nella patologia neurodegenerativa](#)
 - [1.4.1. Stadio 1. Malattia “preclinica”](#)
 - [1.4.2. Stadio 2. Malattia con Disturbo Neurocognitivo “di transizione”: il Declino Cognitivo Soggettivo ed il Disturbo comportamentale Lieve](#)
 - [1.4.3. Stadio 3. Malattia con Disturbo Neurocognitivo Lieve](#)
 - [1.4.4. Stadio 4. Malattia con Disturbo Neurocognitivo Maggiore \(Demenza\)](#)
 - [1.4.5. Disturbo Cognitivo Non-Demenza \(CIND\)](#)
 - [1.5. Il Disturbo Neurocognitivo Maggiore \(Demenza\): registrazione della diagnosi in Medicina Generale](#)
 - [1.5.1 Prevalenza Registrata, Prevalenza Osservata e Prevalenza Attesa](#)
 - [1.5.2. Cause della mancata registrazione della Demenza in Medicina Generale](#)
 - [1.5.3. Effetti della mancata registrazione della Demenza in Medicina Generale](#)
- [2. Scopi dello Studio Pilota “Disturbo Neurocognitivo Maggiore \(Demenza\) e Medicina Generale”](#)
- [3. Sommario dello Studio Pilota](#)
- [4. Algoritmo dello Studio Pilota](#)
- [5. Archivi Elettronici del MMG. Interrogazione](#)
- [6. Medici di Medicina Generale, Psicologi Clinici e Medici Specialisti partecipanti allo studio](#)
- [7. Popolazione, consenso informato, arruolamento](#)
- [8. Diagnosi di “Demenza Registrata”. Parametri di ricerca](#)
 - [8. 1. Diagnosi di “Demenza Registrata” secondo i codici ICD-9](#)
 - [8.2 Prescrizione di terapie approvate per Malattia di Alzheimer](#)
 - [8.3. Esenzione per diagnosi di Demenza \(Codice 011\)](#)
- [9. Diagnosi di “Demenza Sospetta”. Parametri di ricerca](#)
- [10. Variabili cliniche, familiari, sociali, sanitarie associate alla diagnosi “Demenza Registrata”](#)
 - [10.1. Fattori di rischio non modificabili](#)
 - [10.2. Co-morbilità e fattori di rischio potenzialmente modificabili o suscettibili di prevenzione secondaria e/o terziaria](#)
 - [10.3. Trattamenti Farmacologici](#)
 - [10.4. Condizioni familiari e sociali](#)
 - [10.5. Percorsi assistenziali](#)
- [11. Screening per Disturbo Neurocognitivo. Prima fase: Intervista Telefonica e Questionari](#)
 - [11.1. Intervista telefonica](#)
 - [11.1.1. TICS-m](#)
 - [11.1.2. Itel-MMSE](#)
 - [11.1.3. Tel-CDR-3-4-5](#)
 - [11.2 Questionari](#)
 - [11.2.1. IQCODE](#)

- [11.2.2. Self-IQCODE](#)
 - [11.2.3.AD8](#)
 - [11.2.4. Self AD8](#)
 - [11.3. Valutazione. Soggetti Cognitivamente Normali, “weight back”, Sospetto Declino Cognitivo Soggettivo](#)
 - [11.4. Sintesi della prima fase di screening](#)
 - [11.5. Risultati attesi](#)
- [12. Screening per Disturbo Neurocognitivo. Seconda fase: test face-to-face](#)
 - [12.1. Montreal Cognitive Assessment \(MoCA\) versione 7.1](#)
 - [12.2. Addenbrooke’s Cognitive Examination Revised \(ACE-R\) e Mini Mental State Examination \(MMSE\)](#)
 - [12.3. General Practitioner assessment of Cognition \(GPCOG\)](#)
 - [12.4. Clinical Dementia Rating \(CDR\)](#)
 - [12.5. Dementia Severity Rating Scale \(DSRS\)](#)
 - [12.6. Activity Daily Living \(ADL\) e Instrumental Activity Daily Living \(IADL\)](#)
 - [12.7. Functional Activities Questionnaire \(FAQ\)](#)
 - [12.8. Story-Based Empathy Task \(SET\)](#)
 - [12.9. Valutazione](#)
 - [12.10. Sintesi della seconda fase di screening](#)
- [13. Screening per Disturbo Neurocognitivo. Terza fase: valutazione dei test e diagnosi DSM-5](#)
 - [13.1. Costrutto di un algoritmo diagnostico](#)
 - [13.1.1. Criterio DSM5 A. Evidenza di declino cognitivo](#)
 - [13.1.1.1. Criterio DSM-5 A.1 \(preoccupazione o percezione del soggetto, della persona informata o del medico\)](#)
 - [13.1.1.2. Criterio DSM-5 A2. \(riscontro dell’entità del declino cognitivo con test neuropsicologici standardizzati oppure, in mancanza, con un’altra valutazione clinica quantificata\)](#)
 - [13.1.1.3. Applicazione dell’algoritmo per il criterio diagnostico DSM-5 A](#)
 - [13.1.2. Criterio DSM-5 B \(interferenza dei deficit cognitivi con l’indipendenza nelle attività quotidiane\)](#)
 - [13.2. Diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore, Disturbo Neurocognitivo Lieve, Disturbo Cognitivo Non-Demenza](#)
- [14. Demenza “Osservata” e diagnosi del MMG. Prevalenza della Demenza. Valutazione della gravità, di variabili cliniche, familiari, sociali, sanitarie](#)
- [15. Etiologia della Demenza](#)
- [16. Conclusione dello Studio Pilota, follow-up ed estensione dello studio](#)
- [17. Abbreviazioni](#)
 - [17.1. Abbreviazioni delle malattie](#)
 - [17.2. Abbreviazioni dei test neuropsicologici impiegati](#)
- [18. Gruppo di Lavoro](#)

1. Background

1.1. Prevalenza della Demenza e del Disturbo Cognitivo Lieve (MCI)

1.1.1. Prevalenza della Demenza.

La prevalenza standardizzata della Demenza in Europa occidentale, emersa da una meta analisi di 51 studi, risulta pari al 7.29% nelle persone con età ≥ 60 anni (11); questo valore di prevalenza è molto

prossimo ai dati ricavati dal gruppo EuroCoDe (7.2%) (12), non pubblicati e citati da (3) e dallo studio Alzheimer Cooperative Valuation in Europe (ALCOVE) (7.1%) (8), non pubblicati e citati da (3). Un'ulteriore meta analisi di 9 studi condotti con criteri diagnostici uniformi (DSM-4) in Europa tra il 1993 ed il 2018 ha confermato una prevalenza standardizzata della Demenza pari a 7.1% degli ultra sessantenni (3).

I differenti criteri impiegati per la diagnosi di Demenza (DSM-3, DSM-3R, DSM-4, ICD9, ICD10, CAMDEX) posso fare variare i dati di prevalenza per in fattore fino a 1:10 (6).

La prevalenza di Demenza aumenta ripidamente con l'età, da circa 1 % nella classe 60-65 anni a 45% nella classe 90-95 anni (9). Parallelamente, l'incidenza della Demenza cresce da < 1% per anno nella classe di età 65-70 anni a 14 % per anno nella classe di età \geq 85 anni (2).

In 4 studi condotti nella popolazione italiana con età \geq 60 anni, la prevalenza di Demenza è risultata nel range 6.2-11.1% (5)(7)(13)(14). In una revisione sistematica di 16 studi italiani di prevalenza della Demenza (4) selezionati in accordo alle indicazioni PRISMA (10), sono stati evidenziati numerosi limiti: a) qualità debole in tutti gli studi, in accordo ai criteri di valutazione del Alzheimer's Disease International (ADI) (1); b) epoca di svolgimento e di pubblicazione degli studi non attuale, con il 75% dei contributi antecedenti al 2000); c) scarsa rappresentatività della complessiva realtà nazionale, con 12/16 studi condotti in regioni dell'Italia settentrionale e centrale e solo 4/16 nell'Italia meridionale, con 3/4 di questi in Sicilia.

Non sono disponibili studi di prevalenza della Demenza in Puglia.

1. ADI/WAR. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009. London: Alzheimer's Disease International; 2009
2. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, White LR, D'Agostino RB. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology*. 1993, 43, 515-519
3. Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E, Di Pucchio A, Marzolini F, Canevelli M, Di Fiandra T, Vanacore N. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dementia in Europe: Estimates from the Highest-Quality Studies Adopting the DSM IV Diagnostic Criteria. *J Alzheimers Dis*. 2018, 66, 1471-1481
4. Bruti G, Cavallucci E, Mancini M, Bitossi A, Baldereschi M, Sorbi S. A systematic review of the quality of studies on dementia prevalence in Italy. *BMC Health Serv Res*. 2016, 16, 615
5. De Ronchi D, Fratiglioni L, Rucci P, Paternicò A, Graziani S, Dalmonte E. The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status. *Neurology*. 1998, 50, 1231-1238
6. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med*. 1997, 337, 1667-1674
7. Ferini-Strambi L, Marcone A, Garancini P, Danelon F, Zamboni M, Massussi P, Tedesi B, Smirne S. Dementing disorders in north Italy: prevalence study in Vescovato, Cremona Province. *Eur J Epidemiol*. 1997, 13, 201-204
8. Galeotti F, Giusti A, Meduri F, Raschetti R, Scardetti P, Vanacore N. Epidemiological data on dementia. In: ALCOVE (Alzheimer cooperative valuation in Europe) synthesis report. 2013 http://www.alcove-project.eu/images/pdf/ALCOVE_SYNTHESIS_REPORT_VF.pdf.
9. Kukull WA, Ganguli M. Epidemiology of dementia: concepts and overview. *Neurol Clin*. 2000, 18, 923-950
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009, 6, e1000097
11. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CR. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013, 9, 63-75
12. Reynish E, Fratiglioni L, Prince M, Bickel H, Kiejna A, Georges J. Prevalence of Dementia in Europe. *Alzheimer Europe*. 2006 http://ec.europa.eu/health/archive/ph_information/dissemination/diseases/docs/eurocode.pdf.
13. Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, Luciani P, Turtù F, Cavarzeran F, Amaducci L. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology*. 1990, 40, 626-631
14. Spada RS, Stella G, Calabrese S, Bosco P, Anello G, Guéant-Rodriguez RM, Romano A, Benamghar L, Guéant JL. Prevalence of dementia in mountainous village of Sicily. *J Neurol Sci*. 2009, 283, 62-65

1.1.2. Prevalenza del Disturbo Cognitivo Lieve (MCI).

Il Disturbo Cognitivo Lieve (MCI; Mild Cognitive Impairment) rappresenta un declino cognitivo di entità lieve, che non raggiunge la gravità richiesta per la diagnosi di Demenza. Il costrutto clinico dello MCI, che in larga parte, ma non obbligatoriamente, rappresenta la forma prodromica della Demenza, era stato in precedenza denominato Declino Cognitivo Associato all'Età (Aging-Associated Cognitive Decline; AACD) (8), mentre attualmente è definito dal DSM-5 Disturbo Neurocognitivo Lieve (1). La prevalenza di tale

condizione “prodromica” della Demenza, non solo per l’evoluzione della denominazione, ma anche per i diversi (a) criteri di diagnosi adottati, (b) setting di identificazione (es.: trasversale o prospettica), (c) metodi di valutazione funzionale (es.: soltanto declino della memoria oppure anche di altri domini cognitivi), (d) contesti socioculturali ed etnici in studio (13), è risultata molto variabile. Con i criteri diagnostici standardizzati della Mayo Clinic, la prevalenza del MCI nei soggetti con età ≥ 70 anni è stata definita 16% (12). In altri studi, la prevalenza è compresa tra 12-20 % nella popolazione con età ≥ 60 anni (12)(2)(5)(7)(11)(9), con maggiore frequenza nel range 16-20 % (17). La prevalenza dello AACD è risultata tra 21-27% in età ≥ 60 anni (6) (16). Adottando i criteri DSM-5, la prevalenza del Disturbo Neurocognitivo Lieve è risultata 20.3% nel range di età 60-80 anni (10).

Nella popolazione italiana con età > 65 anni, la prevalenza del MCI è stata definita tra 7.7% (15) e 16.1% (4), mentre la prevalenza del AACD è risultata 28% (18)(19).

Con la standardizzazione dei criteri diagnostici del MCI, ulteriori condizioni eterogenee di lieve danno cognitivo non rientranti nei criteri diagnostici dello MCI, in assenza di Demenza, sono denominate CIND (Cognitive Impairment No Dementia) (14); specifici criteri diagnostici del CIND sono stati proposti (17). La prevalenza del CIND è stata stimata nell’ordine del 22% nei soggetti con età > 70 anni (14) e nella popolazione italiana tra 9.5% (età > 65 anni) (15) e 5.1 % (età > 60 anni) (3).

Non sono disponibili studi di prevalenza del MCI, del AACD, CIND e del Disturbo Neurocognitivo Lieve in Puglia.

1. American Psychiatric Association DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006, 67, 2176-2185
3. De Ronchi D, Berardi D, Menchetti M, Ferrari G, Serretti A, Dalmonte E, Fratiglioni L. Occurrence of cognitive impairment and dementia after the age of 60: a population-based study from Northern Italy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005, 19, 97-105
4. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Inzitari M, Scafato E, Farchi G, Inzitari D. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*. 2007, 68, 1909-1916
5. Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, Saxton JA, Vanderbilt J, Lee CW. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghioheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010, 18, 674-683
6. Hanninen T, Koivisto K, Reinikainen KJ, Helkala EL, Soininen H, Mykkänen L, Laakso M, Riekkinen PJ. Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age Ageing*. 1996, 25, 201-205
7. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. 2002, 59, 1594-1599
8. Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr*. 1994, 6, 63-68
9. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, Breitner J, Lyketsos C, Jones B, Kawas C, Carlson M, Kuller LH. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol*. 2003, 60, 1385-1389
10. Luck T, Then FS, Schroeter ML, Witte V, Engel C, Loeffler M, Thiery J, Villringer A, Riedel-Heller SG. Prevalence of DSM-5 Mild Neurocognitive Disorder in Dementia-Free Older Adults: Results of the Population-Based LIFE-Adult-Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017, 25, 328-339
11. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol*. 2008, 63, 494-506
12. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Rocca WA. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2010, 75, 889-897
13. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2016, 22, 404-418
14. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdle JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008, 148, 427-434 Erratum in: *Ann Intern Med*. 2009, 151, 291-292
15. Ravaglia G, Forti P, Montesi F, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Dalmonte E, Bianchin M, Mecocci P. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc*. 2008, 56, 51-58
16. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology*. 2001, 56, 37-42
17. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013, 29, 753-772
18. Scafato E, Gandin C, Farchi G, Abete P, Baldereschi M, Di Carlo A, Inzitari D, Maggi S, Panza F, Solfrizzi V; I.P.R.E. A Working Group. Italian Project on Epidemiology of Alzheimer's disease (I.P.R.E.A.): study design and methodology of cross-sectional survey. *Aging Clin Exp Res*. 2005, 17, 29-34
19. Scafato E, Gandin C, Galluzzo L, Ghirini S, Cacciatore F, Capurso A, Solfrizzi V, Panza F, Cocchi A, Consoli D, Enzi G, Frisoni GB, Gandolfo C, Giampaoli S, Inzitari D, Maggi S, Crepaldi G, Mariotti S, Mecocci P, Motta M, Negrini R, Postacchini D, Rengo F, Farchi G; I.P.R.E.A. Working Group (Italian Project on Epidemiology of Alzheimer's disease). Prevalence of aging-

associated cognitive decline in an Italian elderly population: results from cross-sectional phase of Italian Project on Epidemiology of Alzheimer's disease (IPREA). Aging Clin Exp Res. 2010, 22, 440-449

1.2. Demenze e Malattie Neurodegenerative primarie. Classificazione

Demenze e "Malattie Neurodegenerative Primarie". Il numero delle malattie associate a Demenza supera il centinaio. Pur in assenza di dati di prevalenza specifici, può essere stimato che almeno 3/4 delle Demenze siano indotti da malattie "neurodegenerative primarie".

Il termine "neurodegenerazione", in uso dai primi del '900 (19), include condizioni eterogenee (26) che, attraverso molteplici meccanismi, inducono nella cellula nervosa una perdita di funzione o di struttura, o di ambedue (44).

La neurodegenerazione “primaria” definisce un processo patologico generato nel neurone; nella neurodegenerazione “secondaria”, invece, cause sistemiche o patologie del sistema nervoso provocano le alterazioni funzionali o strutturali del neurone (44). Il tipo di neurodegenerazione implicato distingue le Demenze Neurodegenerative primarie da quelle secondarie. I meccanismi di neurodegenerazione sono molteplici, in parte tra loro convergenti e solo parzialmente noti (26)(27): eccitotossicità cronica da L-glutamato o L-aspartato (29); danno mitocondriale, del metabolismo energetico (57), dei canali ionici voltaggio-dipendenti (33), del trasporto cellulare/assonale, delle zattere lipidiche (40); attivazione microgliale, produzione di ossido nitrico, neuroinfiammazione (53)(56); perdita di connessioni sinaptiche, compromissione di specifiche reti neurali su larga scala; morte cellulare.

Una classificazione delle Demenze neurodegenerative primarie fondata sugli specifici meccanismi neurodegenerativi coinvolti non è ancora definita; tuttavia, nel corso degli ultimi decenni, è stata progressivamente costruita una classificazione basata sul tipo di proteina mal configurata che in diverse forme cliniche di Demenza neurodegenerativa primaria viene accumulata nei neuroni, nella glia o nel compartimento extracellulare (**Proteinopatia**). L’accumulo della proteina mal configurata può rappresentare la causa o la conseguenza dei processi neurodegenerativi, anche in relazione ad alterazioni genetiche associate, che inducono una produzione anormale di proteina o che influenzano la suscettibilità a suoi effetti tossici.

La vasta maggioranza delle Demenze neurodegenerative primarie ricade in sei categorie di proteinopatie (13), rispettivamente dovute ad accumulo e mal ripiegamento di:

- amiloide- β ;
- proteina Tau associata ai microtubuli;
- proteina TDP-43;
- proteina FUS;
- α -sinucleina;
- proteina prionica.

Per la classificazione delle Demenze sono state impiegate categorie distintive eterogenee:

- eziologia primaria o secondaria, in funzione delle cause del danno neuronale;
- sindromi, caratterizzate dai domini cognitivi prevalentemente coinvolti e da altri segni e sintomi clinici presenti;
- età di esordio presenile o senile, fissando convenzionalmente a 65 anni il limite discriminante;
- decorso rapidamente o lentamente evolutivo, fissando a 2 anni il limite discriminante di sopravvivenza dall’esordio;
- reversibilità o irreversibilità, in funzione della possibilità o meno di un trattamento risolutivo;
- presentazione familiare o sporadica.

La nozione di Proteinopatia ha avviato la possibilità di consolidare una classificazione patogenetica per la maggior parte delle Demenze neurodegenerative primarie, definendo almeno alcuni dei meccanismi molecolari. Tuttavia, la sistematizzazione delle altre categorie classificatorie (sindromi, età di esordio, decorso, genetica, neuropatologia), nelle classi di proteinopatie fin qui individuate necessita di ulteriori e complessi approfondimenti.

Viene qui riportata una sintetica classificazione di una parte delle Demenze neurodegenerative primarie basata sulla proteinopatia prevalentemente coinvolta:

- Malattia di Alzheimer;
- Degenerazione Frontotemporale Lobare (FTLD);
- Malattia a Corpi di Lewy;
- Malattia Prionica.

I criteri clinici di diagnosi stabiliti con consenso internazionale per le prime tre forme, che costituiranno la grande maggioranza dei Disturbi Neurocognitivi censiti nello Studio Pilota, sono richiamati nella Sezione 15; la classificazione ed i criteri diagnostici della Malattia Prionica sono richiamati nella Sezione 1.3.

Nella classificazione viene considerato anche il Disturbo Cognitivo Vascolare, nel quale non è presente una specifica proteinopatia: tuttavia, meccanismi vascolari sono intricatamente connessi a meccanismi di neurodegenerazione ed un’estesa serie di dati neuropatologici ha dimostrato che nel Disturbo Cognitivo Vascolare una o più proteinopatie (principalmente, amiloide- β , TP-43, α -sinucleina) coesistono in associazione al danno vascolare.

La classificazione può attualmente essere estesa ad altre forme di Demenza neurodegenerativa primaria, certamente correlate su base neuropatologica a proteinopatie, per alcune delle quali sono state

definite autonomia nosografica ed una significativa prevalenza, ma per le quali ancora mancano criteri diagnostici clinici stabiliti su base internazionale:

- Proteinopatie Tau
 - PART (Primary Age-related Tauopathy)
 - AGD (Argyrophilic Grain Disease)
 - GGT (Globular Glial Tauopathy)
- Proteinopatia TDP-43
 - LATE (Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy)
- Proteinopatia α -sinucleina
 - NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation).

La **Tauopatia Primaria Legata all'età** (Age Related Primary Tauopathy; PART) definisce una condizione di depositi Tau iperfosforilata 3R+4R con formazione di NFT nelle aree entorinali e limbiche (corteccia entorinale e perinale; giro paraippocampale; subiculum; amigdala; nucleo basale di Meynert; regione ippocampale anteriore CA1; primo settore del Corno d'Ammonio) senza (PART Definita), o con minimo (PART Possibile) accumulo di A β isocorticale; è bassissima l'associazione con APOE- ϵ 4; età media di esordio maggiore rispetto ad AD. La traiettoria delle lesioni non raggiunge mai le sedi isocorticali compromesse nella AD avanzata (24). Nel 50% delle diagnosi neuropatologiche PART è stata posta una diagnosi errata in vita di AD (51).

La **Malattia a Granuli Argirofili** (Argyrophilic Grain Disease, AGD) presenta specifici depositi di Tau 4R in amigdala, ippocampo Ca1, corteccia entorinale, insulare, orbitofrontale, nucleo accumbens, neocorteccia, gangli della base, tronco (traiettoria di lesioni in 4 stadi). La prevalenza della AGD cresce con l'età, da circa 8% in età 60-69 a > 25-30 % dopo gli 80 aa e ~ 100% negli ultracentenari. AGD è ritenuta per frequenza al terzo posto tra le demenze degenerative (5)(11)(47).

Le **Tauopatie Globulari Giali** (Globular Glial Tauopathy; GGT) sono rare Tauopatie 4R con pattern di accumulo distintivo, differente dai patterns di AGD, PSP, CBD, FTLD-MAPT, che può coinvolgere sedi frontotemporali, corteccia motoria, tratti corticospinali, ed è accompagnato peculiarmente da alterazioni della Sostanza Bianca (Tauopatia con Leucoencefalopatia); fenotipi eterogenei (9) (20).

La **Encefalopatia Predominante Limbica legata all'età con accumulo di TDP-43** (Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy; LATE) è stata recentemente caratterizzata come entità nosografica causa di demenza ad esordio tardivo, dopo gli 80 anni (<20% con età di esordio <75). L'evoluzione è in 6 stadi: strutture limbiche, bulbo olfattorio, neocorteccia, gangli basali, troncoencefalo. (41).

La **Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro** (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation; NBIA) ad esordio tardivo, include un gruppo di rare sindromi con disordini extrapiramidali, psichiatrici e cognitivi progressivi, accompagnate da accumulo di Fe nei gangli della base, in particolare globo pallido, substantia nigra pars reticulata, talamo, striato, nucleo dentato, con pattern in parte sindrome-specifico (17)(48).

Principali Demenze Neurodegenerative Primarie da Proteinopatie, genetica, sindromi cliniche con criteri diagnostici internazionali definite (ricavato da (13), modificato)								
Malattia	Malattia di Alzheimer	Degenerazione Frontotemporale Lobare (FTLD)			Malattia a Corpi di Lewy	Malattia prionica	Disturbo Cognitivo Vascolare	
		FTLD-Tau	FTLD -TDP	FTLD-FUS			Singoli geni: CVD (3)	
Geni	APP PSEN1 PSEN2 (APOE) (ABCA7) (TOMM4D) (TREM2)	MAPT	C9orf72 GRN VCP TARDBP TBK1 DCTN1	FUS	PARK2 LRRK2 SNCA SLARB2 DJ1 PINK1 (GBA)	PRNP	Notch3	CADASIL
							HtrA	CARASIL
							SLC2A10	S. arterie tortuose
							APP	CAA

Proteina normale	Aβ-42 Aβ-40	Tau 3R e 4R	Tau 3R o Tau 4R	TDP-43	FUS	α- sinucleina	PrP ^c	Singoli geni: CVD e patologia multisistemica (3)		
Proteine mal assemblate o aggregate	Aβ	Tau iper- fosforilata	Tau iper- fosforilata	TDP-43	FUS	Corpi di Lewy	PrP ^{Sc}		HBB	Anemia falciforme
Localizzazione cellulare	Extra	Intra	Intra				Extra		GLA	M. Fabry
Sedi di lesione	Aggregazione in aree del SNC vulnerabili, malattia-specifiche ("disease signature")								MT-TL1	MELAS
Meccanismi di degenerazione	Alterazioni molecolari danneggiano funzioni cellulari; perdita di connessioni sinaptiche, morte cellulare; gliosi; infiammazione								COL3A1	Ehlers- Danlos
	La proteina anomala può essere un biomarcatore dell'ambiente patologico, avere tossicità diretta o rappresentare ambedue i processi								ACTA2	Marfan
Estensione spaziale	Traiettorie lungo reti neurali su larga scala, malattia-specifiche; diffusione "prion like" (4)(49)(52)								Geni associati a CVD e fattori di rischio (3)	
Estensione temporale	Continuum preclinico in anni o decenni; continuum clinico con evoluzione lenta da > 2anni → → > 10 anni						Evoluzione rapida in < 2 anni		ABO	APOE
									PITX2	FOXF2
Malattia	Malattia di Alzheimer (8)(39) (46)	Degenerazione Frontotemporale Lobare (FTLD)			Malattia a Corpi di Lewy (35)	Malattia prionica (6)(31)(45)			ZFHX3	FOXC1
		FTLD -Tau (45%)		FTLD -TDP (45%)		FTLD -FUS (10%))		HDAC9	GUCY1A3	
		3R	4R	3R 4R	A		B	C	D	TSPAN2
					Sottotipi (28) (32)			MTHFR		
Sindromi	Tipica (37)	Demenza Frontotemporale variante comportamentale (*) (TDP-A)(TDP- B)(TDP-C)(Tau 3R 4R)(FUS) Malattia di Pick (Tau 3R)			Demenza a Corpi di Lewy (36)	CJD		Patogenesi		
	Amnestica ad esordio tardivo	Afasia Progressiva Primaria (*) variante agrammatica /non fluente (Tau 3R 4r)(TDP-A) (15)				CJD Variante		Grandi vasi		
	Atipica (38)	Afasia Progressiva Primaria variante semantica (TDP-C) (16)						Piccoli vasi		
(*) sindromi associate anche a patologia Alzheimer	Comportamental e disesecutiva (43)	Demenza Frontotemporale-Malattia del Motoneurone (TDP-B)(FUS) (7)			Parkinson demenza (14)	Insonnia familiare fatale		Infarti		
	Afasia progressiva primaria logopenica (16)	Sindrome Corticobasale (*) (Tau 4R) (2)				Sindrome di Gerstmann- Sträussler- Scheinker		Emorragie		
	Atrofia corticale posteriore) (10)	Paralisi Sopranucleare progressiva (Tau 4R) (18)(34)(54)						Perdita di mielina		
								Danno assonale		
								Infiammazione		
								Danno Barriera		
								Incremento degli spazi di Virchow- Robin		
								Sindromi		
								Infarto strategico		
								Infarti multipli		
								Malattia di Binswanger		
								Disturbo tardivo post stroke		
								Patologia mista		
								M. di Alzheimer		
								M. a Corpi di Lewy		
								Sclerosi Ippocampale		

Processo diagnostico	Tradurre la storia del paziente in una mappa neuroanatomica dinamica della patologia sottostante e della proteinopatia associata, anche mediante il supporto di biomarcatori "in vivo" della malattia
-----------------------------	---

Demenze Neurodegenerative Primarie da Proteinopatie con classificazione e sindrome clinica in corso di definizione		
Proteine mal assemblate o aggregate	Sindromi	Note
Proteina Tau iperfosforilata	PART (Primary Age-related Tauopathy)	Disturbo Neurocognitivo anestico e disesecutivo, con conservazione della memoria episodica; copresenza frequente di depressione.
	AGD (Argyrophilic Grain Disease)	L'esordio clinico è eterogeneo: a) amnestico ad evoluzione lenta associato ad irritabilità ed agitazione; b) comportamentale, indistinguibile da bvFTD; c) psichiatrico, con variabili quadri di psicosi o grave disturbo dell'umore.
	GGT (Globular Glial Tauopathy)	Quadri clinici spesso simili a bvFTD
Proteina TDP-43 iperfosforilata	LATE (Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy)	Indistinguibile clinicamente da AD, ma decorso meno grave di AD. Possibile esordio psichiatrico. La maggioranza dei casi LATE presenta Sclerosi Ippocampale (HS). Associazione con altre patologie neurodegenerative
Proteina α-sinuclina	NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) ad esordio tardivo	Rare sindromi extrapiramidali associate a disordini psichiatrici e cognitivi; tra le principali: PKAN atipica da mutazioni del gene PANK2 (pantotenate kinase associated neurodegeneration); Neuroferritinopatia da mutazioni del gene FTL (ferritin light chain); Aceruloplasminemia da mutazione del gene CP (ceruloplasmin); formr idiopatiche senza difetto genetico identificato

Viene inoltre schematizzata una classificazione di Demenze neurodegenerative primarie in base all'età di esordio (42).

Lesioni anatomopatologiche correlate a demenza: prevalenza per classi di età (tratto da (42), modificato)												
FTLD	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Sinucleinopatie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AD sporadica tipica	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AD sporadica atipica	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
HS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LATE-TDP-43	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Arteriolosclerosi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Infarti Cerebrali	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PART	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AGD	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Età	60	70			80			90			100	
Nota: FTLD = Degenerazione Frontotemporale lobare; AD = Malattia di Alzheimer; LATE= Limbic- predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy; HS = Sclerosi Ippocampale; PART = Tauopatia Primaria legata all'Età; AGD = Malattia a Granuli Argirofilii												
Il colore scuro rappresenta valori crescenti di prevalenza per classe di età												

Dalle schematiche classificazioni proposte emerge la specificità della Proteinopatia con accumulo di amiloide- β nella AD, ferma restando la comprovata alta frequenza di forme miste con copresenza di altre

proteinopatie e/o di danno vascolare nella AD e la copresenza di accumulo di Amiloide- β in altre proteinopatie non-AD (12)(23)(25). La documentazione “in vivo” di accumulo cerebrale di Amiloide- β tramite PET con specifici traccianti e/o da bassi livelli di A- β 1-42 nel Liquor è incorporata nei criteri clinici di diagnosi di AD (1)(21)(37)(50). Tutte le Demenze neurodegenerative primarie che non presentano “in vivo” biomarcatori positivi per accumulo di amiloide- β sono raggruppabili nella denominazione generale **SNAP (Suspected Non-Alzheimer Pathology)** (22)(30)(55). La denominazione SNAP testimonia la rilevanza dei biomarcatori per la diagnosi clinica e traduce direttamente nel contesto clinico la classificazione neuropatologica delle Demenze neurodegenerative primarie basata sulla proteinopatia coinvolta.

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. 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.* 2011, 7, 270-279
2. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013, 80, 496-503
3. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017, 120, 472-495
4. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretzschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* 2006, 112, 389-404
5. Braak H, Braak E. Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. *J Neural Transm.* 1998, 105, 801-819
6. Brown K, Mastrianni JA. The prion diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010, 23, 277-298
7. Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S, Hodges JR. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain.* 2011, 134, 2582-2594
8. Caselli RJ, Reiman EM. Characterizing the preclinical stages of Alzheimer's disease and the prospect of presymptomatic intervention. *J Alzheimers Dis.* 2013, 33, Suppl 1, S405-416
9. Chung DC, Carlomagno Y, Cook CN, Jansen-West K, Daugherty L, Lewis-Tuffin LJ, Castanedes-Casey M, DeTure M, Dickson DW, Petrucelli L. Tau exhibits unique seeding properties in globular glial tauopathy. *Acta Neuropathol Commun.* 2019, 7, 36
10. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Boeve BF, Cappa SF, Dickerson BC, Dubois B, Graff-Radford NR, Krolak-Salmon P, Lehmann M, Mendez MF, Pijnenburg Y, Ryan NS, Scheltens P, Shakespeare T, Tang-Wai DF, van der Flier WM, Bain L, Carrillo MC, Fox NC. Shining a light on posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2013, 9, 463-465
11. Das S, Ishaque A. Argyrophilic grain disease: a clinicopathological review of an overlooked tauopathy. *Folia Neuropathol.* 2018, 56, 277-283
12. De Reuck J, Maurice CA, Deramecourt V, Pasquier F, Cordonnier C, Leys D, Bordet R. Aging and cerebrovascular lesions in pure and in mixed neurodegenerative and vascular dementia brains: a neuropathological study. *Folia Neuropathol.* 2018, 56, 81-87
13. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol.* 2017, 13, 457-476
14. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Kordczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Movement Disorders.* 2007, 22, 1689-1707
15. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, Johnson JK, Weiner MW, Miller BL. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2004, 55, 335-346
16. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascofsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011, 76, 1006-1014
17. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet.* 2009, 46, 73-80
18. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Mov Disord.* 2017, 32, 853-864
19. Hospital (Lond 1886). The Diagnosis of Nerve Degeneration. 1901, 30, 44
20. Ikeda C, Yokota O, Miki T, Takenoshita S, Ishizu H, Terada S, Yamada N. Astrocytic Tau Pathologies in Argyrophilic Grain Disease and Related Four-repeat Tauopathies. *Acta Med Okayama.* 2018, 72, 211-221
21. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016, 87, 539-547
22. Jack CR Jr, Knopman DS, Chételat G, Dickson D, Fagan AM, Frisoni GB, Jagust W, Mormino EC, Petersen RC, Sperling RA, van der Flier WM, Villemagne VL, Visser PJ, Vos SJ. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology—concept and controversy. *Nat Rev Neurol.* 2016, 12, 117-124

23. James BD, Wilson RS, Boyle PA, Trojanowski JQ, Bennett DA, Schneider JA. TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinical Alzheimer's-type dementia. *Brain*. 2016, 139, 2983-2993
24. Josephs KA, Murray ME, Tosakulwong N, Whitwell JL, Knopman DS, Machulda MM, Weigand SD, Boeve BF, Kantarci K, Petrucelli L, Lowe VJ, Jack CR Jr, Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW. Tau aggregation influences cognition and hippocampal atrophy in the absence of beta-amyloid: a clinic-imaging-pathological study of primary age-related tauopathy (PART). *Acta Neuropathol*. 2017, 133, 705-715
25. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol*. 2017, 134, 171-186
26. Kovacs GG. Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine. *Int J Mol Sci*. 2016, 17, 189
27. Kovacs, G.G.; Botond, G.; Budka, H. Protein coding of neurodegenerative dementias: The neuropathological basis of biomarker diagnostics. *Acta Neuropathol*. 2010, 119, 389–408
28. Lee EB, Porta S, Michael Baer G, Xu Y, Suh E, Kwong LK, Elman L, Grossman M, Lee VM, Irwin DJ, Van Deerlin VM, Trojanowski JQ. Expansion of the classification of FTLT-DTP: distinct pathology associated with rapidly progressive frontotemporal degeneration. *Acta Neuropathol*. 2017, 134, 65-78
29. Lewerenz J, Maher P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases-What is the Evidence? *Front Neurosci*. 2015, 9, 469
30. Lowe VJ, Lundt ES, Albertson SM, Przybelski SA, Senjem ML, Parisi JE, Kantarci K, Boeve B, Jones DT, Knopman D, Jack CR Jr, Dickson DW, Petersen RC, Murray ME. Neuroimaging correlates with neuropathologic schemes in neurodegenerative disease. *Alzheimers Dement*. 2019, 15, 927-939
31. Mackenzie G, Will R. Creutzfeldt-Jakob disease: recent developments. *F1000Res*. 2017, 6, 2053
32. Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, Sampathu DM, Du Plessis D, Jaros E, Perry RH, Trojanowski JQ, Mann DM, Lee VM. A harmonized classification system for FTLT-DTP pathology. *Acta Neuropathol*. 2011, 122, 111-113
33. Magri A, Messina A. Interactions of VDAC with Proteins Involved in Neurodegenerative Aggregation: An Opportunity for Advancement on Therapeutic Molecules. *Curr Med Chem*. 2017, 24, 4470-4487
34. Massey LA, Jäger HR, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, Kallis C, Holton J, Revesz T, Burn DJ, Yousry T, Lees AJ, Fox NC, Micallef C. The midbrain to pons ratio: a simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2013, 80, 1856-1861
35. McKeith I. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: where two worlds collide. *Pract Neurol*. 2007, 7, 374-382
36. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche H, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017, 89, 88-100
37. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia 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*. 2011, 7, 263-269
38. Mendez MF, Lee AS, Joshi A, Shapira JS. Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2012, 27, 413-420
39. Mendez MF. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *Continuum (Minneapolis)*. 2019, 25, 34-51
40. Mesa-Herrera F, Taoro-González L, Valdés-Baizabal C, Diaz M, Marín R. Lipid and Lipid Raft Alteration in Aging and Neurodegenerative Diseases: A Window for the Development of New Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2019, 20, 3810
41. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, Rademakers R, Alafuzoff I, Attems J, Brayne C, Coyle-Gilchrist ITS, Chui HC, Fardo DW, Flanagan ME, Halliday G, Hokkanen SRK, Hunter S, Jicha GA, Katsumata Y, Kawas CH, Keene CD, Kovacs GG, Kukull WA, Levey AI, Makkinejad N, Montine TJ, Murayama S, Murray ME, Nag S, Rissman RA, Seeley WW, Sperling RA, White lli CL, Yu L, Schneider JA. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. 2019, 142, 1503-1527
42. Nelson PT, Trojanowski JQ, Abner EL, Al-Janabi OM, Jicha GA, Schmitt FA, Smith CD, Fardo DW, Wang WX, Kryscio RJ, Neltner JH, Kukull WA, Cykowski MD, Van Eldik LJ, Ighodaro ET. "New Old Pathologies": AD, PART, and Cerebral Age-Related TDP-43 With Sclerosis (CARTS). *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016, 75, 482-498
43. Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, Kramer JH, van der Vlies AE, La Joie R, Rosen HJ, van der Flier WM, Grinberg LT, Rozemuller AJ, Huang EJ, van Berckel BN, Miller BL, Barkhof F, Jagust WJ, Scheltens P, Seeley WW, Rabinovici GD. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015, 138, 2732-49
44. Przedborski S. (2008) Neurodegeneration. In: Gendelman H.E., Ikezu T. (eds) *Neuroimmune Pharmacology*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-0-387-72573-4_17
45. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol*. 2012, 11, 618-628
46. Rabinovici GD. Late-onset Alzheimer Disease. *Continuum*. 2019, 25, 14-33

47. Rodríguez RD, Suemoto CK, Molina M, Ascimento CF, Leite RE, de Lucena Ferretti-Rebustini RE, Farfel JM, Heinsen H, Nitrini R, Ueda K, Pasqualucci CA, Jacob-Filho W, Yaffe K, Grinberg LT. Argypophilic Grain Disease: Demographics, Clinical, and Neuropathological Features From a Large Autopsy Study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016, 75, 628-635
48. Schneider SA, Dusek P, Hardy J, Westenberger A, Jankovic J, Bhatia KP. Genetics and Pathophysiology of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). *Curr Neuropharmacol*. 2013, 11, 59-79
49. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009, 62, 42-52
50. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011, 7, 280-292
51. Teylan M, Besser LM, Crary JF, Mock C, Gauthreaux K, Thomas NM, Chen YC, Kukull WA. Clinical diagnoses among individuals with primary age-related tauopathy versus Alzheimer's neuropathology. *Lab Invest*. 2019, 99, 1049-1055
52. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002, 58, 1791-1800
53. Verkhratsky A, Nedergaard M. Physiology of Astroglia. *Physiol Rev*. 2018, 98, 239-389
54. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*. 2005, 128, 1247-1258
55. Wisse LEM, Das SR, Davatzikos C, Dickerson BC, Xie SX, Yushkevich PA, Wolk DA. Defining SNAP by cross-sectional and longitudinal definitions of neurodegeneration. *Neuroimage Clin*. 2018, 18, 407-412
56. Yuste JE, Tarragon E, Campuzano CM, Ros-Bernal F. Implications of glial nitric oxide in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci*. 2015, 9, 322
57. Zhou Z, Austin GL, Young LEA, Johnson LA, Sun R. Mitochondrial Metabolism in Major Neurological Diseases. *Cells*. 2018, 7, 229

1.3. Demenze rapidamente progressive e Demenze reversibili e trattabili

In contrasto con le forme di Demenza che si sviluppano con lenta progressione nel corso di anni, altre presentano uno sviluppo subacuto ed una progressione rapida, con exitus in un breve arco temporale, < 2 anni.

Cause di Demenze rapidamente progressive [tratto da (6)]	
Neurodegenerative	Malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD)(forme: sporadica; genetica; variante)
	Malattia di Alzheimer
	Demenza Demenza Fronttemporalea Corpi di Lewy
	Degenerazione Corticobasle
	Paralisi sopranucleare Progressiva
Infettive	Encefaliti virali, compresa encefalite da HSV (*)
	Demenza da HIV (*)
	Leucoencefalopatia Multifocale progressiva da JV
	Panencefalite sclerosante Subacuta
	Infezioni micotiche (*)
	Neurosifilide (*)
	Malattia di Lyme (*)
	Encefalite da ameba (*)
	Malattia di Whipple (*)
Tossiche-Metaboliche o Carenziali	Deficit di B12 (*)
	Deficit di B1 (S. di Wernicke-Korsakoff e S. di Marchiafava-Bignami) (*)
	Deficit di niacina (*)
	Deficit di folati (*)
	Deficit di Fe (*)
	Uremia (*)
	Dialisi (*)
	Malattia di Wilson (*)
	Encefalopatia porto-sistemica (*)
	Degenerazione epatocerebrale acquisita (*)
	Porfiria (*)
	Tossicità da bismuto (*)

	Tossicità da litio (*)
	Tossicità da mercurio (*)
	Tossicità da arsenico (*)
	Anormalità elettrolitiche (*)
	Benzodiazepine
	Farmaci con azione anticolinergica
	Antipertensivi
Autoimmuni	Encefalopatia di Hashimoto (*)
	Encefalite limbica paraneoplastica (*)
	Encefalite autoimmune non paraneoplastica (*)
	Cerebriti Lupica (*)
	Altre vasculiti del SNC (*)
	Sarcoidosi (*)
Disendocrine	Disordini tiroidei (*)
	Disordini paratiroidei (*)
	Disordini surrenalici (*)
Paraneoplastiche	Condizioni paraneoplastiche non autoimmuni (*)
	Metastasi nel SNC (*)
	Linfoma primario del SNC (*)
	Linfoma intravicolare (*)
	Granulomatosi Linfomatoide (*)
	Gliomatosis cerebri (*)

Una consistente parte delle Demenze rapidamente progressive è rappresentata da forme che, se appropriatamente trattate, sono potenzialmente reversibili o parzialmente responsive ai trattamenti con riduzione dell'invalidità e prolungamento dell'aspettativa di vita [in tabella contrassegnate con (*)]. La tempestività della diagnosi e della terapia appropriata sono cruciali per modificare la prognosi altrimenti infausta (4)(5). Tra le forme rapidamente progressive, in tutte le serie pubblicate, sono presenti forme di Demenza neurodegenerativa primaria non-CJD, con rapida evolutività e con diagnosi definita da riscontro autoptico. Le ragioni della rapidità di evoluzione di alcune forme di Demenza neurodegenerativa primaria non sono note; la Demenza a Corpi di Lewy ha una aspettativa di vita inferiore a quella delle altre Demenze neurodegenerative primarie (Sezione 1.4.4), ad eccezione della FTD-MND con durata di malattia ancora più breve.

Molte delle condizioni patologiche non neurodegenerative responsabili di Demenza ad esordio rapidamente progressivo, possono presentarsi con lenta progressione. Anche in queste forme, la tempestività della diagnosi e della terapia appropriata sono cruciali per migliorare la prognosi dell'invalidità.

Altre condizioni patologiche reversibili possono determinare forme di declino cognitivo di grado variabile, dal lieve al maggiore, lentamente progressivo se non trattato.

Altre cause di Declino Cognitivo a lenta evolutività, potenzialmente reversibili e trattabili	
Patologia Psichiatrica	Depressione
	Schizofrenia ad esordio tardivo
Patologia Respiratoria	Sleep Apnea
	Broncopneumopatie Croniche Ostruttive

Diabete tipo 2	Vasculopatia; crisi di ipoglicemia severa ricorrenti; sindrome metabolica
Patologia Neurologica	Idrocefalo Occulto Normoteso
	Privazione di sonno

Nelle numerose serie cliniche pubblicate, le percentuali delle forme di Demenza rapidamente progressiva dovute ai 5 gruppi diagnostici sopra riportati variano notevolmente in funzione dell'afferenza dei casi ai centri ospedalieri diagnostici: ad es., la frequenza della Malattia di Creutzfeldt-Jakob è riportata con percentuali molto variabili (dal 15 al 60%) nell'ambito di tutte le demenze rapidamente progressive (1)(6)(8)(12)(14). Nell'ambito della CJD, la forma sporadica, con variabilità fenotipica correlata a differenti basi molecolari (10)(11), è nettamente prevalente (75-90%) rispetto alla forma genetica (10-22%) ed alla forma variante o iatrogena (1-3%) (6)(15). I criteri diagnostici della CJD sporadica sono stati recentemente rivisti (17).

Considerando le forme potenzialmente reversibili, sia a rapida che a lenta evolutività, i dati di prevalenza sono molto discordanti, con variazioni da 1.5% (13) a 9% (4) o addirittura 19.17% (2) delle Demenze diagnosticate (2)(3)(16). Differenze tra i diversi criteri diagnostici adottati (9), tra i range di età considerati (in generale, è osservabile una riduzione percentuale di incidenza al crescere dell'età (3) e tra le diverse tipologie di coorte in studio (popolazione generale od ospedaliera; diverse condizioni sociodemografiche, culturali e sanitarie) possono essere alla base di tali discrepanze.

Le demenze rapidamente progressive rappresentano uno dei più complessi problemi sottoposti al neurologo (7). Lo spettro di diagnosi eziologiche da considerare è vastissimo. La presentazione clinica è eterogenea, con sintomi cognitivi, comportamentali, psichiatrici, neurologici non specifici per la maggior parte delle forme e con sequenza temporale variabile. I protocolli diagnostici relativi alla maggior parte delle forme sono basati su parametri di neuroimmagine, di patologia clinica e di analisi genetica non ubiquitariamente accessibili. Lo screening minimo necessario per indirizzare la diagnosi è ampio e va opportunamente individualizzato per ciascun paziente. Nonostante un approccio sistematico, le diagnosi incerte o suggerite soltanto da criteri di esclusione o non formulate, rimangono numerose.

Negli studi di prevalenza e di incidenza del Disturbo Neurocognitivo, le forme rapidamente progressive non sono in genere specificatamente differenziate.

L'organizzazione di un Centro di riferimento, fisico o virtuale con collegamento tra le diverse competenze diagnostiche, dedicato alla diagnosi tempestiva delle Demenze a rapida evoluzione, sarebbe auspicabile.

L'organizzazione di un registro per i casi con sospetto clinico di Demenza neurodegenerativa primaria non-CJD a rapida progressione, finalizzato ad una raccolta di dati omogenea e strutturata, andrebbe istituito su base regionale.

1. Anuja P, Venugopalan V, Darakhshan N, Awadh P, Wilson V, Manoj G, Manish M, Vivek L. Rapidly progressive dementia: An eight year (2008-2016) retrospective study. *PLoS One*. 2018, 13, e0189832
2. Bello VME, Schultz RR. Prevalence of treatable and reversible dementias: A study in a dementia outpatient clinic. *Dement Neuropsychol*. 2011, 5, 44-47
3. Chari D, Ali R, Gupta R. Reversible dementia in elderly: Really uncommon? *J Geriatr Ment Health* 2015, 2, :30-37
4. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003, 163, 2219-2229
5. Freter S, Bergman H, Gold S, Chertkow H, Clarfield AM. Prevalence of potentially reversible dementias and actual reversibility in a memory clinic cohort. *CMAJ*. 1998, 159, 657-662
6. Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Neurol Clin*. 2007, 25 783-807
7. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol*. 2008, 64, 97-108
8. Geschwind MD. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum*. 2016, 22 510-357
9. Maletta GJ. The concept of "reversible" dementia. How nonreliable terminology may impair effective treatment. *J Am Geriatr Soc*. 1990, 38, 136-140
10. Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, Farlow M, Dickson DW, Sima AA, Trojanowski JQ, Petersen RB, Gambetti P. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1996, 39, 767-778
11. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*. 1999, 46, 224-233

12. Rosenbloom MH, Atri A. The evaluation of rapidly progressive dementia. *Neurologist*. 2011, 17, 67-74
13. Sellal F, Becker H. Démences potentiellement curables [Potentially reversible dementia]. *Presse Med*. 2007, 36, 289-298
14. Studart Neto A, Soares Neto HR, Simabukuro MM, Solla DJF, Gonçalves MRR, Fortini I, Castro LHM, Nitrini R. Rapidly Progressive Dementia: Prevalence and Causes in a Neurologic Unit of a Tertiary Hospital in Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017, 31, 239-243
15. Takada, LT, Kim, M-O, Cleveland, RW, Wong, K, Forner, SA, Gala, II, Fong, JC, Geschwind, MD. 2016. Genetic Prion Disease: Experience of a Rapidly Progressive Dementia Center in the United States and a Review of the Literature. *Am J Med Genet Part B*, 174B, 36– 69
16. Tripathi M, Vibha D. Reversible dementias. *Indian J Psychiatry*. 2009, 51 Suppl 1, S52-55
17. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins SJ, Jansen GH, Stokin GB, Pimentel J, Hewer E, Collie D, Smith P, Roberts H, Brandel JP, van Duijn C, Pocchiari M, Begue C, Cras P, Will RG, Sanchez-Juan P. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009, 132, 2659-2668

1.4. Il “continuum” del Disturbo Neurocognitivo nella patologia neurodegenerativa.

Le patologie neurodegenerative che inducono Demenza possono essere presenti per numerosi decenni prima del raggiungimento della soglia in cui iniziano a manifestarsi i sintomi cognitivi. Nelle diverse forme di malattie neurodegenerative primarie, i processi patologici iniziano in sedi diverse e si estendono secondo una traiettoria spaziale e temporale per alcune forme clinica oggi ben definita. Il fenotipo clinico e la sua evoluzione sono determinati dalle sedi e dai tempi di sviluppo della neurodegenerazione, con differenze significative incorporabili tra i criteri diagnostici clinici delle diverse malattie. In tutte le forme, disturbo cognitivo e processo neurodegenerativo sottostante procedono secondo un “continuum” biologico e clinico, convenzionalmente distinguibile in “stadi”. Per sottolineare lo stretto legame tra la presenza del disturbo cognitivo e la perdita di funzione o di struttura neuronale che lo sottende, il DSM-5 ha introdotto la nuova denominazione di “Disturbo Neurocognitivo” (Neurocognitive Disorder, NCD) (2).

La caratterizzazione patologica e clinica dei singoli stadi è stata ben definita nella Malattia di Alzheimer (5) (10) (13) (14) (22) (28). Correlazioni patologiche e cliniche sono altresì stabilite nelle sinucleinopatie, con Malattia di Parkinson (3)(4)(6) e con Malattia a Corpi di Lewy (15) (16) (17) (20) (30), nelle patologie da TDP-43 (24), nelle patologie da proteina Tau (7) (29), in particolare PSP (18) (23), CBD (19), Malattia di Pick (9).

La transizione tra condizione cognitiva normale e cognizione alterata, prima ed anche indipendentemente dallo sviluppo successivo di Demenza, è stata ben caratterizzata da oltre due decenni con la denominazione di “Disturbo Cognitivo Lieve” (Mild Cognitive Impairment, MCI) (25).

Coerentemente, il DSM-5 distingue tra il Disturbo Neurocognitivo Lieve (NCD Lieve), assimilabile allo MCI, ed il Disturbo Neurocognitivo Maggiore (NCD Maggiore) che caratterizza la Demenza (2). I criteri diagnostici del NCD Lieve e del NCD Maggiore definiti dal DSM-5 sono riportati al successivo punto 13. L'operatività applicativa dei nuovi criteri diagnostici del DSM-5 è in corso di definizione in relazione ai diversi settings (ricerca, studi di popolazione, casistiche afferenti a strutture specialistiche, diagnosi clinica) (8)(26) (27).

Nel continuum delle traiettorie spaziali e temporali delle malattie neurodegenerative che inducono Disturbo Neurocognitivo possono essere distinti 4 stadi di evoluzione:

- Malattia Preclinica
- Malattia in stadio di Transizione
- Malattia Prodromica con MCI o Disturbo Neurocognitivo Lieve
- Malattia con Disturbo Neurocognitivo Maggiore o Demenza

Nella malattia Preclinica possono essere riconosciute due distinte fasi del processo neuropatologico asintomatico rappresentate, rispettivamente, da una prima fase in cui un'alterazione patologica specifica è già presente ma non è ancora accompagnata a neurodegenerazione (12) e da una seconda fase in cui la neurodegenerazione si è instaurata, seppure clinicamente asintomatica (11).

Nella malattia in stadio di transizione, al processo neurodegenerativo si associano sottili sintomi cognitivi (10) (11).

Nella malattia Prodromica possono essere definite forme iniziali ("early") o avanzate ("late") in funzione della progressione del deficit cognitivo e del processo neuropatologico (21).

La Malattia con Disturbo Neurocognitivo Maggiore o Demenza può essere catalogata secondo tre stadi di gravità (Demenza lieve, moderata, grave), ricavabili in base ad una breve analisi clinica diretta combinata con un'intervista a persona informata di riferimento (10).

Nelle malattie con Disturbo Neurocognitivo l'allargamento dell'attenzione, dalle sole forme con Disturbo Maggiore (Demenza) all'intero continuum che precede tale evoluzione (forma Preclinica, forma di Transizione, forma Prodromica), ripropone modelli di indagine, di classificazione e di intervento da tempo consolidati in numerosi settori della Medicina (es.: ipertensione arteriosa; diabete; cardiologia; oncologia), sviluppatasi con lo scopo di scoprire precocemente la presenza di malattia e di intraprendere azioni preventive o terapeutiche deputate a migliorare gli obiettivi di salute. Nell'approccio alle malattie del sistema nervoso centrale, ed in particolare alle malattie neurodegenerative con Disturbo Neurocognitivo, tale approccio ha rilevanti e del tutto peculiari implicazioni etiche, in particolare negli studi di popolazione (1).

1. Ahlgrim NS, Garza K, Hoffman C, Rommelfanger KS. Prodromes and Preclinical Detection of Brain Diseases: Surveying the Ethical Landscape of Predicting Brain Health. *eNeuro*. 2019, 6, ENEURO.0439-18.2019
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5. Washington DC: American Psychiatric Association. 2013
3. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*. 2002, 249 Suppl 3, III/1-5
4. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004, 318, 121-134
5. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011, 70, 960-969
6. Cosgrove J, Alty JE, Jamieson S. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2015, 91, 212-220
7. Duquette A, Pernègre C, Veilleux Carpentier A, Leclerc N. Similarities and Differences in the Pattern of Tau Hyperphosphorylation in Physiological and Pathological Conditions: Impacts on the Elaboration of Therapies to Prevent Tau Pathology. *Front Neurol*. 2021, 11, 607680
8. Eramudugolla R, Mortby ME, Sachdev P, Meslin C, Kumar R, Anstey KJ. Evaluation of a research diagnostic algorithm for DSM-5 neurocognitive disorders in a population-based cohort of older adults. *Alzheimers Res Ther*. 2017, 9, 15
9. Irwin DJ, Brettschneider J, McMillan CT, Cooper F, Olm C, Arnold SE, Van Deerlin VM, Seeley WW, Miller BL, Lee EB, Lee VM, Grossman M, Trojanowski JQ. Deep clinical and neuropathological phenotyping of Pick disease. *Ann Neurol*. 2016, 79, 272-287
10. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R;

- Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018, 14, 535-562
11. Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Rocca WA, Boeve BF, Petersen RC. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2012, 71, 765-775
 12. Jack CR Jr, Wiste HJ, Knopman DS, Vemuri P, Mielke MM, Weigand SD, Senjem ML, Gunter JL, Lowe V, Gregg BE, Pankratz VS, Petersen RC. Rates of β -amyloid accumulation are independent of hippocampal neurodegeneration. *Neurology.* 2014, 82, 1605-1612
 13. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013,12, 207-216
 14. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Therneau TM, Lowe VJ, Knopman DS, Botha H, Graff-Radford J, Jones DT, Ferman TJ, Boeve BF, Kantarci K, Vemuri P, Mielke MM, Whitwell J, Josephs K, Schwarz CG, Senjem ML, Gunter JL, Petersen RC. Predicting future rates of tau accumulation on PET. *Brain.* 2020, 143, 3136-3150
 15. Jellinger KA, Korczyn AD. Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC Med.* 2018, 16, 34
 16. Jellinger KA. A critical reappraisal of current staging of Lewy-related pathology in human brain. *Acta Neuropathol.* 2008, 116, 1-16
 17. Kemp J, Philippi N, Philippis C, Botzung A, Blanc F. Cognitive profile in prodromal disease (dementia) with Lewy bodies. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2017, 15, 434-442
 18. Kovacs GG, Lukic MJ, Irwin DJ, Arzberger T, Respondek G, Lee EB, Coughlin D, Giese A, Grossman M, Kurz C, McMillan CT, Gelpi E, Compta Y, van Swieten JC, Laats LD, Troakes C, Al-Sarraj S, Robinson JL, Roeber S, Xie SX, Lee VM, Trojanowski JQ, Höglinger GU. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 2020, 140, 99-119.
 19. Ling H, Kovacs GG, Vonsattel JP, Davey K, Mok KY, Hardy J, Morris HR, Warner TT, Holton JL, Revesz T. Astroglial pathology predominates the earliest stage of corticobasal degeneration pathology. *Brain.* 2016, 139, 3237-3252
 20. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, Kantarci K, Muscio C, O'Brien JT, Postuma RB, Aarsland D, Ballard C, Bonanni L, Donaghy P, Emre M, Galvin JE, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Honig LS, Ikeda M, Leverenz JB, Lewis SJG, Marder KS, Masellis M, Salmon DP, Taylor JP, Tsuang DW, Walker Z, Tiraboschi P; prodromal DLB Diagnostic Study Group. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2020, 94, 743-755
 21. Moore EE, Liu D, Pechman KR, Acosta LMY, Bell SP, Davis LT, Blennow K, Zetterberg H, Landman BA, Schrag MS, Hohman TJ, Gifford KA, Jefferson AL. Mild Cognitive Impairment Staging Yields Genetic Susceptibility, Biomarker, and Neuroimaging Differences. *Front Aging Neurosci.* 2020, 12, 139
 22. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, Castellani RJ, Crain BJ, Davies P, Del Tredici K, Duyckaerts C, Frosch MP, Haroutunian V, Hof PR, Hulette CM, Hyman BT, Iwatsubo T, Jellinger KA, Jicha GA, Kövari E, Kukull WA, Leverenz JB, Love S, Mackenzie IR, Mann DM, Masliah E, McKee AC, Montine TJ, Morris JC, Schneider JA, Sonnen JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Wisniewski T, Woltjer RL, Beach TG. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012, 71, 362-381
 23. Nogami A, Yamazaki M, Saito Y, Hatsuta H, Sakiyama Y, Takao M, Kimura K, Murayama S. Early Stage of Progressive Supranuclear Palsy: A Neuropathological Study of 324 Consecutive Autopsy Cases. *J Nippon Med Sch.* 2015, 82, 266-273
 24. Nonaka T, Hasegawa M. TDP-43 Prions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018, 8, a024463
 25. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999, 56, 303-308
 26. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol.* 2014, 10, 634-642
 27. Salvadori E, Poggesi A, Pracucci G, Chiti A, Ciolli L, Cosottini M, Del Bene A, De Stefano N, Diciotti S, Di Donato I, Ginestrone A, Marini S, Mascalchi M, Nannucci S, Orlandi G, Pasi M, Pescini F, Valenti R, Federico A, Dotti MT, Bonuccelli U, Inzitari D, Pantoni L; VMCI-Tuscany Study Group. Application of the DSM-5 Criteria for Major Neurocognitive Disorder to Vascular MCI Patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2018, 8, 104-116
 28. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011, 7, 280-292
 29. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013, 12, 609-622
 30. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet.* 2015, 386, 1683-1697

1.4.1. Stadio 1. Malattia “preclinica”. La “Malattia preclinica” definisce lo stadio in cui le alterazioni neuropatologiche specifiche della malattia sono presenti ma non sono associate a sintomi cognitivi (10)(17)(30). La nozione di forme latenti o asintomatiche di malattie neurodegenerative primarie nasce principalmente dai dati raccolti nella Malattia di Alzheimer, ma è trasferibile anche ad altre patologie (es: Malattia a Corpi di Lewy (2)(6)(24); Degenerazione Frontotemporale Lobare (4)(12)(31). Inizialmente finalizzata a scopi di ricerca (es: impiego di trattamenti in fase precoce, prima dell’instaurarsi di meccanismi irreversibili di neurodegenerazione) la nozione di Malattia preclinica ha parallelamente indirizzato l’attenzione sull’importanza di possibili misure di prevenzione primaria: esercizio fisico (34), dieta (32), correzione di altri fattori di rischio modificabili (sordità, trauma cranico, ipertensione arteriosa, consumo di alcool, obesità, fumo di sigaretta, depressione, isolamento sociale, diabete, inquinanti ambientali) (20). L’impiego esteso di misure preventive per il controllo di alcuni fattori di rischio per demenza, adottato ai fini di generali obiettivi di salute, può avere un ruolo indiretto nella riduzione dell’incidenza di demenza nell’arco delle ultime tre decadi, segnalata da numerosi studi (36)(37).

Nella malattia di Alzheimer sporadica i processi che inducono depositi di amiloide- β avvengono insidiosamente, per decenni, prima dell’insorgenza di sintomi cognitivi (16)(33). Circa un terzo delle persone con età > 65 anni cognitivamente normali ha depositi di amiloide- β equivalenti a quelli riscontrabili nella forma sporadica della malattia sintomatica (27); la malattia sporadica preclinica rispetto a quella clinicamente sintomatica ha una prevalenza di 10:1 all’età di 70 anni e di 3:1 all’età di 85 anni (18).

Anche nelle forme familiari autosomiche dominanti della Malattia di Alzheimer, l'accumulo di amiloide- β inizia fino a 25 anni prima dell'esordio dei sintomi, è seguito dopo almeno 7-10 anni da danno sinaptico e riduzione del metabolismo e dopo ulteriori 10 anni da danno strutturale (atrofia); solo successivamente compaiono i sintomi cognitivi (22). Nelle forme familiari autosomiche dominanti lo sviluppo di sintomi cognitivi può essere anche molto tardivo (7), in relazione al tipo di mutazione presente (28) ma anche a fattori protettivi, quali ad es. il grado di istruzione (13) (26).

Nella Malattia di Alzheimer lo stadio preclinico viene ulteriormente suddiviso in 3 stadi (30):

Stadio 1. Amiloidosi asintomatica. In vivo, questo stadio è definito dalla presenza di accumulo di amiloide- β alla PET cerebrale e/o da bassi livelli di amiloide- β 1-42 nel liquor; nel liquor il decremento dei livelli di amiloide- β 1-42 può precedere di alcuni anni l'accumulo di amiloide- β alla PET (21)(25); le discordanze tra decremento di amiloide- β 1-42 liquorale ed accumulo PET (8)(21)(25)(29), rilevate in circa 20% dei soggetti in fase preclinica di malattia, con i due patterns, rispettivamente liquor(+)/PET(-) oppure liquor(-)/PET(+), hanno diverso significato biologico e clinico: longitudinalmente, il fenotipo con liquor (+)/PET(-) accumula più velocemente amiloide- β e presenta una maggiore prevalenza del genotipo APOE- ϵ 4 ϵ 4, mentre il fenotipo con liquor(-)/PET(+) accumula meno velocemente amiloide- β e presenta una minore prevalenza del genotipo APOE- ϵ 4 ϵ 4 (29); i due fenotipi discrepanti sono mutualmente esclusivi ed ambedue portano nel tempo al fenotipo concordante con liquor(+)/PET(+), in tempi più brevi per il fenotipo liquor(+)/PET(-) ed in tempi più lunghi per liquor(-)/PET(+) (29).

Stadio 2. Amiloidosi e neurodegenerazione. In vivo, questo stadio è definito da accumulo di amiloide- β alla PET cerebrale accompagnato a disfunzione metabolica e sinaptica cerebrale documentata dal decremento dell'utilizzazione di glucosio in specifiche aree ("Alzheimer signature") alla PET (1) (9) (23); in questo stadio coesiste il danno tissutale neurodegenerativo documentato da incremento di proteina Tau nel Liquor e/o da danno strutturale cerebrale alla RMI (atrofia con maggiore espressione in sede temporale mediale e/o assottigliamento dello spessore corticale); la disfunzione metabolica e sinaptica precedono il danno tissutale con atrofia e seguono l'alterazione dei biomarcatori liquorali (14). Alla definizione dello stadio 2 possono indirettamente concorrere anche i rilievi di accumulo tissutale di proteina Tau alla PET, non ancora autorizzata per uso clinico in Europa, e di incremento dei livelli di p-Tau nel Liquor, considerati marcatori dei depositi di Tau iperfosforilata specifici di Malattia di Alzheimer (15); i due marcatori di depositi di Tau iperfosforilata tissutale sono rilevabili prima dell'inizio della neurodegenerazione, ma sono indici di un processo che porterà alla neurodegenerazione (16).

Stadio 3. Amiloidosi e neurodegenerazione con sottili sintomi cognitivi. Compagno sintomi cognitivi molto lievi, rilevabili solo con test neuropsicologici appropriati e di grado inferiore allo MCI; questo stadio viene discusso al paragrafo successivo (cfr. 1.4.2 **Malattia con Disturbo Neurocognitivo "di transizione"**).

Complessivamente, i tre stadi di Malattia di Alzheimer preclinica hanno una prevalenza elevata. In un campione di popolazione con 450 soggetti con età > 65 anni cognitivamente normali, il 43% non ha mostrato alterazioni (stadio 0), il 16% ha mostrato le alterazioni dello stadio 1, il 12% quelle dello stadio 2, il 3% quelle dello stadio 3, mentre il 23% ha mostrato alterazioni indicative di neurodegenerazione senza accumulo di amiloide- β (17). Dopo un anno, 5% dei soggetti in stadio 0, 11% dei soggetti in stadio 1, 21% dei soggetti in stadio 2 e 43% dei soggetti in stadio 3 hanno sviluppato MCI o demenza (19).

L'accumulo di amiloide- β è prerequisito affinché un soggetto possa essere inquadrabile nello "Alzheimer continuum". Le condizioni senza accumulo di amiloide- β con marcatori di neurodegenerazione positivi rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie denominato SNAP (Suspected Non-Alzheimer Pathology; Sospetta Patologia Non-Alzheimer). Le patologie incluse in SNAP comprendono cause di danno neurodegenerativo diverse dalla malattia di Alzheimer e cause vascolari (3)(5)(35). Tuttavia, soggetti che presentano indici di neurodegenerazione positivi, tra cui livelli Tau e p-Tau elevati nel Liquor, senza accumulo di amiloide- β , possono successivamente presentare marcatori positivi per accumulo di amiloide- β (38); questo rilievo, discrepante rispetto alla dinamica della neuropatologia della Malattia di Alzheimer, probabilmente rappresenta l'insorgenza di neuropatologia Alzheimer in una condizione SNAP preesistente e/o riflette la nostra conoscenza in atto solo parziale dei meccanismi di iperfosforilazione della proteina Tau (11).

1. Arenaza-Urquijo EM, Przybelski SA, Lesnick TL, Graff-Radford J, Machulda MM, Knopman DS, Schwarz CG, Lowe VJ, Mielke MM, Petersen RC, Jack CR, Vemuri P. The metabolic brain signature of cognitive resilience in the 80+: beyond Alzheimer pathologies. *Brain*. 2019, 142, 1134-1147

2. Beach TG, Adler CH, Lue L, Sue LI, Bachalakuri J, Henry-Watson J, Sasse J, Boyer S, Shirohi S, Brooks R, Eschbacher J, White CL 3rd, Akiyama H, Caviness J, Shill HA, Connor DJ, Sabbagh MN, Walker DG; Arizona Parkinson's Disease Consortium. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol.* 2009, 117, 613-634
3. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010, 6, 131-144
4. Boxer AL, Gold M, Feldman H, Boeve BF, Dickinson SL, Fillit H, Ho C, Paul R, Pearlman R, Sutherland M, Verma A, Arneric SP, Alexander BM, Dickerson BC, Dorsey ER, Grossman M, Huey ED, Irizarry MC, Marks WJ, Masellis M, McFarland F, Niehoff D, Onyike CU, Paganoni S, Panzara MA, Rockwood K, Rohrer JD, Rosen H, Schuck RN, Soares HD, Tatton N. New directions in clinical trials for frontotemporal lobar degeneration: Methods and outcome measures. *Alzheimers Dement.* 2020, 16, 131-143
5. Caroli A, Prestia A, Galluzzi S, Ferrari C, van der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, Barkhof F, Teunissen C, Wall AE, Carter SF, Schöll M, Choo IH, Grimmer T, Redolfi A, Nordberg A, Scheltens P, Drzezga A, Frisoni GB; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Mild cognitive impairment with suspected nonamyloid pathology (SNAP): Prediction of progression. *Neurology.* 2015, 84, 508-515
6. Caviness JN, Adler CH, Hentz JG, Shill HA, Evidente VG, Driver-Dunckley ED, Sabbagh MN, Sue L, Beach TG. Incidental Lewy body disease: electrophysiological findings suggesting pre-clinical Lewy body disorders. *Clin Neurophysiol.* 2011, 122, 2426-2432
7. Day GS, Musiek ES, Roe CM, Norton J, Goate AM, Cruchaga C, Cairns NJ, Morris JC. Phenotypic Similarities Between Late-Onset Autosomal Dominant and Sporadic Alzheimer Disease: A Single-Family Case-Control Study. *JAMA Neurol.* 2016, 73, 1125-1132
8. de Wilde A, Reimand J, Teunissen CE, Zwan M, Windhorst AD, Boellaard R, van der Flier WM, Scheltens P, van Berckel BNM, Bouwman F, Ossenkoppele R. Discordant amyloid- β PET and CSF biomarkers and its clinical consequences. *Alzheimers Res Ther.* 2019, 11, 78
9. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003, 30, 1104-1113
10. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, Broich K, Cavado E, Crutch S, Dartigues JF, Duyckaerts C, Epelbaum S, Frisoni GB, Gauthier S, Genthon R, Gouw AA, Habert MO, Holtzman DM, Kivipelto M, Lista S, Molinuevo JL, O'Bryant SE, Rabinovici GD, Rowe C, Salloway S, Schneider LS, Sperling R, Teichmann M, Carrillo MC, Cummings J, Jack CR Jr; Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* 2016, 12, 292-323
11. Duquette A, Pernègre C, Veilleux Carpentier A, Leclerc N. Similarities and Differences in the Pattern of Tau Hyperphosphorylation in Physiological and Pathological Conditions: Impacts on the Elaboration of Therapies to Prevent Tau Pathology. *Front Neurol.* 2021, 11, 607680
12. Geschwind DH, Robidoux J, Alarcón M, Miller BL, Wilhelmsen KC, Cummings JL, Nasreddine ZS. Dementia and neurodevelopmental predisposition: cognitive dysfunction in presymptomatic subjects precedes dementia by decades in frontotemporal dementia. *Ann Neurol.* 2001, 50, 741-746
13. Gonneaud J, Bedetti C, Pichet Binette A, Benzinger TLS, Morris JC, Bateman RJ, Poirier J, Breitner JCS, Villeneuve S; DIAN Study Group and the PREVENT-AD Research Group. Association of education with A β burden in preclinical familial and sporadic Alzheimer disease. *Neurology.* 2020, 95, e1554-e1564
14. Hammond TC, Xing X, Wang C, Ma D, Nho K, Crane PK, Elahi F, Ziegler DA, Liang G, Cheng Q, Yanckello LM, Jacobs N, Lin AL. β -amyloid and tau drive early Alzheimer's disease decline while glucose hypometabolism drives late decline. *Commun Biol.* 2020, 3, 352
15. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016, 8, 539-547
16. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013, 12, 207-216
17. Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Rocca WA, Boeve BF, Petersen RC. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2012, 71, 765-775
18. Jack CR Jr, Therneau TM, Weigand SD, Wiste HJ, Knopman DS, Vemuri P, Lowe VJ, Mielke MM, Roberts RO, Machulda MM, Graff-Radford J, Jones DT, Schwarz CG, Gunter JL, Senjem ML, Rocca WA, Petersen RC. Prevalence of Biologically vs Clinically Defined Alzheimer Spectrum Entities Using the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Research Framework. *JAMA Neurol.* 2019, 76, 1174-1183
19. Knopman DS, Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Boeve BF, Petersen RC. Short-term clinical outcomes for stages of NIA-AA preclinical Alzheimer disease. *Neurology.* 2012, 78, 1576-1582
20. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie

- K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020, 396, 413-446
21. Mattsson N, Insel PS, Donohue M, Landau S, Jagust WJ, Shaw LM, Trojanowski JQ, Zetterberg H, Blennow K, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. Independent information from cerebrospinal fluid amyloid- β and florbetapir imaging in Alzheimer's disease. *Brain*. 2015, 138, 772-383
 22. McDade E, Wang G, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, Buckles V, Fagan AM, Holtzman DM, Cairns NJ, Goate AM, Marcus DS, Morris JC, Paumier K, Xiong C, Allegri R, Berman SB, Klunk W, Noble J, Ringman J, Ghetti B, Farlow M, Sperling RA, Chhatwal J, Salloway S, Graff-Radford NR, Schofield PR, Masters C, Rossor MN, Fox NC, Levin J, Jucker M, Bateman RJ; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Longitudinal cognitive and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology*. 2018, 91, e1295-e1306
 23. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997, 42, 85-94
 24. Molano J, Boeve B, Ferman T, Smith G, Parisi J, Dickson D, Knopman D, Graff-Radford N, Geda Y, Lucas J, Kantarci K, Shiung M, Jack C, Silber M, Pankratz VS, Petersen R. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain*. 2010, 133, 540-556
 25. Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain*. 2016, 139, 1226-1236
 26. Pichet Binette A, Vachon-Preseau É, Morris J, Bateman R, Benzinger T, Collins DL, Poirier J, Breitner JCS, Villeneuve S; Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN); PREVENT-AD Research Group. Amyloid and Tau Pathology Associations With Personality Traits, Neuropsychiatric Symptoms, and Cognitive Lifestyle in the Preclinical Phases of Sporadic and Autosomal Dominant Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2020, S0006-3223(20)30058-5
 27. Rowe CC, Bourgeat P, Ellis KA, Brown B, Lim YY, Mulligan R, Jones G, Maruff P, Woodward M, Price R, Robins P, Tochon-Danguy H, O'Keefe G, Pike KE, Yates P, Szoeki C, Salvado O, Macaulay SL, O'Meara T, Head R, Cobiac L, Savage G, Martins R, Masters CL, Ames D, Villemagne VL. Predicting Alzheimer disease with β -amyloid imaging: results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing. *Ann Neurol*. 2013, 74, 905-913
 28. Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, Goate A, Frommelt P, Ghetti B, Langbaum JB, Lopera F, Martins R, Masters CL, Mayeux RP, McDade E, Moreno S, Reiman EM, Ringman JM, Salloway S, Schofield PR, Sperling R, Tariot PN, Xiong C, Morris JC, Bateman RJ; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014, 83, 253-260
 29. Sala A, Nordberg A, Rodriguez-Vieitez E; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Longitudinal pathways of cerebrospinal fluid and positron emission tomography biomarkers of amyloid- β positivity. *Mol Psychiatry*. 2020, doi: 10.1038/s41380-020-00950-w. Epub ahead of print. PMID: 33303945
 30. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011, 7, 280-292
 31. Staffaroni AM, Bajorek L, Casaletto KB, Cobigo Y, Goh SM, Wolf A, Heuer HW, Elahi FM, Ljubenkov PA, Dever R, Kornak J, Appleby B, Bove J, Bordelon Y, Brannelly P, Brushaber D, Caso C, Coppola G, Dheel C, Dickerson BC, Dickinson S, Dominguez S, Domoto-Reilly K, Faber K, Ferrall J, Fields JA, Fishman A, Fong J, Foroud T, Forsberg LK, Gavrilova R, Gearhart D, Ghazanfari B, Ghoshal N, Goldman J, Graff-Radford J, Graff-Radford N, Grant I, Grossman M, Haley D, Hsiung GY, Huey ED, Irwin DJ, Jones DT, Jones L, Kantarci K, Karydas A, Kaufer DI, Kerwin DR, Knopman DS, Kraft R, Kremers WK, Kukull WA, Litvan I, Lucente D, Lungu C, Mackenzie IR, Maldonado M, Manoochehri M, McGinnis SM, McKinley E, Mendez MF, Miller BL, Multani N, Onyike C, Padmanabhan J, Pantelyat A, Pearlman R, Petrucelli L, Potter M, Rademakers R, Ramos EM, Rankin KP, Rascovsky K, Roberson ED, Rogalski E, Sengdy P, Shaw LM, Syrjanen J, Tartaglia MC, Tatton N, Taylor J, Toga A, Trojanowski JQ, Weintraub S, Wang P, Wong B, Wszolek Z, Boxer AL, Boeve BF, Kramer JH, Rosen HJ; ARTFL/LEFFTDS consortium. Assessment of executive function declines in presymptomatic and mildly symptomatic familial frontotemporal dementia: NIH-EXAMINER as a potential clinical trial endpoint. *Alzheimers Dement*. 2020, 16, 11-21
 32. Thelen M, Brown-Borg HM. Does Diet Have a Role in the Treatment of Alzheimer's Disease? *Front Aging Neurosci*. 2020, 12, 617071
 33. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, Szoeki C, Macaulay SL, Martins R, Maruff P, Ames D, Rowe CC, Masters CL; Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2013, 12, 357-367
 34. Watson J, O'Keefe N, West SL. The Importance of Exercise in Alzheimer's Disease and the Minds in Motion® Program: An Editorial. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2020, 5, 59
 35. Wisse LEM, Das SR, Davatzikos C, Dickerson BC, Xie SX, Yushkevich PA, Wolk DA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Defining SNAP by cross-sectional and longitudinal definitions of neurodegeneration. *Neuroimage Clin*. 2018, 18, 407-412
 36. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, Honda H, Ikram MA, Langa KM, Lobo A, Matthews FE, Ohara T, Pérès K, Qiu C, Seshadri S, Sjölund BM, Skoog I, Brayne C. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017, 13, 327-339
 37. Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MM, Skoog I, Brayne C. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016, 15, 116-124

38. Young AL, Oxtoby NP, Daga P, Cash DM, Fox NC, Ourselin S, Schott JM, Alexander DC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A data-driven model of biomarker changes in sporadic Alzheimer's disease. *Brain*. 2014, 137, 2564-2577

1.4.2. Stadio 2. Malattia con Disturbo Neurocognitivo “di transizione”. Nella Malattia in stadio di transizione (3)(8) si rileva una modificazione di funzioni cognitive rispetto alle prestazioni espletate nei precedenti 1-3 anni, senza alcun impatto sulla funzionalità quotidiana; la modificazione può riguardare qualsiasi dominio cognitivo e non solo il dominio della memoria (1). Il declino, di durata di almeno 6 mesi, può essere individuato da quanto lamenta il soggetto, ovvero da quanto rilevato dai familiari o dal medico. I test neuropsicologici ricadono nell’intervallo normale della popolazione di riferimento, ma con controlli longitudinali si documenta una riduzione funzionale rispetto alle condizioni di base del soggetto. Il declino può essere avvertito soltanto dal soggetto, senza riscontro da parte di familiari, persone di riferimento o del medico (**Declino Cognitivo Soggettivo**). Il Declino Cognitivo Soggettivo è divenuto oggetto di crescente attenzione (1)(4)(9)(12), con la definizione dei criteri diagnostici e degli strumenti neuropsicologici appropriati per documentarlo (4) (12)(13), tra cui ad es MAC-Q (2). I dati di prevalenza del Declino Cognitivo Soggettivo hanno molta variabilità, dipendente dai criteri diagnostici adottati e dalla popolazione considerata, con valori tra 25-50% nella popolazione con età > 65 anni e prevalenza crescente al crescere dell’età (13)(16); nella popolazione italiana, adottando criteri diagnostici stringenti con l’esclusione della percezione del disturbo da parte della persona di riferimento, è stata indicata una prevalenza dello 1.5% nel range di età 65-84 anni (14).

I soggetti con Declino Cognitivo Soggettivo possono presentare problematiche esclusivamente psichiatriche o ambientali (5)(20). Tuttavia, il Declino Cognitivo Soggettivo costituisce un fattore di rischio sia per l’incidenza di Disturbo Cognitivo Lieve (19), con una frequenza di conversione pari a 6.67 % per anno (11), sia per l’incidenza di Demenza, riconducibile ad una Malattia di Alzheimer o ad altre patologie non-Alzheimer (17), con una frequenza di conversione pari a 2.33 % per anno (11). Il Declino Cognitivo Soggettivo può rappresentare una finestra temporale di intervento anticipata e privilegiata rispetto al Disturbo Cognitivo Lieve per la prevenzione dello sviluppo di Demenza (3).

Nel Disturbo Neurocognitivo di transizione possono essere incluse anche alterazioni esclusivamente comportamentali, non associate a disturbo cognitivo, oppure associate a sintomi cognitivi minimi o a sintomi esclusivamente soggettivi. I sintomi comportamentali non si presentano con gravità e specificità tali da supportare una diagnosi psichiatrica. Questo quadro viene denominato **Disturbo Comportamentale Lieve** (Mild Behavioral Impairment, MBI) (6)(7)(8). Il disturbo può rimanere isolato e solo più tardi essere seguito da un Declino Cognitivo Soggettivo, da un Disturbo Neurocognitivo Lieve con evoluzione in Disturbo Neurocognitivo Maggiore (10), costituendo pertanto un possibile fenotipo di malattia in stadio 2 di transizione. Tuttavia, con riferimento alla Malattia di Alzheimer, la presenza di MBI isolato può rientrare nel fenotipo dello stadio 1 di malattia preclinica, con neuropatologia allo stadio 1 (amiloidosi asintomatica) (15). MBI è presente nel 76.5% dei soggetti con Declino Cognitivo Soggettivo e nel 83.5% dei soggetti con MCI (15).

1. Abdulrab K, Heun R. Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *Eur Psychiatry*. 2008, 23, 321-330
2. Crook TH 3rd, Feher EP, Larrabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. *Int Psychogeriatr*. 1992, 4, 165-176
3. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, Broich K, Cavado E, Crutch S, Dartigues JF, Duyckaerts C, Epelbaum S, Frisoni GB, Gauthier S, Genthon R, Gouw AA, Habert MO, Holtzman DM, Kivipelto M, Lista S, Molinuevo JL, O'Bryant SE, Rabinovici GD, Rowe C, Salloway S, Schneider LS, Sperling R, Teichmann M, Carrillo MC, Cummings J, Jack CR Jr; Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016, 12, 292-323
4. Gifford KA, Liu D, Romano R 3rd, Jones RN, Jefferson AL. Development of a subjective cognitive decline questionnaire using item response theory: a pilot study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015, 1, 429-439
5. Hill NL, Mogle J, Wion R, Munoz E, DePasquale N, Yevchak AM, Parisi JM. Subjective Cognitive Impairment and Affective Symptoms: A Systematic Review. *Gerontologist*. 2016, 56, e109-e127
6. Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Cieslak A, Cummings J, Fischer CE, Gauthier S, Geda YE, Herrmann N, Kanji J, Lanctôt KL, Miller DS, Mortby ME, Onyike CU, Rosenberg PB, Smith EE, Smith GS, Sultzer DL, Lyketsos C; NPS Professional Interest Area of the International Society of to Advance Alzheimer's Research and Treatment (NPS-PIA of ISTAART). The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *J Alzheimers Dis*. 2017, 56, 929-938
7. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, Agüera-Ortiz L, Sweet R, Miller D, Lyketsos CG; ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement*. 2016, 12, 195-202

8. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018, 14, 535-562
9. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014, 10, 844-852
10. Lussier FZ, Pascoal TA, Chamoun M, Therriault J, Tissot C, Savard M, Kang MS, Mathotaarachchi S, Benedet AL, Parsons M, Qureshi MNI, Thomas ÉM, Shin M, Dion LA, Massarweh G, Soucy JP, Tsai IH, Vitali P, Ismail Z, Rosa-Neto P, Gauthier S. Mild behavioral impairment is associated with β -amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. *Alzheimers Dement*. 2020, 16, 192-199
11. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014, 130, 439-451
12. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, Ewers M, Hampel H, Klöppel S, Rami L, Reisberg B, Saykin AJ, Sikkes S, Smart CM, Snitz BE, Sperling R, van der Flier WM, Wagner M, Jessen F; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement*. 2017, 13, 296-311
13. Rabin LA, Smart CM, Crane PK, Amariglio RE, Berman LM, Boada M, Buckley RF, Chételat G, Dubois B, Ellis KA, Gifford KA, Jefferson AL, Jessen F, Katz MJ, Lipton RB, Luck T, Maruff P, Mielke MM, Molinuevo JL, Naeem F, Perrotin A, Petersen RC, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Riedel-Heller SG, Risacher SL, Rodriguez O, Sachdev PS, Saykin AJ, Slavin MJ, Snitz BE, Sperling RA, Tandetik C, van der Flier WM, Wagner M, Wolfsgruber S, Sikkes SA. Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *J Alzheimers Dis*. 2015, 48 (Suppl 1), S63-86
14. Scafato E, Gandin C, Galluzzo L, Ghirini S, Cacciatori F, Capurso A, Solfrizzi V, Panza F, Cocchi A, Consoli D, Enzi G, Frisoni GB, Gandolfo C, Giampaoli S, Inzitari D, Maggi S, Crepaldi G, Mariotti S, Mecocci P, Motta M, Negrini R, Postacchini D, Rengo F, Farchi G; I.P.R.E.A. Working Group (Italian PROject on Epidemiology of Alzheimer's disease). Prevalence of aging-associated cognitive decline in an Italian elderly population: results from cross-sectional phase of Italian PROject on Epidemiology of Alzheimer's disease (IPREA). *Aging Clin Exp Res*. 2010, 22, 440-449
15. Sheikh F, Ismail Z, Mortby ME, Barber P, Cieslak A, Fischer K, Granger R, Hogan DB, Mackie A, Maxwell CJ, Menon B, Mueller P, Patry D, Pearson D, Quickfall J, Sajobi T, Tse E, Wang M, Smith EE; PROMPT registry investigators. Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. *Int Psychogeriatr*. 2018, 30, 233-244
16. Si T, Xing G, Han Y. Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. *Front Neurol*. 2020, 11, 247
17. Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavado E, Dardiotis E, Guillo-Benarous F, Hampel H, Kochan NA, Lista S, Luck T, Maruff P, Molinuevo JL, Kornhuber J, Reisberg B, Riedel-Heller SG, Risacher SL, Roehr S, Sachdev PS, Scarmeas N, Scheltens P, Shulman MB, Saykin AJ, Verfaillie SCJ, Visser PJ, Vos SJB, Wagner M, Wolfsgruber S, Jessen F; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; DESCRIPA working group; INSIGHT-preAD study group; SCD-I working group, van der Flier WM. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement*. 2019, 15, 465-476
18. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011, 7, 280-292
19. van Harten AC, Mielke MM, Swenson-Dravis DM, Hagen CE, Edwards KK, Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2018, 91, e300-e312
20. Wei YC, Huang LY, Chen CK, Lin C, Shyu YC, Chen YL, Huang WY, Lin CP. Subjective Cognitive Decline in the Community Is Affected at Multiple Aspects of Mental Health and Life Quality: A Cross-Sectional Study of the Community Medicine of Keelung Chang Gung Memorial Hospital. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2019, 9, 152-162

1.4.3. Stadio 3. Malattia con Disturbo Neurocognitivo Lieve. Questo è considerato lo stadio di “**Malattia prodromica**”: sono presenti alterazioni cognitive e funzionali, lamentate dal soggetto, oppure

osservate da familiari o da persona informata o dal clinico, dimostrate da test neuropsicologici, anche con evoluzione nel tempo; le alterazioni, però, non interferiscono con l'indipendenza del soggetto nelle attività della vita quotidiana e non raggiungono la soglia per la diagnosi di Demenza. Il DSM-5 (3) introduce per tale condizione la nuova denominazione di "Disturbo Neurocognitivo Lieve", sostituendo la denominazione di Disturbo Cognitivo Lieve (MCI), utilizzata per oltre 20 anni (25). Nel corso degli anni, i criteri diagnostici dello MCI inizialmente formulati sono stati progressivamente modificati, rendendo poco comparabili i dati epidemiologici e di storia naturale dello MCI tra i numerosissimi studi eseguiti (21)(22)(24). Pur nella progressiva evoluzione dei relativi criteri diagnostici, la validità del costrutto clinico e fisiopatologico dello MCI è stata comunque confermata: consistenti riscontri neuropatologici sono associati a condizioni cliniche di declino cognitivo che non raggiungono la soglia della Demenza (6)(36)(37).

I criteri diagnostici DSM-5 del Disturbo Neurocognitivo Lieve non sono del tutto corrispondenti ai criteri diagnostici del MCI (18)(25)(44)(38)(31)(24). Tuttavia, due elementi cardinali di differenziazione del Disturbo Neurocognitivo Lieve dal Disturbo Neurocognitivo Maggiore o Demenza sono rimasti immutati: (a) l'assenza dell'interferenza del disturbo con l'indipendenza del soggetto nella vita quotidiana; (b) il posizionamento del disturbo nel "continuum" di malattia, quale forma prodromica ad alto rischio di evoluzione in Disturbo Neurocognitivo Maggiore o Demenza.

I criteri diagnostici DSM-5 sono riportati nella sezione **13. "Screening per Disturbo Neurocognitivo. Terza fase: valutazione dei test e diagnosi DSM-5"**.

In dipendenza dai criteri diagnostici adottati, la prevalenza di MCI risulta molto diversa tra i vari studi, da < 5% fino a > 20.6 % nei soggetti con età ≥ 60 anni (2)(10)(28). (cfr. sezione 1.1.2); nell'ambito di tale rilevante variabilità, tutti gli studi hanno tuttavia mostrato una crescita di prevalenza con l'età, da 2-5 % all'età di 60 anni a 4-30% all'età di ≥ 90 anni (2).

L'incidenza del MCI è 6.37 % per anno nella fascia di età 70-89 anni e nella maggioranza degli studi risulta più alta negli uomini (7.24 % per anno) che nelle donne (5.73 % per anno) (29).

La diagnosi prevede il riscontro di alterazioni cognitive comprovate da test neuropsicologici; pertanto, in mancanza altro gold standard, la scelta dei valori di cut-off tra normale/patologico appare critica. La scelta della variabilità normale di riferimento per i test considerati espressa da 1 SD, da 1.5 SD o da 2 SD al di sotto della media, il numero dei domini da considerare compromessi ed il numero di test (1 oppure ≥ 1) da impiegare per definire la compromissione di un dominio influenzano la stima di prevalenza, di incidenza e di evoluzione del MCI (13)(34). Numerosi studi indicano in ≥ 1.5 SD al di sotto della media dei soggetti normali in un dominio esaminato con un test il cut-off utile per la diagnosi di MCI (34)(17)(13)(14) (26) ("criterio tipico"); DSM-5 suggerisce un criterio più largo ("criterio liberale"), con indicazione di Disturbo Neurocognitivo Lieve per valori di un test in un dominio che ricadono tra 1-2 SD della media dei soggetti normali (3).

L'evoluzione del MCI è stata estesamente studiata, con risultati che possono essere traslati al Disturbo Neurocognitivo Lieve. Circa il 5-10% dei soggetti con MCI evolve in Demenza ogni anno; la percentuale di evoluzione annua è molto superiore all'incidenza di demenza nei soggetti cognitivamente normali (15). In un periodo di osservazione di 5 anni, cumulativamente, circa un terzo dei soggetti con MCI sviluppa Demenza, circa un terzo rimane stabile e circa un terzo può migliorare (MCI reversibile) (1). La reversibilità dello MCI può però non essere definitiva: nel 65% dei soggetti con MCI reversibile, lo MCI recidiva ed evolve in Demenza (30).

Il DSM-5 definisce 6 domini per caratterizzare il tipo di disturbo cognitivo (3): Attenzione complessa; Funzioni esecutive; Apprendimento e Memoria; Linguaggio; Funzioni Percettivo-Motorie; Cognizione Sociale. In funzione dei domini cognitivi compromessi (44), lo MCI viene classificato in 4 tipi: amnestico o non amnestico, con dominio singolo o con domini multipli. I 4 tipi di MCI hanno tra loro una diversa prevalenza; la discordanza dei dati dipende dai diversi criteri diagnostici utilizzati (29)(27)(4).

Compromissione della Memoria	Sì MCI Amnestico	No MCI Non Amnestico
------------------------------	---------------------	-------------------------

Compromissione di un ulteriore dominio		Sì MCI Amnestico a Domini multipli	No MCI Amnestico a Dominio singolo	Sì MCI Non Amnestico a Domini multipli	No MCI Non Amnestico Dominio singolo
Prevalenza del sottotipo	(27)	42.8%	6.3%	26.7%	24.1%
	(29)	~ 70%		~ 30%	
	(4)	26.2%	22.4%	9.3%	41.9%

Il tipo di Demenza sviluppata può correlare con i domini cognitivi principalmente interessati nel MCI; è stata proposta una caratterizzazione eziologica, neuropatologica e prognostica dei sottotipi di MCI (28)(29)(7)(6)(36)(37).

La maggiore precisione dei criteri diagnostici del Disturbo Neurocognitivo Lieve rispetto a quelli del MCI costituisce probabilmente un progresso che attenuerà l'ampio range dei valori di prevalenza riscontrati per lo MCI. Non solo la standardizzazione dei criteri di diagnosi, ma anche la standardizzazione delle modalità applicative dei criteri riduce la discordanza dei dati di prevalenza (32). Nella maggioranza degli studi l'applicazione dei criteri di diagnosi DSM-5 sembra portare a valori di prevalenza del Disturbo Neurocognitivo Lieve inferiori rispetto a quelli ottenuti con la diagnosi di MCI (8)(11)(19)(39)(20).

Nei criteri diagnostici del Disturbo Neurocognitivo Lieve e del MCI è previsto che il disturbo cognitivo possa essere indifferentemente lamentato dal paziente oppure osservato da terzi (persona di riferimento informata o medico). La consapevolezza del disturbo da parte del paziente può tuttavia non essere presente (anosognosia). La presenza di anosognosia non è solo influente sulle modalità operative del processo di diagnosi, ma è rilevante per la prognosi del Disturbo Neurocognitivo Lieve. Tale variabile differenziale non è considerata nei criteri diagnostici né del Disturbo Neurocognitivo Lieve né dello MCI, i quali considerano equivalenti la segnalazione del disturbo da parte del soggetto, della persona di riferimento o del medico. La mancata percezione del disturbo cognitivo ha una prevalenza rilevante ed ha correlati con il processo neuropatologico e con la progressione clinica della malattia sottostante. L'anosognosia nel MCI è fattore di rischio per il successivo sviluppo di Demenza (42)(43)(26); in vivo essa correla con la presenza e con l'estensione spaziale di biomarcatori della Malattia di Alzheimer (9)(5)(40) ed in autopsia correla con la presenza di depositi Tau, TDP-43 e di infarti cerebrali, ma non di Sclerosi Ippocampale né di depositi di α -sinucleina (43). Nella popolazione italiana di età 65-84 anni che presenta declino cognitivo, l'anosognosia ha una prevalenza del 17% (33). Una correlazione negativa è stata suggerita tra ipernosognosia nel Declino Cognitivo Soggettivo nello stadio 2 di transizione e presenza di anosognosia nello stadio 3 di MCI (9).

Terapie specifiche nello stadio di Malattia di Alzheimer prodromica hanno fornito fino ad ora risultati deludenti o incerti; questa conclusione potrebbe non essere definitiva, poiché in tutti gli studi la caratterizzazione diagnostica della malattia potrebbe essere stata inadeguata e risultati differenti potrebbero essere ottenuti da trattamenti in forme cliniche classificate sulla base ai biomarcatori oggi disponibili in vivo. In mancanza di certezze circa l'impiego di terapie farmacologiche nelle forme prodromiche di malattia, la correzione dei fattori di rischio di danno cognitivo costituisce una strategia essenziale, forse unica, nella medicina delle cure primarie per la prevenzione della Demenza (15)(12)(23)(16)(41), nell'ambito della quale il Disturbo Neurocognitivo Lieve deve essere precocemente riconosciuto.

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, David M, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. 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*. 2011, 7, 270-279
2. Alexander M, Perera G, Ford L, Arrighi HM, Foskett N, Debove C, Novak G, Gordon MF. Age-Stratified Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in European Populations: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2015, 48, 355-359
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013
4. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006, 67, 2176-2185

5. Cacciamani F, Tandetnik C, Gagliardi G, Bertin H, Habert MO, Hampel H, Boukadida L, Révillon M, Epelbaum S, Dubois B; INSIGHT-PreAD study group. Low Cognitive Awareness, but Not Complaint, is a Good Marker of Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017, 59, 753-762
6. Dugger BN, Davis K, Malek-Ahmadi M, Hentz JG, Sandhu S, Beach TG, Adler CH, Caselli RJ, Johnson TA, Serrano GE, Shill HA, Belden C, Driver-Dunckley E, Caviness JN, Sue LI, Jacobson S, Powell J, Sabbagh MN. Neuropathological comparisons of amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment. *BMC Neurol.* 2015, 15, 146
7. Edmonds EC, Weigand AJ, Hatton SN, Marshall AJ, Thomas KR, Ayala DA, Bondi MW, McDonald CR; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Patterns of longitudinal cortical atrophy over 3 years in empirically derived MCI subtypes. *Neurology.* 2020, 94, e2532-e2544
8. Eramudugolla R, Mortby ME, Sachdev P, Meslin C, Kumar R, Anstey KJ. Evaluation of a research diagnostic algorithm for DSM-5 neurocognitive disorders in a population-based cohort of older adults. *Alzheimers Res Ther.* 2017, 9, 15
9. Falahati F, Ferreira D, Muehlboeck JS, Eriksson M, Simmons A, Wahlund LO, Westman E. Monitoring disease progression in mild cognitive impairment: Associations between atrophy patterns, cognition, APOE and amyloid. *Neuroimage Clin.* 2017, 16, 418-428
10. Ganguli M. Can the DSM-5 framework enhance the diagnosis of MCI? *Neurology.* 2013, 81, 2045-2050
11. Gudlavalleti AS, Jotheeswaran AT. Validity of DSM-5 dementia criteria for population research in India. *Neuroepidemiology.* 2014, 43, 272-273
12. Hsu D, Marshall GA. Primary and Secondary Prevention Trials in Alzheimer Disease: Looking Back, Moving Forward. *Curr Alzheimer Res.* 2017, 14, 426-440
13. Jak AJ, Bondi MW, Delano-Wood L, Wierenga C, Corey-Bloom J, Salmon DP, Delis DC. Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009, 17, 368-375
14. Jak AJ, Preis SR, Beiser AS, Seshadri S, Wolf PA, Bondi MW, Au R. Neuropsychological Criteria for Mild Cognitive Impairment and Dementia Risk in the Framingham Heart Study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2016, 22, 937-943
15. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA.* 2014, 312, 2551-2561
16. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020, 396, 413-446
17. Loewenstein DA, Acevedo A, Small BJ, Agron J, Crocco E, Duara R. Stability of different subtypes of mild cognitive impairment among the elderly over a 2- to 3-year follow-up period. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009, 27, 418-423
18. Lopez OL. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis).* 2013, 19, 411-424
19. Lopez-Anton R, Santabárbara J, De-la-Cámara C, Gracia-García P, Lobo E, Marcos G, Pirez G, Saz P, Haro JM, Rodríguez-Mañas L, Modrego PJ, Dewey ME, Lobo A.) Mild cognitive impairment diagnosed with the new DSM-5 criteria: prevalence and associations with non-cognitive psychopathology. *Acta Psychiatr Scand.* 2015, 131, 29-39
20. Luck T, Then FS, Schroeter ML, Witte V, Engel C, Loeffler M, Thiery J, Villringer A, Riedel-Heller SG. Prevalence of DSM-5 mild neurocognitive disorder in dementia-free older adults—results of the population-based LIFE adult study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017, 25, 328-339
21. Matthews FE, Stephan BC, Bond J, McKeith I, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Operationalization of mild cognitive impairment: a graphical approach. *PLoS Med.* 2007, 4, 1615-1619
22. Mondragón JD, Maurits NM, De Deyn PP. Functional Neural Correlates of Anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: a Systematic Review. *Neuropsychol Rev.* 2019, 29, 139-165
23. Morovic S, Budincevic H, Govori V, Demarin V. Possibilities of Dementia Prevention - It is Never Too Early to Start. *J Med Life.* 2019, 12, 332-337
24. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med.* 2014, 275, 214-228
25. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999, 56, 303-308
26. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004, 256, 183-194
27. Rapp SR, Legault C, Henderson VW, Brunner RL, Masaki K, Jones B, Absher J, Thal L. Subtypes of mild cognitive impairment in older postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010, 24, 248-255
28. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* 2013, 29, 753-772
29. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Rocca WA, Petersen RC. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology.* 2012, 78, 342-351
30. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJ, Geda YE, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Rocca WA, Petersen RC. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology.* 2014, 82, 317-325
31. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol.* 2014, 10, 634-642
32. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Thalamuthu A, Andrews G, Brayne C, Matthews FE, Stephan BC, Lipton RB, Katz MJ, Ritchie K, Carrière I, Ancelin ML, Lam LC, Wong CH, Fung AW, Guaita A, Vaccaro R, Davin A, Ganguli M, Dodge H, Hughes T, Anstey KJ, Cherbuin N, Butterworth P, Ng TP, Gao Q, Reppermund S, Brodaty H, Schupf N, Manly J, Stern Y, Lobo A, Lopez-Anton R, Santabárbara J; Cohort Studies of Memory in an International

- Consortium (COSMIC). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One*. 2015, 10, e0142388
33. Scafato E, Gandin C, Galluzzo L, Ghirini S, Cacciatore F, Capurso A, Solfrizzi V, Panza F, Cocchi A, Consoli D, Enzi G, Frisoni GB, Gandolfo C, Giampaoli S, Inzitari D, Maggi S, Crepaldi G, Mariotti S, Mecocci P, Motta M, Negrini R, Postacchini D, Rengo F, Farchi G; I.P.R.E.A. Working Group (Italian PROject on Epidemiology of Alzheimer's disease). Prevalence of aging-associated cognitive decline in an Italian elderly population: results from cross-sectional phase of Italian PROject on Epidemiology of Alzheimer's disease (IPREA). *Aging Clin Exp Res*. 2010, 22, 440-449
 34. Schinka JA, Loewenstein DA, Raj A, Schoenberg MR, Banko JL, Potter H, Duara R. Defining mild cognitive impairment: impact of varying decision criteria on neuropsychological diagnostic frequencies and correlates. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010, 18, 684-691
 35. Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavedo E, Dardiotis E, Guillo-Benarous F, Hampel H, Kochan NA, Lista S, Luck T, Maruff P, Molinuevo JL, Kornhuber J, Reisberg B, Riedel-Heller SG, Risacher SL, Roehr S, Sachdev PS, Scarmeas N, Scheltens P, Shulman MB, Saykin AJ, Verfaillie SCJ, Visser PJ, Vos SJB, Wagner M, Wolfsgruber S, Jessen F; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; DESCRIPA working group; INSIGHT-preAD study group; SCD-I working group, van der Flier WM. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement*. 2019, 15, 465-476
 36. Stephan BC, Hunter S, Harris D, Llewellyn DJ, Siervo M, Matthews FE, Brayne C. The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2012, 17, 1056-1076
 37. Stephan BC, Matthews FE, Hunter S, Savva GM, Bond J, McKeith IG, Ince P, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Neuropathological profile of mild cognitive impairment from a population perspective. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012, 26, 205-212
 38. Stokin GB, Krell-Roesch J, Petersen RC, Geda YE. Mild Neurocognitive Disorder: An Old Wine in a New Bottle. *Harv Rev Psychiatry*. 2015, 23, 368-376
 39. Tay L, Shiong Lim W, Chan M, Ali N, Mahanum S, Chew P, Lim J, Chong MS: New DSM-V neurocognitive disorders criteria and their impact on diagnostic classifications of mild cognitive impairment and dementia in a memory clinic setting. *J Assoc Geriatr Psychiatry*. 2015, 23, 768-779
 40. Therrialet J, Ng KP, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Kang MS, Struyfs H, Shin M, Benedet AL, Walpola IC, Nair V, Gauthier S, Rosa-Neto P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Anosognosia predicts default mode network hypometabolism and clinical progression to dementia. *Neurology*. 2018, 90, e932-e939
 41. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Machulda M, Knopman DS, Mielke MM, Roberts RO, Geda YE, Rocca WA, Petersen RC, Jack CR Jr. Association of lifetime intellectual enrichment with cognitive decline in the older population. *JAMA Neurol*. 2014, 71, 1017-1024
 42. Wilson RS, Barnes LL, Rajan KB, Boyle PA, Sytsma J, Weuve J, Evans DA. Antecedents and consequences of unawareness of memory impairment in dementia. *Neuropsychology*. 2018, 3, 931-940
 43. Wilson RS, Boyle PA, Yu L, Barnes LL, Sytsma J, Buchman AS, Bennett D, Schneider JA. Temporal course and pathologic basis of unawareness of memory loss in dementia. *Neurology*. 2015, 85, 984-991
 44. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004, 256, 240-246

1.4.4. Stadio 4. Malattia con Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Demenza). Il DSM-5 rinomina la Demenza con il termine Disturbo Neurocognitivo Maggiore, ridefinendone i criteri diagnostici (1). I criteri diagnostici DSM-5 per il Disturbo Neurocognitivo Maggiore sono riportati nella sezione **13. “Screening per Disturbo Neurocognitivo. Terza fase: valutazione dei test e diagnosi DSM-5”**.

Rispetto ai criteri di diagnosi precedentemente indicati dal DSM-3R (3) e nel DSM-4 (2), tra loro sostanzialmente sovrapponibili (14), il DSM-5 apporta significative variazioni. La più importante si riferisce al numero ed al tipo di domini cognitivi che possono risultare compromessi.

Nel DSM-5 non viene più prevista l'obbligatorietà del coinvolgimento del dominio della memoria associato ad almeno un'altra alterazione nei domini di (a) pensiero astratto, (b) capacità di giudizio, (c) funzioni corticali superiori (afasia, agnosia, aprassia, deficit visuospaziali), (d) comportamento (2) (3); invece, viene considerata sufficiente per la diagnosi la compromissione isolata di uno tra sei domini cognitivi (Attenzione complessa; Funzioni esecutive; Apprendimento e Memoria; Linguaggio; Funzioni Percettivo-Motorie; Cognizione Sociale), eventualmente, ma non necessariamente, associata alla compromissione di altri domini e la compromissione del dominio della memoria non è più considerata obbligatoria. Tra DSM-4 e DSM-5 rimane invariata la caratteristica cardinale che qualifica la Demenza, costituita dalla presenza di un disturbo cognitivo che interferisca significativamente, a differenza dal MCI, con l'indipendenza del soggetto nelle funzionalità quotidiane. Il tipo ed il grado di compromissione delle funzioni quotidiane, con necessità di una persona che supporti l'individuo nel corso del loro espletamento o con abbandono di queste attività, definisce la gravità della Demenza. La presenza o meno di disturbi comportamentali costituisce una specifica aggiuntiva della diagnosi.

Gli studi di prevalenza di Demenza diagnosticata con i criteri del DSM-5 sono in numero limitato. Dai dati disponibili, l'adozione dei criteri del DSM-5 comporta un incremento dei valori di prevalenza rispetto ai valori ottenuti con i criteri del DSM-3R e del DSM-4 (6) (25).

La distinzione tra Disturbo Neurocognitivo Maggiore e Disturbo Neurocognitivo Lieve nella fase di passaggio tra Disturbo Lieve avanzato (late MCI) iniziale Disturbo Maggiore è necessariamente arbitraria, poiché i due disturbi si sviluppano lungo un continuum e non esiste un marcatore biologico per la loro discriminazione. La discriminazione è incentrata sulla valutazione clinica e psicometrica della gravità cognitiva, in funzione della sensibilità e specificità degli strumenti impiegati. Mentre per lo MCI il cut-off tra normale e patologico è generalmente posto al di sotto di 1 SD o 1.5 SD della media delle prestazioni dei soggetti normali per lo specifico test impiegato, il cut-off per la separazione tra Disturbo Neurocognitivo Lieve e Disturbo Neurocognitivo Maggiore è convenzionalmente posto al di sotto di 2 SD della media delle prestazioni dei soggetti normali (1).

Tra le cause di Demenza, alcune producono un disturbo che può rimanere statico e non progredire nel tempo (es, traumi cranici, ictus). Le Demenze indotte da malattie neurodegenerative primarie presentano una progressione di deficit cognitivo nel tempo. La progressiva perdita cognitiva si traduce in progressiva incapacità funzionale ed in incremento dei bisogni del paziente, con parallelo incremento della complessità delle misure di aiuto necessarie. È pertanto necessario poter disporre di valutazioni quantitative della gravità della Demenza nel tempo, lungo tutto l'arco della sua progressione, dal grado lieve ad i gradi più severi.

Sono stati sviluppati numerosi strumenti per definire gli stadi di gravità della Demenza ed i bisogni assistenziali correlati (13)(21)(22)(24). Il Clinical Dementia Rating (CDR) Total Score è tra le scale più usate da oltre quattro decenni (10) (15) (16) (17); essa fornisce una valutazione standardizzata della gravità della demenza: assente (grado 0); minima (grado 0.5; condizione in parte concettualmente assimilabile allo MCI, ma secondo criteri non del tutto corrispondenti ai criteri diagnostici dello MCI o del Disturbo Neurocognitivo Lieve); lieve (grado 1); moderata (grado 2); grave (grado 3); profonda (grado 4); terminale (grado 5) (5)(17). I punteggi originano in parte da un'intervista strutturata alla persona di riferimento informata, in parte dall'esame diretto del paziente da parte dal medico (cfr. sezione **12.4. Clinical Dementia Rating (CDR)**). Per la scala CDR è stata definita anche una versione applicabile secondo specifiche modalità a soggetti privi di una persona di riferimento informata (18).

La sopravvivenza dopo la diagnosi di Demenza dovuta a malattie neurodegenerative primarie è significativamente ridotta rispetto alla popolazione di riferimento (8)(20)(28) e la Demenza rappresenta nella popolazione la terza causa di morte in ordine di frequenza, dopo malattie cardiovascolari e malattie oncologiche (11). La riduzione dell'aspettativa di vita, ovviamente dipendente anche dall'età di insorgenza della malattia, non è uguale per tutte le forme di malattie neurodegenerative primarie (4)(23). La Malattia di Alzheimer ha la sopravvivenza più lunga, fino a > 11-12 anni nelle forme con esordio ad età < 75 anni e fino

a 7 anni nelle forme con esordio ad età > 75 anni; la permanenza negli stadi CDR 1-2-3 ha una durata media di 3-3.5 anni per ciascuno stadio (4). Anche forme di Degenerazione Frontotemporale Lobare possono presentare tempi di sopravvivenza superiori ai 10 anni, in particolare la variante semantica della Afasia Progressiva Primaria, la Paralisi Sopranucleare Progressiva, la Degenerazione Corticobasale (12), anche se forme con progressione rapidissima e durata molto inferiore sono state descritte (7). Forme di Demenza Vascolare e la Malattia a Corpi di Lewy hanno sopravvivenza nettamente inferiore (27), nel 50% dei casi < 4 anni (23)(26). Forme di Degenerazione Frontotemporale Lobare con Malattia del Motoneurone hanno sopravvivenza ancora più ridotta (9).

Alcuni studi recenti sembrano indicare una riduzione della mortalità per Demenza negli ultimi decenni, probabilmente come conseguenza (a) di una riduzione nell'incidenza, correlata a miglior controllo dei fattori di rischio, e (b) dell'efficacia di misure di prevenzione secondaria e terziaria o di terapie delle complicanze, con incremento dei tempi di sopravvivenza; la riduzione della mortalità e la riduzione dell'incidenza sarebbero alla base della complessiva stabilità della prevalenza della malattia negli ultimi decenni (19).

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition, revised. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1987
4. Brodaty H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. *Int Psychogeriatr.* 2012, 24, 1034-1045
5. Dooneief G, Marder K, Tang MX, Stern Y. The Clinical Dementia Rating scale: community-based validation of "profound" and "terminal" stages. *Neurology.* 1996, 46, 1746-1749
6. Eramudugolla R, Mortby ME, Sachdev P, Meslin C, Kumar R, Anstey KJ. Evaluation of a research diagnostic algorithm for DSM-5 neurocognitive disorders in a population-based cohort of older adults. *Alzheimers Res Ther.* 2017, 9, 15
7. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol.* 2008, 64, 97-108
8. Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol.* 2001, 154, 642-648
9. Hu WT, Seelaar H, Josephs KA, Knopman DS, Boeve BF, Sorenson EJ, McCluskey L, Elman L, Schelhaas HJ, Parisi JE, Kuesters B, Lee VM, Trojanowski JQ, Petersen RC, van Swieten JC, Grossman M. Survival profiles of patients with frontotemporal dementia and motor neuron disease. *Arch Neurol.* 2009, 66, 1359-1364
10. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982, 140, 566-572
11. James BD, Leurgans SE, Hebert LE, Scherr PA, Yaffe K, Bennett DA. Contribution of Alzheimer disease to mortality in the United States. *Neurology.* 2014, 82, 1045-1050
12. Kansal K, Mareddy M, Sloane KL, Minc AA, Rabins PV, McGready JB, Onyike CU. Survival in Frontotemporal Dementia Phenotypes: A Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2016, 41, 109-122
13. Kipfer S, Eicher M, Oulevey Bachmann A, Pihet S. Reliability, validity and relevance of needs assessment instruments for informal dementia caregivers: a psychometric systematic review protocol. *JB Database System Rev Implement Rep.* 2018, 16, 269-286
14. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC Practice Parameter: diagnosis of Dementia (An evidence-based Review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology *Neurology,* 2001, 56, 1143-1153
15. Lowe DA, Balsis S, Miller TM, Bengtson JF, Doody RS. Greater precision when measuring dementia severity: establishing item parameters for the Clinical Dementia Rating Scale. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012, 34, 128-134
16. Lynch CA, Walsh C, Blanco A, Moran M, Coen RF, Walsh JB, Lawlor BA. The clinical dementia rating sum of box score in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006, 21, 40-43
17. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993, 43, 2412-2414
18. Nyunt MS, Chong MS, Lim WS, Lee TS, Yap P, Ng TP. Reliability and Validity of the Clinical Dementia Rating for Community-Living Elderly Subjects without an Informant. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013, 3, 407-416
19. Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2016, 8, 23
20. Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study *BMJ.* 2010, 341, c3584
21. Schmid R, Eschen A, Rügger-Frey B, Martin M. Instruments for comprehensive needs assessment in individuals with cognitive complaints, mild cognitive impairment or dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012, 27, 329-341
22. Sheehan B. Assessment scales in dementia. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012, 5, 349-358

23. Strand BH, Knapskog AB, Persson K, Edwin TH, Amland R, Mjørud M, Bjertness E, Engedal K, Selbæk G. Survival and years of life lost in various aetiologies of dementia, mild cognitive impairment (MCI) and subjective cognitive decline (SCD) in Norway. *PLoS One*. 2018, 13, e0204436
24. Swedish Council on Health Technology Assessment. Dementia -- Caring, Ethics, Ethnical and Economical Aspects: A Systematic Review [Internet]. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2008, SBU Assessment No. 172
25. Tay L, Shiong Lim W, Chan M, Ali N, Mahanum S, Chew P, Lim J, Chong MS: New DSM-V neurocognitive disorders criteria and their impact on diagnostic classifications of mild cognitive impairment and dementia in a memory clinic setting. *J Assoc Geriatr Psychiatry*. 2015, 23, 768-779
26. Walker Z, Allen RL, Shergill S, Mullan E, Katona CL. Three years survival in patients with a clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000, 15, 267-273
27. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*. 2006, 67, 1935-1941
28. Wilson RS, Aggarwal NT, Barnes LL, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Evans DA. Biracial population study of mortality in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2009, 66, 767-772

1.4.5. Disturbo Cognitivo Non-Demenza (CIND). Il Disturbo Cognitivo Non-Demenza (CIND) è un'entità clinica poco considerata negli studi di popolazione e spesso confusa con il Disturbo Cognitivo Lieve. La prevalenza del CIND è almeno doppia o tripla rispetto alla prevalenza della Demenza (4)(6). Tuttavia, a causa dell'imprecisa definizione delle caratteristiche cliniche e dei criteri diagnostici della sindrome (6) nel corso degli anni, la stima della prevalenza del CIND appare molto diversa tra i vari studi, con variazioni dal 2% al 29% nella popolazione con età > 65 anni (2)(8) e con scarsa correlazione con l'età (1). Solo recentemente è stata proposta una sistematizzazione dei criteri diagnostici del CIND (9). Studi regionali in USA e Canada definiscono una prevalenza del 17-23% (3)(5)(6)(10) e studi europei una prevalenza del 21-27% (4)(7).

I criteri diagnostici di CIND (9) pongono la sindrome in un livello intermedio di gravità cognitiva tra lo MCI e la Demenza. Il declino cognitivo, evidenziato da una persona di riferimento informata e confermato dal medico, deve essere documentato da test cognitivi con prestazioni peggiori rispetto a quelle dello MCI, ma senza che vi sia una significativa perdita di autonomia nell'espletamento delle attività quotidiane; quest'ultima caratteristica differenzia il CIND dalla Demenza; la bassa performance ai test cognitivi differenzia invece il CIND dallo MCI (9).

Le condizioni cliniche incluse nel CIND sono eterogenee.

Circa il 10% dei pazienti con CIND progredisce annualmente in Demenza (6) e tra questi, lo 8.2% evolve in Demenza assimilabile a Malattia di Alzheimer, con un tasso di conversione del 17% per anno, mentre il 5.7 % presenta un'evoluzione di malattia cerebrovascolare, con un tasso di conversione del 20% per anno (6). Altre condizioni alla base del CIND sono costituite da malattie internistiche, tra le quali diabete e scompenso cardiaco (24%), ictus (15%), vasculopatia cerebrale (10%), Depressione ed altre condizioni psichiatriche (5%), patologie neurologiche, tra cui Malattia di Parkinson ed esiti di trauma cranico (5%), abuso passato e recente di alcool (2%), deficit intellettivo e disordini dell'apprendimento (1%) (6).

1. Alexander M, Perera G, Ford L, Arrighi HM, Foskett N, Debove C, Novak G, Gordon MF. Age-Stratified Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in European Populations: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2015, 48, 355-359
2. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B, International Psychogeriatric Association Expert Conference on Mild Cognitive Impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006, 367, 1262-1270
3. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, McDowell I. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997, 349, 1793-1796
4. Hanninen T, Koivisto K, Reinikainen KJ, Helkala EL, Soininen H, Mykkänen L, Laakso M, Riekkinen PJ. Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age Ageing* 1996, 25, 201-205
5. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003, 60, 1385-1389
6. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdle JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 2008, 148, 427-434
7. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population based validation study. *Neurology* 2001, 56, 37-42
8. Ritchie K. Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 2004, 6, 401-408
9. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* 2013, 29, 753-772
10. Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, Ogunniyi AO, Gureje O, Perkins A, Emsley CL, Dickens J, Evans R, Musick B, Hall KS, Hui SL, Hendrie HC. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology.* 2001, 57, 1655-1662

1.5. Il Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Demenza): registrazione della diagnosi in Medicina Generale

1.5.1 Prevalenza Registrata, Prevalenza Osservata e Prevalenza Attesa. La prevalenza della Demenza ricavabile dalle registrazioni cliniche dei Medici di Medicina Generale (MMG) o figure equivalenti della medicina delle cure primarie (**Prevalenza Registrata**) è largamente inferiore rispetto alla **Prevalenza Osservata** nella popolazione di riferimento ed alla **Prevalenza Attesa** in base ai dati epidemiologici di popolazione. Due meta-analisi, rispettivamente di 23 (19) e di 15 (21) studi, hanno concordemente mostrato che la mancata registrazione della diagnosi di Demenza in Medicina Generale si verifica in tutti i paesi considerati (1)(2)(3)(5)(6)(8)(9)(10)(11)(15)(17)(20)(22)(23)(25)(27)(29), a prescindere dal tipo di sistema sanitario o dalle diverse condizioni sociodemografiche. In media, la Prevalenza Registrata è inferiore del 60% circa rispetto alla Prevalenza Attesa o alla Prevalenza Osservata [-61.7% in (19); -62.1% in (21)]. Nonostante la Demenza incrementi significativamente il rischio di mortalità (14) (26) (30), lo 80% dei certificati di morte di soggetti con età > 65 aa (n. 2566, seguiti in media per 8 anni, con sviluppo di demenza nel 21.8% dei casi nel corso del follow-up) non hanno menzionato la Demenza tra le concause di morte (16). La corretta registrazione collocherebbe la Demenza dal sesto al terzo posto in ordine di frequenza tra le concause di morte, dopo malattie cardiovascolari e malattie oncologiche (18). Il confronto tra la frequenza di registrazione della Demenza in differenti sorgenti di dati amministrativi ha fornito un accordo non superiore al 50% (7).

La mancata registrazione del disturbo Neurocognitivo dipende solo parzialmente da un mancato riconoscimento da parte del MMG (4)(12)(24)(28). Una meta-analisi di 30 studi riguardanti il Disturbo Neurocognitivo Lieve o Maggiore (21), ha mostrato che il MMG ha un corretto giudizio clinico nel 73.4% dei soggetti con Demenza, nel 75.5% dei soggetti non dementi, nel 44.7% dei soggetti con MCI; tuttavia, la registrazione della diagnosi avviene solo nel 37.9% dei soggetti con Demenza, nel 10.9% dei soggetti con MCI, nel 90.5% dei soggetti non dementi.

Tra le diagnosi di Demenza registrate con la codifica ICD9 (13) presso i “Centers for Medicare & Medicaid” (CMS, USA) per 3.110.654 soggetti con età > 67 anni, la maggiore frequenza (46.1%) ha riguardato il codice “Demenza non altrimenti specificata”, seguito da “Malattia di Alzheimer” (33.5%), “Demenza Vascolare” (13%), Demenza a Corpi di Lewy (4.1%), Demenza Frontotemporale (0.3%), Demenza Neurodegenerativa non specificata (0.6%); oltre il 50% dei casi con diagnosi definita era altresì codificato come “Demenza non altrimenti specificata”; complessivamente, questo codice è stato utilizzato nel 92.9% dei casi con demenza. Anche quando la diagnosi di Demenza viene registrata, la definizione dell’eziologia rimane incerta o non rilevante (13).

1. Boise L, Neal MB, Kaye J. Dementia assessment in primary care: Results from a study in three managed care systems. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2004, 59, M621-626
2. Borson S, Scanlan JM, Watanabe J, et al. Improving identification of cognitive impairment in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, 21, 349-355
3. Boustani M, Callahan CM, Unverzagt FW, Austrom MG, Perkins AJ, Fultz BA, Hui SL, Hendrie HC. Implementing a screening and diagnosis program for dementia in primary care. *J Gen Intern Med.* 2005, 20, 572-577
4. Cahill S, Clark M, O’Connell H, Lawlor B, Coen RF, Walsh C. The attitudes and practices of general practitioners regarding dementia diagnosis in Ireland. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008, 23, 663-669
5. Callahan CM, Hendrie HC, Tierney WM. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med* 1995, 122, 422-429
6. Chen R, Hu Z, Chen R, et al. Determinants for undetected dementia and late-life depression. *The British Journal of Psychiatry* 2013, 203, 203-208
7. Chen Y, Tysinger B, Crimmins E, Zissimopoulos JM. Analysis of dementia in the US population using Medicare claims: Insights from linked survey and administrative claims data. *Alzheimers Dement (N Y).* 2019, 5, 197-207
8. Chodosh J, Petitti DB, Elliott M, Hays RD, Crooks VC, Reuben DB, Galen Buckwalter J, Wenger N. Physician recognition of cognitive impairment: evaluating the need for improvement. *J Am Geriatr Soc.* 2004, 52, 1051-1059
9. Connolly A, Gaehl E, Martin H, Morris J, Purandare N. Underdiagnosis of dementia in primary care: variations in the observed prevalence and comparisons to the expected prevalence. *Aging Ment Health* 2011, 15, 978-984
10. Eefsting JA, Boersma F, Van den Brink W, Van Tilburg W. Differences in prevalence of dementia based on community survey and general practitioner recognition. *Psychol Med* 1996, 26, 1223-1230
11. Eichler T, Thyrian JR, Hertel J, Michalowsky B, Wucherer D, Dreier A, Kilimann I, Teipel S, Hoffmann W. Rates of formal diagnosis of dementia in primary care: The effect of screening. *Alzheimers Dement (Amst).* 2015, 1, 87-93
12. Ford E, Rooney P, Oliver S, Hoile R, Hurley P, Banerjee S, van Marwijk H, Cassell J. Identifying undetected dementia in UK primary care patients: a retrospective case-control study comparing machine-learning and standard epidemiological approaches. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019, 19, 248

13. Goodman RA, Lochner KA, Thambisetty M, Wingo TS, Posner SF, Ling SM. Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011-2013. *Alzheimers Dement*. 2017, 13, 28-37
14. Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol*. 2001, 154, 642-648
15. Iliffe S, Robinson L, Brayne C, Goodman C, Rait G, Manthorpe J, Ashley P; DeNDRoN Primary Care Clinical Studies Group. Primary care and dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009,24, 895–901
16. James BD, Leurgans SE, Hebert LE, Scherr PA, Yaffe K, Bennett DA. Contribution of Alzheimer disease to mortality in the United States. *Neurology* 2014, 82, 1045-1450
17. Jitapunkul S, Chansirikanjana S, Thamarpirat J. Undiagnosed dementia and value of serial cognitive impairment screening in developing countries: A population-based study. *Geriatrics & Gerontology International* 2009, 9, 47-53
18. Kenneth D. Kochanek, M.A., Sherry L. Murphy, B.S., Jiaquan Xu, M.D., and Elizabeth Arias, Ph. D Deaths: Final Data for 2017. In: National Vital Statistics Reports. Available at: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr68/nvsr68_09-508.pdf?utm_source=link_news9&utm_campaign=item_268094&utm_medium=copy
19. Lang L, Clifford A, Wei L, Zhang D, Leung D, Augustine G, Danat IM, Zhou W, Copeland JR, Anstey KJ, Chen R. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017, 7, e011146
20. Löppönen M, Räihä I, Isoaho R, Vahlberg T, Kivelä SL. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care -- a more active approach is needed. *Age Ageing* 2003, 32, 606-612
21. Mitchell AJ, Meader N, Pentzek M. Clinical recognition of dementia and cognitive impairment in primary care: a meta-analysis of physician accuracy. *Acta Psychiatr Scand*. 2011, 124, 165-183
22. O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, Brook CP, Reiss BB, Roth M. Do general practitioners miss dementia in elderly patients? *BMJ* 1988, 297, 1107-1110
23. Olafsdottir M, Skoog I, Marcusson J. Detection of dementia in primary care: the Linköping study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000, 11, 223-229
24. Pentzek M, Wagner M, Abholz HH, Bickel H, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Weyerer S, König HH, Scherer M, Riedel-Heller SG, Maier W, Koppa A; AgeCoDe Study Group. The value of the GP's clinical judgement in predicting dementia: a multicentre prospective cohort study among patients in general practice. *Br J Gen Pract*. 2019, 69, e786-e793
25. Pentzek M, Wollny A, Wiese B, Jessen F, Haller F, Maier W, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Bickel H, Mösch E, Weyerer S, Werle J, Bachmann C, Zimmermann T, van den Bussche H, Abholz HH, Fuchs A, AgeCoDe Study Group.) Apart from nihilism and stigma: what influences general practitioners' accuracy in identifying incident dementia? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009, 17, 965-975
26. Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study *BMJ*. 2010, 341, c3584
27. Valcour VG, Masaki KH, Curb JD, Blanchette PL. The detection of dementia in the primary care setting. *Arch Intern Med* 2000, 160, 2964-2968
28. van Hout H, Vernooij-Dassen M, Bakker K, Blom M, Grol R. General practitioners on dementia: tasks, practices and obstacles. *Patient Educ Couns*. 2000, 39, 219–225
29. Wilkins CH, Wilkins KL, Meisel M, Depke M, Williams J, Edwards DF. Dementia undiagnosed in poor older adults with functional impairment. *J Am Geriatr Soc* 2007, 55, 1771-1776
30. Wilson RS, Aggarwal NT, Barnes LL, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Evans DA. Biracial population study of mortality in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2009, 66, 767-772

1.5.2. Cause della mancata registrazione della Demenza in Medicina Generale. Le cause della mancata registrazione della Demenza da parte della Medicina Generale sono molteplici (11) (1)(9):

a) fattori specifici del paziente (basso livello di istruzione; occupazione lavorativa di tipo manuale; basso reddito; sesso maschile, età < 70 anni, minore gravità della Demenza);

b) fattori sociodemografici dell'area di residenza del paziente (reddito medio dell'area di residenza; residenza rurale);

c) caratteristiche organizzative del servizio sanitario territoriale (numero totale dei pazienti iscritti presso il MMG; percentuale dei pazienti iscritti con età avanzata; difficoltà di contatti con il paziente, specialisti ambulatoriali e strutture ospedaliere (4)(13);

d) variabilità tra propensione (7) o scetticismo (15) del MMG ad intraprendere percorsi diagnostici e terapeutici nella Demenza;

e) scetticismo motivato dall'inadeguatezza degli strumenti disponibili per identificare i complessi ed in gran parte ignoti meccanismi fisiopatologici alla base della sindrome, dalla limitata o assente possibilità di modificare la storia naturale di malattia, dall'insufficienza dell'educazione medica continua sul tema Deemenze (10).

La Medicina Generale del sistema sanitario inglese presenta la maggiore percentuale di diagnosi di Demenza osservate dal MMG rispetto alle diagnosi attese, con miglioramento progressivo delle capacità di registrazione nel tempo (9), anche se oltre un terzo dei pazienti rimane ancora non diagnosticato (11) o non registrato (2). L'elevata attenzione del sistema sanitario inglese per la diagnosi precoce dei Disturbi Neurocognitivi ha indotto l'inserimento specifico di questo obiettivo nel contratto di lavoro con una retribuzione per il mantenimento di un registro e l'elaborazione di un algoritmo che, dai dati presenti nel data base del MMG (4)(14), segnali automaticamente il rischio di sviluppo di Disturbo Neurocognitivo in un determinato paziente. Analoghi sistemi in grado di segnalare al MMG il rischio o la probabilità diagnostica di Demenza estraendo i dati clinici utili tra quelli già registrati sono in corso di validazione (5)(14)(6).

Oltre i molteplici motivi che possono essere alla base della mancata registrazione della Demenza del MMG, almeno una parte delle cause risiede nella mancanza di strumenti brevi, sensibili, specifici, poco influenzati da fattori culturali e dal livello di istruzione, che possano individuare precocemente l'insorgenza di disturbi cognitivi (12). Il Mini Mental State Examination è largamente in uso presso i Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD), ma lo svolgimento presso lo studio del MMG può essere problematico e questo strumento, estesamente usato per monitorare l'evoluzione della compromissione cognitiva, non è adatto per lo screening dell'insorgenza del Disturbo Neurocognitivo Lieve, in particolare per un significativo "ceiling effect" (3)(8).

Strumenti alternativi sono stati indicati: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (cfr. Sezione 12.1.); Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) (cfr. Sezione 12.2.); General Practitioner assessment of Cognition (GPCOG) (cfr. Sezione 12.3.); in particolare, MoCA, GPCOG ed ACE-R sono stati individuati come test di scelta primaria per la valutazione generale dello stato cognitivo nel documento "Raccomandazioni per la governance e la clinica nel settore delle demenze" (Conferenza Stato-Regioni, Roma 6 agosto 2020); tuttavia il loro impiego nella pratica clinica in Medicina Generale è ancora molto limitata.

1. Chen R, Hu Z, Chen R, Ma Y, Zhang D, Wilson K. Determinants for undetected dementia and late-life depression. *British Journal of Psychiatry* 2013, 203, 203-208
2. Connolly A, Gaehl E, Martin H, Morris J, Purandare N. Underdiagnosis of dementia in primary care: variations in the observed prevalence and comparisons to the expected prevalence. *Aging Ment Health* 2011, 15, :978-784
3. Folstein M F, Folstein SF, McHugh PR. Key papers in geriatric psychiatry. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1998, 13, 285-294
4. Ford E, Greenslade N, Paudyal P, Bremner S, Smith HE, Banerjee S, Sadhwani S, Rooney P, Oliver S, Cassell J. Predicting dementia from primary care records: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018, 13, e0194735
5. Ford E, Rooney P, Oliver S, Hoile R, Hurley P, Banerjee S, van Marwijk H, Cassell J. Identifying undetected dementia in UK primary care patients: a retrospective case-control study comparing machine-learning and standard epidemiological approaches. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019, 19, 248
6. Ford E, Starlinger J, Rooney P, Oliver S, Banerjee S, van Marwijk H, Cassell J. Could dementia be detected from UK primary care patients' records by simple automated methods earlier than by the treating physician? A retrospective case-control study. *Wellcome Open Res.* 2020, 5, 120
7. Giezendanner S, Monsch AU, Kressig RW, Mueller Y, Streit S, Essig S, Zeller A, Bally K. General practitioners' attitudes towards early diagnosis of dementia: a cross-sectional survey. *BMC Fam Pract.* 2019, 20, 65

8. Guaita A, Trabucchi M. Gli approfondimenti di NNA. Le Demenze. La cura e le cure. Maggioli ed., 2016. <https://www.maggioli.it/rna/2016/pdf/ebook-le-demenze-la-cura-le-cure.pdf>
9. Lang L, Clifford A, Wei L, Zhang D, Leung D, Augustine G, Danat IM, Zhou W, Copeland JR, Anstey KJ, Chen R. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open* 2017, 7, e011146
10. Mason R, Doherty K, Eccleston C, Winbolt M, Long M, Robinson A. Effect of a dementia education intervention on the confidence and attitudes of general practitioners in Australia: a pretest post-test study. *BMJ Open* 2020, 10, e033218
11. Pentzek M, Wollny A, Wiese B, Jessen F, Haller F, Maier W, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Bickel H, Mösch E, Weyerer S, Werle J, Bachmann C, Zimmermann T, van den Bussche H, Abholz HH, Fuchs A, AgeCoDe Study Group.) Apart from nihilism and stigma: what influences general practitioners' accuracy in identifying incident dementia? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009, 17, 965-975
12. Razavi M, Tolea MI, Margrett J, Martin P, Oakland A, Tscholl DW, Ghods S, Mina M, Galvin JE. Comparison of 2 informant questionnaire screening tools for dementia and mild cognitive impairment: AD8 and IQCODE. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014, 28, 156-161
13. Walker IF, Lord PA, Farragher TM. Variations in dementia diagnosis in England and association with general practice characteristics. *Prim Health Care Res Dev*. 2017, 18, 235-241
14. Walters K, Haroon S, Petersen I, Iliffe S, Omar RZ, Nazareth I, Rait G. Predicting dementia risk in primary care: development and validation of the Dementia Risk Score using routinely collected data. *BMC Med*. 2016, 14, 6
15. Wangler J, Jansky M. Dementia diagnostics in general practitioner care: Do general practitioners have reservations? The findings of a qualitative study in Germany. *Wien Med Wochenschr*. 2020, 170, 230-237

1.5.3. Effetti della mancata registrazione della Demenza in Medicina Generale. La Medicina Generale svolge un ruolo cruciale nel processo diagnostico e terapeutico della Demenza. L'esordio insidioso e l'elevata prevalenza del disturbo escludono che strutture specialistiche possano catturare tutti i casi incidenti all'esordio di malattia. Lo stretto e costante contatto tra MMG ed assistiti (26) e le numerose comorbilità legate all'invecchiamento configurano la Medicina Generale quale sede primaria in cui intercettare l'esordio di un Disturbo Neurocognitivo, valutandone altresì la progressione ed attivando di conseguenza adeguate strategie di cura.

Il coinvolgimento della Medicina Generale nella diagnosi precoce, nella cooperazione con gli specialisti per la terapia, nell'organizzazione dei percorsi assistenziali nella Demenza è ben definito (7)(26)(30)(34). Tuttavia, la mancata registrazione della Demenza da parte della Medicina della cure primarie, evidenziata in tutti i contesti sociosanitari in cui il problema è stato studiato, costituisce un indicatore evidente delle difficoltà che complessivamente impediscono, o significativamente riducono, per quasi la metà dei soggetti affetti, il ruolo che la Medicina Generale potrebbe svolgere. Negli ultimi 5 anni, specifici programmi di supporto volti a consolidare il ruolo della Medicina della cure primarie nel settore della Demenza sono stati intrapresi (20)(22)(25)(27)(36). Mutuando quanto avvenuto in altri settori della medicina (oncologia; malattie croniche), considerata la crescita delle conoscenze che ha riguardato la clinica e la fisiopatologia del Disturbo Neurocognitivo negli ultimi decenni e recependo l'utilità degli interventi intrapresi (18)(24), il nichilismo nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura delle Demenze non è più da considerarsi sostenibile (2)(10)(26).

La registrazione della diagnosi è il primo obiettivo che può consentire l'appropriatezza degli interventi da parte della Medicina Generale nell'area dei Disturbi Neurocognitivi. Lo Studio Pilota è volto e verificare se la mancata registrazione della diagnosi, dimostrata in tutti i contesti socio-sanitari fino ad oggi studiati, sia presente anche nella popolazione considerata, cercando altresì di definire e correggere le variabili influenti sulla problematica.

I contributi dello Studio Pilota potranno essere utili per strutturare una sezione della cartella clinica elettronica degli assistiti del MMG dedicata al Disturbo Neurocognitivo, nella quale possano essere registrati ed adeguatamente posti in evidenza i seguenti elementi:

- 1) parametri pratici di prevenzione primaria, secondaria e terziaria (18);
- 2) semplici strumenti di screening attivo, finalizzati alla diagnosi precoce (17) del Disturbo Neurocognitivo Maggiore, del Disturbo Neurocognitivo Lieve e del Disturbo Neurocognitivo di transizione (Declino Cognitivo Soggettivo e Disturbo Comportamentale Lieve);
- 3) linee guida per percorsi diagnostici clinici, strumentali, neuropsicologici, adeguati e sostenibili, del Disturbo Neurocognitivo e delle eziologie più frequenti, da impiegare di concerto con gli specialisti, i presidi ambulatoriali, le strutture ospedaliere;
- 4) monitoraggio e correzione dei fattori di rischio influenti sull'incidenza (5)(8)(18)(19) e sulla progressione (32) del Disturbo Neurocognitivo, a pieno titolo ricompresi nelle attività svolte dalla Medicina Generale (es: ipertensione arteriosa (21); fattori vascolari (29) e cardiopatie (35); diabete (11); ipercolesterolemia (16); bronco-pneumopatie croniche (13); gravi anemie (12); disordini della tiroide (3); obesità e sindrome metabolica (15); depressione (1)(4)(28); stili di vita (14); etc.);
- 5) monitoraggio degli effetti indesiderati di trattamenti farmacologici (31);
- 6) uso coordinato ed efficace dei servizi socio-assistenziali deputati a rispondere alle esigenze delle persone con Disturbo Neurocognitivo e delle loro famiglie (23)(33);
- 7) gestione delle terapie palliative (9);
- 8) gestione delle problematiche del fine vita (6).

È stato definito che la correzione di fattori di rischio modificabili può ridurre la prevalenza di Disturbo Neurocognitivo fino al 40% (18). Il peso che la correzione di 12 principali fattori di rischio può avere nella riduzione dell'insorgenza del Disturbo Neurocognitivo è stato così quantificato (18):

- correzione di fattori operativi nell'età infantio-giovanile:
 - livello di istruzione (- 7%);
- correzione di fattori operativi nell'età adulta:
 - perdita di udito non corretta (- 8%);
 - trauma cranico (- 3%);
 - ipertensione arteriosa (- 2%);
 - consumo di alcool > 21 unità/settimana (- 1%);
 - obesità (- 1%);

- correzione di fattori operativi nell'età senile:
 - fumo di sigaretta (- 5%)
 - depressione (- 4%);
 - isolamento sociale (- 4%).
1. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Transl Psychiatry* 2017, 7, e1117
 2. Borson S, Frank L, Bayley PJ, Boustani M, Dean M, Lin PJ, McCarten JR, Morris JC, Salmon DP, Schmitt FA, Stefanacci RG, Mendiondo MS, Peschin S, Hall EJ, Fillit H, Ashford JW. Improving dementia care: the role of screening and detection of cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2013, 9, 151-159
 3. Chaker L, Wolters FJ, Bos D, Korevaar TI, Hofman A, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Franco OH, Dehghan A, Vernooij MW, Peeters RP, Ikram MA. Thyroid function and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 2016, 87, 1688-1695
 4. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015, 5, e008853
 5. Corriveau RA, Koroshetz WJ, Gladman JT, Jeon S, Babcock D, Bennett DA, Carmichael ST, Dickinson SL, Dickson DW, Emr M, Fillit H, Greenberg SM, Hutton ML, Knopman DS, Manly JJ, Marder KS, Moy CS, Phelps CH, Scott PA, Seeley WW, Sieber BA, Silverberg NB, Sutherland ML, Taylor A, Torborg CL, Waddy SP, Gubituz AK, Holtzman DM. Alzheimer's Disease-Related Dementias Summit 2016: National research priorities. *Neurology* 2017, 89, 2381-2391
 6. Davies N, Manthorpe J, Sampson EL, Lamahewa K, Wilcock J, Mathew R, Iliffe S. Guiding practitioners through end of life care for people with dementia: The use of heuristics. *PLoS One* 2018, 13, e0206422
 7. Downs M, Turner S, Bryans M, et al. . Effectiveness of educational interventions in improving detection and management of dementia in primary care: cluster randomised controlled study. *BMJ* 2006, 332, 692–696
 8. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, Broich K, Cavado E, Crutch S, Dartigues JF, Duyckaerts C, Epelbaum S, Frisoni GB, Gauthier S, Genthon R, Gouw AA, Habert MO, Holtzman DM, Kivipelto M, Lista S, Molinuevo JL, O'Bryant SE, Rabinovici GD, Rowe C, Salloway S, Schneider LS, Sperling R, Teichmann M, Carrillo MC, Cummings J, Jack CR Jr; Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* 2016, 12, 292-323
 9. Eisenmann Y, Golla H, Schmidt H, Voltz R, Perrar KM. Palliative Care in Advanced Dementia. *Front Psychiatry.* 2020, 11, 699
 10. Giezendanner S, Monsch AU, Kressig RW, Mueller Y, Streit S, Essig S, Zeller A, Bally K. General practitioners' attitudes towards early diagnosis of dementia: a cross-sectional survey. *BMC Fam Pract.* 2019, 20, 65
 11. Hanyu H. Diabetes-Related Dementia. *Adv Exp Med Biol.* 2019, 1128, 147-160
 12. Jeong SM, Shin DW, Lee JE, Hyeon JH, Lee J, Kim S. Anemia is associated with incidence of dementia: a national health screening study in Korea involving 37,900 persons. *Alzheimers Res Ther.* 2017, 9, 94
 13. Kakker K, Padala KP, Kodali M, Padala PR. Association of chronic obstructive pulmonary disease with mild cognitive impairment and dementia. *Curr Opin Pulm Med.* 2018, 24, 173-178
 14. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018, 14, 653-666
 15. LeBlanc EL, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018, Report No.: 18-05239-EF-1
 16. Li XY, Zhang M, Xu W, Li JQ, Cao XP, Yu JT, Tan L. Midlife Modifiable Risk Factors for Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of 34 Prospective Cohort Studies. *Curr Alzheimer Res.* 2019, 16, 1254-1268
 17. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, Eckstrom E. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2013, Report No.: 14-05198-EF-1
 18. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020, 396, 413-446
 19. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017, 390, 2673–2734
 20. Mason R, Doherty K, Eccleston C, Winbolt M, Long M, Robinson A. Effect of a dementia education intervention on the confidence and attitudes of general practitioners in Australia: a pretest post-test study. *BMJ Open* 2020, 10, e033218
 21. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasan RS, Greenberg SM, Seshadri S. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology* 2017, 89, 2447–2454

22. Meeuwse EJ, Melis RJ, Van Der Aa GC, Golüke-Willems GA, De Leest BJ, Van Raak FH, Schölzel-Dorenbos CJ, Verheijen DC, Verhey FR, Visser MC, Wolfs CA, Adang EM, Olde Rikkert MG Effectiveness of dementia follow-up care by memory clinics or general practitioners: randomised controlled trial. *BMJ* 2012, 344, e3086
23. Parker D, Mills S, Abbey J. Effectiveness of interventions that assist caregivers to support people with dementia living in the community: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc* 2008, 6, 137-172
24. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, Rushkin MC, Redmond N, Thomas RG, Lin JS. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2020, Report No.: 19-05257-EF-1
25. Petrazzuoli F, Vinker S, Palmqvist S, Midlöv P, Lepeleire J, Pirani A, Frese T, Buono N, Ahrensberg J, Asenova R, Boreu QF, Peker GC, Collins C, Hanževački M, Hoffmann K, Iftode C, Koskela TH, Kurpas D, Reste JYL, Lichtwarck B, Petek D, Schrans D, Soler JK, Streit S, Tatsioni A, Torzsa P, Unalan PC, Marwijk HV, Thulesius H. Unburdening dementia - a basic social process grounded theory based on a primary care physician survey from 25 countries. *Scand J Prim Health Care* 2020, 38, 253-264
26. Pond D, Mate K, Stocks N, Gunn J, Disler P, Magin P, Marley J, Paterson N, Horton G, Goode S, Weaver N, Brodaty H. Effectiveness of a peer-mediated educational intervention in improving general practitioner diagnostic assessment and management of dementia: a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open*, 2018, 8, e021125
27. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World alzheimer report 2016 - improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. London: Alzheimer's Disease International 2016, https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2016/?utm_source=World+Alzheimer+Report+2016&utm_campaign=cc-adi-worldrep2016&utm_medium=email
28. Prince MJA, Albanese E, Guerchet M, Prina M. The World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction. An analysis of protective and modifiable factors. London: Alzheimer's Disease International 2014, https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2014/?utm_source=World+Alzheimer+Report+2014&utm_campaign=worldrep2014&utm_medium=email
29. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016, 36, 172-186
30. Rondeau V, Allain H, Bakchine S, Bonet P, Brudon F, Chauplannaz G, Dubois B, Gallarda T, Lepine JP, Pasquier F, Pouchain D, Ritchie K, Robert P, Touchon J, Vellas B, Vercelletto M, Verny M, Carcaillon L, Duveau F, Millet M, Tonelli I, Schuck S, Dartigues J. General practice-based intervention for suspecting and detecting dementia in France: A cluster randomized controlled trial. *Dementia* 2008, 7, 433-450
31. Sonde L, Johnell K. Is drug treatment for dementia followed up in primary care? A Swedish study of dementia clinics and referring primary care centres. *PLoS One* 2013, 8, e57161
32. Tschanz JT, Norton MC, Zandi PP, Lyketsos CG. The Cache County Study on Memory in Aging: factors affecting risk of Alzheimer's disease and its progression after onset. *Int Rev Psychiatry* 2013, 25, 673-685
33. Warrick N, Prorok JC, Seitz D. Care of community-dwelling older adults with dementia and their caregivers. *CMAJ* 2018, 190, E794-E799
34. Wilcock J, Iliffe S, Griffin M, Jain P, Thuné-Boyle I, Lefford F, Rapp D. Tailored educational intervention for primary care to improve the management of dementia: the EVIDEM-ED cluster randomized controlled trial. *Trials* 2013, 14, 397
35. Wolters FJ, Segufa RA, Darweesh SKL, Bos D, Ikram MA, Sabayan B, Hofman A, Sedaghat S. Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2018, 14, 1493-1504
36. World Health Organization. Integrated care for older people: guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity. Geneva: World Health Organization 2017, 46

2. Scopi dello Studio Pilota “Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Demenza) e Medicina Generale”.

Lo **Studio Pilota** ha i seguenti scopi:

1) valutare il grado di intercettazione del Disturbo Neurocognitivo Maggiore e Lieve da parte del MMG in soggetti con età ≥ 60 anni (valutazione dei casi registrati nel data base del MMG in rapporto ai casi osservati nella popolazione);

2) valutare il tipo di dati clinici registrati dal MMG per la definizione dei fattori di rischio, delle caratteristiche cliniche, della gravità, delle terapie impiegate, delle condizioni familiari e sociali, dell'accesso ai servizi assistenziali nel Disturbo Neurocognitivo;

3) valutare l'applicabilità in Medicina Generale di strumenti di screening neuropsicologico utili per la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo e per quantificarne la gravità;

4) valutare la concordanza tra diversi strumenti di screening del Disturbo Neurocognitivo (valutazione da parte della persona di riferimento, da parte del soggetto, da parte del medico e valutazione neuropsicologica);

4) implementare una valutazione prospettica del Disturbo Neurocognitivo in Medicina Generale, con particolare riguardo all'identificazione precoce del Disturbo Neurocognitivo di Transizione (Declino Cognitivo Soggettivo e Disturbo Comportamentale Lieve), del Disturbo Neurocognitivo Lieve e dei suoi sottotipi, del Disturbo Cognitivo Non-demenza e del Disturbo Neurocognitivo Maggiore;

5) implementare un programma di prevenzione secondaria e terziaria del Disturbo Neurocognitivo.

I risultati dello **Studio Pilota** potranno consentire di:

1) individuare le variabili che consentono o non consentono al MMG di registrare la presenza del Disturbo Neurocognitivo;

2) definire gli strumenti neuropsicologici di screening attivo utili per l'identificazione precoce del Disturbo Neurocognitivo da parte del MMG;

3) strutturare una specifica sezione del data base impiegato dal MMG, dedicata ai vari stadi del Disturbo Neurocognitivo con finalità di diagnosi precoce e di prevenzione primaria, secondaria e terziaria;

4) strutturare un questionario anamnestico per classificare le principali cause di Disturbo Neurocognitivo in accordo ai criteri diagnostici internazionali, al fine di condividere con gli specialisti i percorsi diagnostici e terapeutici utili nei singoli casi;

5) stimare la prevalenza del Disturbo Neurocognitivo Maggiore, del Disturbo Neurocognitivo Lieve e del Disturbo Cognitivo Non-Demenza in un'area non metropolitana della Puglia;

6) implementare un follow-up strutturato per i soggetti con un Disturbo Neurocognitivo;

7) stimare la prevalenza del Disturbo Neurocognitivo di Transizione (Declino Cognitivo Soggettivo e Disturbo Comportamentale Lieve) in un'area non metropolitana della Puglia;

8) stimare l'incidenza del Disturbo Neurocognitivo Maggiore, del Disturbo Cognitivo Non-Demenza del Disturbo Neurocognitivo Lieve, del Disturbo Neurocognitivo di Transizione in un'area non metropolitana della Puglia.

Gli strumenti validati dello Studio Pilota verranno estesi ad altri MMG (n. minimo = 20).

3. Sommario dello Studio Pilota.

Lo Studio Pilota è finalizzato a sperimentare nel setting della Medicina Generale un protocollo di screening per la diagnosi (criteri DSM-5), la stima di prevalenza, l'identificazione dei bisogni clinico-assistenziali (gravità cognitiva, co-morbilità e fattori di rischio, trattamenti, condizioni familiari e sociali) del Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Demenza). Saranno arruolati i soggetti con età ≥ 60 anni (n. 2.500) iscritti presso 5 MMG. Prima dell'arruolamento, il MMG illustrerà direttamente ai soggetti o, in caso di loro incapacità, alla persona di riferimento informata che li assiste, modalità di svolgimento e finalità dello studio, acquisendo il consenso informato alla partecipazione.

Nel data base del MMG verranno censite le diagnosi di Demenza ICD9 registrate, nonché le condizioni cliniche per le quali sia stato posto un sospetto diagnostico di Demenza avviando un percorso diagnostico contraddistinto da specifici indicatori. Nei soggetti con diagnosi di Demenza registrata verranno censite variabili demografiche, cliniche, familiari e socio-sanitarie predefinite; i dati mancanti nel data base verranno appositamente raccolti.

È noto dai dati della letteratura internazionale che nel setting della Medicina delle cure primarie, in tutti i tipi di sistema sanitario studiati, una significativa quota ($\geq 40-50\%$) delle diagnosi di Demenza non viene riconosciuta o registrata. Pertanto, nell'intera coorte sarà intrapreso uno specifico screening diagnostico: (a) per la convalida delle diagnosi di Demenza registrate; (b) per l'identificazione di eventuali casi di Demenza non diagnosticati o non registrati; (c) per l'identificazione dei soggetti Cognitivamente Normali e dei soggetti in cui sia presente, rispettivamente, un possibile Declino Cognitivo Soggettivo, un Disturbo Neurocognitivo Lieve [4 sottotipi con presenza/assenza di Disturbo Comportamentale Lieve (MBI) associato], un possibile Disturbo Cognitivo Non-Demenza (CIND).

Dopo il percorso diagnostico dello Studio Pilota, tutti i soggetti saranno inseriti in un programma di prevenzione e di controllo dei fattori di rischio per disturbo cognitivo, con rivalutazione della diagnosi ad un anno e stima dell'incidenza di Demenza, MBI, Declino Cognitivo Soggettivo, Disturbo Neurocognitivo Lieve, CIND.

Nella prima fase di screening dello Studio Pilota saranno effettuate: a) intervista telefonica strutturata secondo TICS-m e Itel-MMSE e parallela somministrazione dei questionari Self-IQCODE e Self AD8 a tutti i soggetti reclutati; b) somministrazione dei questionari IQCODE ed AD8 alle persone di riferimento di tutti i soggetti reclutati. Alle persone di riferimento dei soggetti per i quali TICS-m, Itel-MMSE, Self-IQCODE e Self AD8 siano risultati inapplicabili, verrà effettuata una Intervista Telefonica strutturata secondo le specifiche della scala CDR (gradi 3-5), alla quale seguiranno visita specialistica e somministrazione di CDR face-to-face (gradi 0-5). La prima fase di screening consentirà una preliminare classificazione dei soggetti in: Cognitivamente Normale; Possibile Declino Cognitivo Soggettivo; Sospetto Disturbo Neurocognitivo da accertare; Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Grave, Profondo o Terminale). Nel gruppo dei soggetti classificati Cognitivamente Normali verranno identificati in sequenza due sottogruppi: (a) un sottogruppo composto da 1/10 soggetti con scelta random (gruppo "weight back"); (b) un sottogruppo di N.100 soggetti, identificati con scelta random tra i rimanenti soggetti Cognitivamente Normali, aventi specifiche caratteristiche di inclusione/esclusione e stratificati per classe di età con numerosità in ciascuna classe di età percentualmente corrispondente a quella presente nella popolazione generale pugliese (popolazione di controllo). I soggetti Cognitivamente Normali "weight back", i soggetti Cognitivamente Normali di controllo, i soggetti con Sospetto Disturbo Neurocognitivo da accertare, i soggetti con Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Grave, Profondo o Terminale) proseguiranno lo Studio Pilota. I soggetti con Possibile Declino Cognitivo Soggettivo non proseguiranno la Studio Pilota e verranno avviati al follow-up. Potrà essere stimata la prevalenza del Possibile Declino Cognitivo Soggettivo.

Nella seconda fase di screening, ai gruppi classificati rispettivamente Sospetto Disturbo Neurocognitivo da accertare, Cognitivamente Normale "weight back", Cognitivamente Normale controllo, saranno somministrati face-to-face MOCA 7.1, ACE-R, MMSE, SET (al soggetto), DSRS, IADL, ADL, FAQ (alla persona di riferimento), GPCOG e CDR con intervista strutturata (al soggetto con la persona di riferimento).

I valori di cut-off dei test della seconda fase di screening verranno definiti in base ai dati di letteratura ed ai risultati ottenuti nei soggetti Cognitivamente Normali di controllo ($M \pm SD$). Nei soggetti con Sospetto Disturbo Neurocognitivo da accertare, il risultato dei test sarà valutato come Z-score [(valore-M dei soggetti Cognitivamente Normali di controllo)/SD dei soggetti Cognitivamente Normali di controllo]. Verranno considerati normali i valori con Z-score <1 . I valori con Z-score compreso tra 1-2 saranno considerati indicativi di Disturbo Neurocognitivo Lieve ed i valori con Z-score >2 saranno considerati indicativi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore.

Per la diagnosi DSM-5 di Disturbo Neurocognitivo Maggiore e di Disturbo Neurocognitivo Lieve verrà impiegato un algoritmo operativo predefinito, finalizzato ad identificare in ciascun paziente la sussistenza dei criteri diagnostici previsti per ciascuna delle due diagnosi: criterio A1 (risultati di TICS-m, Itel-MMSE, IQCODE, AD8, DSRS); criterio A2 (risultati di GPCOG, MOCA 7.1, ACE-R, MMSE, SET), criterio B (risultati di IADL, ADL, FAQ). La concordanza/discordanza tra i test relativi allo stesso criterio (rispettivamente, A1, A2, B) verrà valutata sia attraverso i cut-off di letteratura, sia ricavando per ciascun soggetto un *“Indice Cognitivo Globale”*. Tale Indice Cognitivo Globale sarà espresso dalla media degli Z-score dei test relativi a ciascun criterio (A1, A2, B), convertita in Z-score sottraendo la M dei soggetti Cognitivamente Normali di controllo e dividendo per SD; gli Z-score dello Indice Cognitivo Globale con valori <1, compresi tra 1-2 e >2 saranno considerati indicativi, rispettivamente, di Cognitivamente Normale, Disturbo Neurocognitivo Lieve, Disturbo Neurocognitivo Maggiore. Nei casi in cui, in base ai risultati dei test impiegati, non fosse identificabile almeno un dominio cognitivo compromesso, verrà impiegata una batteria aggiuntiva di test (RAM, PAB, SCWT, DS, TMT-A, TMT-B, BSR, FCSRT, Rey, AVLT, BNT, FAS, CBTT) con i cut-off di letteratura. La scala CDR verrà impiegata per classificare la gravità del Disturbo Neurocognitivo. La presenza di disturbi comportamentali verrà valutata con NPI, GDS, RAID, STAI.

I soggetti non classificabili dall'algoritmo saranno discussi collegialmente per pervenire ad un consenso diagnostico. I soggetti non classificabili in accordo al DSM-5 come Disturbo Neurocognitivo Lieve o Maggiore, se in possesso dei criteri diagnostici appropriati, saranno considerati CIND, ovvero, in mancanza di tali criteri, Diagnosi Non Definita. Potrà essere stimata la prevalenza del Disturbo Neurocognitivo Lieve (4 sottotipi con presenza/assenza di MBI) e la prevalenza del CIND. I soggetti con Disturbo Neurocognitivo Lieve e CIND non proseguiranno lo Studio Pilota e verranno avviati al follow-up.

In base ai risultati del processo diagnostico condotto nei soggetti del gruppo *“weight back”* e del gruppo con Sospetto Disturbo Neurocognitivo identificati nella prima fase dello screening, sarà possibile misurare la sensibilità e la specificità delle procedure di selezione impiegate nella prima fase dello screening. In base ai risultati di Self-IQCODE e Self-AD8 rapportati a quelli di IQCODE ed AD8 ottenuti dalla persona di riferimento ed alla diagnosi formulata, potrà essere stimata la prevalenza di anosognosia nel Disturbo Neurocognitivo. Potranno essere definiti i valori normali dello Indice Cognitivo Globale.

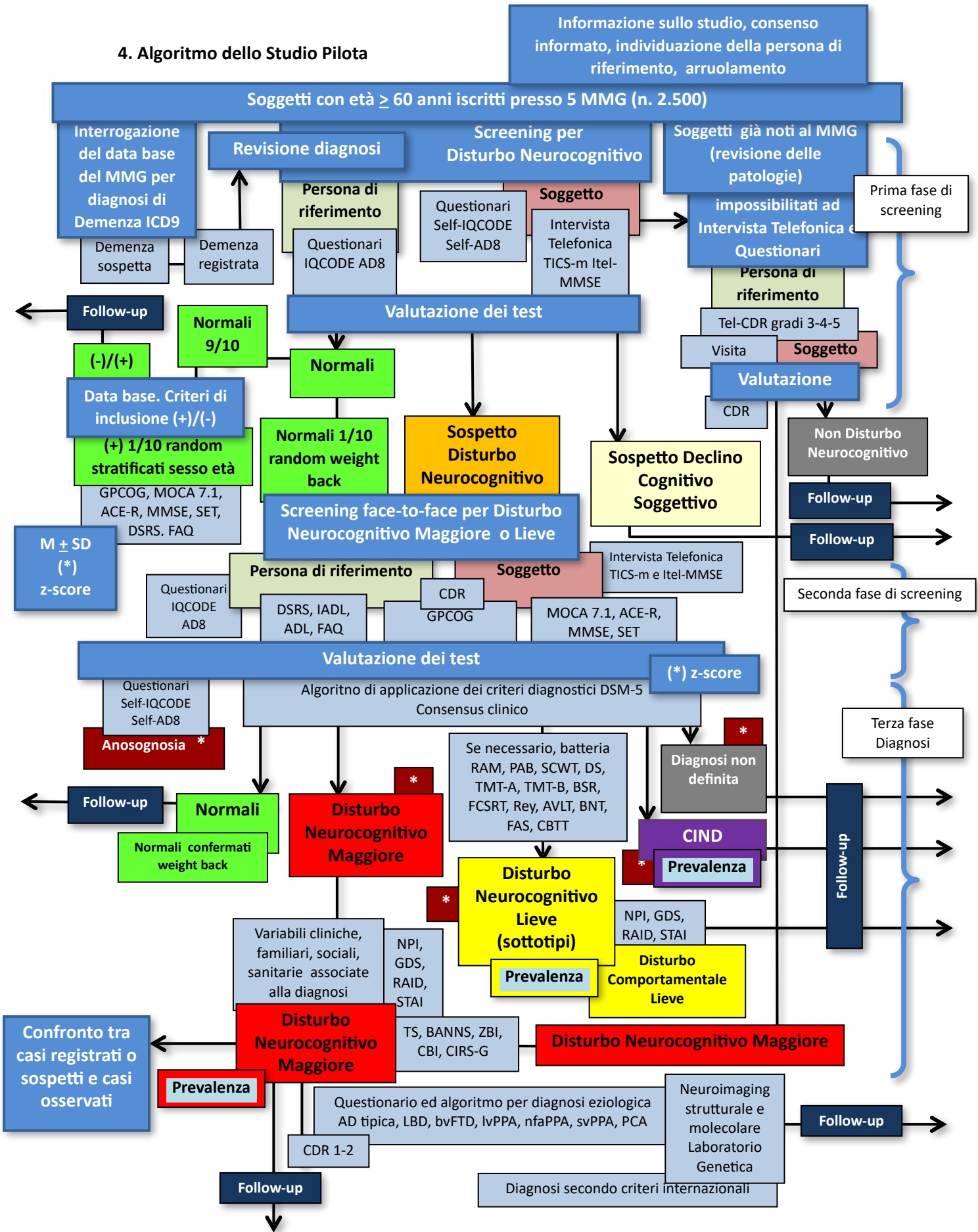
Tutti i soggetti con Demenza identificati nella seconda fase di screening e tutti i soggetti con Demenza (Grave, Profonda, Terminale) identificati nella prima fase di screening (Demenza osservata) saranno valutati con TS, BANNIS, ZBI, CBI, CIRS-G; in tutti saranno registrate variabili cliniche, familiari, sociali.

Sarà effettuato un confronto (numero e le variabili cliniche) tra le diagnosi di Demenza registrata o sospetta presenti nel data base del MMG e le diagnosi di Demenza osservata. In base al numero delle diagnosi osservate (eventualmente corretto in base ai risultati del *“weight back”*) potrà essere definita la prevalenza della Demenza e la sua eventuale sottostima nel setting della Medicina Generale. Sarà esaminato l'eventuale peso di variabili cliniche e socio-demografiche per la sottostima della diagnosi di Demenza in Medicina Generale.

Nei soggetti con Demenza CDR gradi 1-2 saranno sperimentati un questionario strutturato ed un algoritmo di valutazione, finalizzati ad orientare il sospetto diagnostico del MMG nell'ambito delle 7 più frequenti cause di Demenza Neurodegenerativa primaria: AD tipica; LBD; bvFTD; lvPPA; nfaPPA; svPPA; PCA. I risultati dell'algoritmo saranno confrontati con i risultati ottenuti dall'applicazione clinica diretta dei criteri diagnostici internazionali previsti per tali patologie, incluso l'impiego di biomarcatori appropriati (Neuroimaging strutturale e molecolare; Patologia Clinica; Genetica).

I risultati dello Studio Pilota potranno complessivamente contribuire a strutturare una sezione della cartella clinica impiegata dal MMG dedicata specificatamente al Disturbo Neurocognitivo. Con un progetto separato sarà proposto il programma di follow-up previsto per ciascuna categoria diagnostica. È prevista la successiva estensione del protocollo di screening validato e del programma di follow-up ai soggetti iscritti presso ulteriori MMG che hanno aderito al progetto.

4. Algoritmo dello Studio Pilota



5. Archivi Elettronici del MMG. Interrogazione.

Saranno considerati gli archivi elettronici di dati sanitari collegati alla piattaforma NET Medica Italia, in uso presso i Medici di Medicina generale (MMG) per l'attività professionale corrente. L'interrogazione dell'archivio verrà effettuata da parte del MMG per mezzo di uno specifico strumento informatico realizzato da NET Medica Italia (Denominazione provvisoria: **NET-enquire**). Tutti i dati sanitari vanno trattati con tecniche di cifratura, in applicazione del Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito in Legge con modificazioni dalla L. 8 novembre 2012, n. 189, ed in applicazione del Regolamento UE 2016/679. La descrizione dello strumento NET-enquire viene riportata a parte.

6. Medici di Medicina Generale, Psicologi Clinici e Medici Specialisti partecipanti allo studio

Lo Studio Pilota verrà effettuato con il reclutamento degli iscritti presso 5 MMG operanti nei Distretti Socio-Sanitari contigui (ASL-BA DSS-BA, ASL-BA DSS-01-Molfetta e ASL-BA DSS-02-Ruvo di Puglia) in possesso di esperienza pluriennale dell'uso della piattaforma NET Medica Italia.

L'adesione allo studio da parte dei MMG sarà volontaria e non comporterà retribuzione.

I Direttori dei Distretti Socio-Sanitari interessati hanno aderito alla proposizione del progetto.

Nelle attività connesse allo Studio, ciascun MMG sarà coadiuvato da uno Psicologo Clinico.

I 5 Psicologi Clinici partecipano allo studio su base volontaria nell'ambito dell'attività di formazione e ricerca svolta presso la UOS di Psicologia Clinica (Responsabile prof. Maria Fara De Caro) afferente alla UOC Neurologia "L. Amaducci" (Direttore: prof. Maria Trojano) dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Bari.

Il progetto quadro dello Studio è stato approvato dal Consiglio del "Dipartimento di Scienze mediche di base, neuroscienze e organi di senso" (DSMBNOS) dell'Università di Bari "Aldo Moro".

Gli Psicologi Clinici avranno il compito di programmare, eseguire e valutare i test neuropsicologici. Alla fase diagnostica dello studio parteciperanno Neurologi afferenti alla UOC Neurologia "L. Amaducci", Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Bari, Neurologi afferenti allo "Istituto Universo Salute-Opera Don Uva" (Bisceglie, BAT), Geriatri afferenti a Centri per Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) delle Province di Bari e BAT che hanno aderito allo Studio, tutti con documentata esperienza nella diagnosi e nel trattamento del Disturbo Neurocognitivo.

Alla programmazione ed all'organizzazione logistica dei test neuropsicologici e delle visite specialistiche, alla raccolta informatizzata ed alla valutazione dei dati ed alla valutazione dello svolgimento delle varie fasi dello studio collaborerà Personale Specialista (N. 1 Psicologo Clinico; N. 1 Neurologo), Sanitario ed Amministrativo in servizio presso il Centro Diurno per la Demenza "Villa Anita", Terlizzi (Bari).

Tutti i partecipanti allo Studio costituiranno un "Gruppo di Lavoro" che si riunirà periodicamente per la valutazione degli stadi di dell'avanzamento dello Studio. Del Gruppo di Lavoro faranno parte anche MMG che hanno manifestato interesse allo Studio e che potranno approfondire specifiche problematiche connesse allo Studio all'interno degli elenchi dei rispettivi iscritti, non reclutati nello Studio (es.: prevalenza di variabili demografiche, cliniche, socioassistenziali) e che, alla conclusione dello Studio Pilota, parteciperanno ad estensioni dello Studio su una popolazione più allargata.

L'elenco nominativo dei partecipanti allo studio e dei componenti del Gruppo di Lavoro è riportato in calce al presente documento.

7. Popolazione, consenso informato, arruolamento

Saranno considerati tutti i soggetti con età ≥ 60 anni iscritti nel Data base dei 5 MMG partecipanti allo Studio Pilota.

In media, presso un MMG con un massimo di 1.500 assistiti di età >14 aa, i soggetti iscritti con età ≥ 60 aa sono circa 500 e tra questi, in base ai dati di prevalenza di letteratura, può essere stimato che circa 30-35 siano affetti da Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Demenza) e circa 30-70 presentino un Disturbo Neurocognitivo Lieve.

Il reclutamento per lo Studio Pilota prevede complessivamente circa 2.000 soggetti con età ≥ 60 anni, dei quali circa 120-140 con Demenza e 120 -280 con Disturbo Neurocognitivo Lieve.

Prima dell'inizio del reclutamento, il MMG contatterà telefonicamente, o direttamente nel corso dell'attività professionale, tutti gli iscritti con età ≥ 60 anni ai quali illustrerà brevemente gli scopi e le modalità di conduzione dello Studio, richiedendo l'adesione con sottoscrizione di un "*Consenso Informato*". In caso di incapacità, o di capacità con specifica indicazione del soggetto interessato, verrà identificata una "*Persona di riferimento*" (familiare o altra persona informata con ruolo primario nell'effettiva cura del

paziente) che concorrerà alla raccolta dei dati clinici. Se nominato, l'Amministratore di sostegno sarà comunque informato e consultato circa l'arruolamento nello Studio del soggetto interessato.

Modello di Consenso Informato.

Gentile Signore/a, è in corso di programmazione un Studio da condurre nella popolazione con età superiore a 60 anni, finalizzato a diagnosticare precocemente il rischio o la presenza di "Disturbo Neurocognitivo" (alterazioni di memoria, orientamento, linguaggio, pianificazione delle attività, capacità di soluzione di problemi, relazioni sociali). Lo Studio è approvato dal Consiglio di Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso dell'Università di Bari, dal Comitato Etico della ASL-BA e sarà condotto dal Suo Medico di Medicina Generale aderente allo studio.

Lo Studio prevede l'analisi dei dati registrati nella Sua Cartella Clinica presso il Medico di Medicina Generale e la raccolta di Sue risposte a: 1) due Questionari in formato cartaceo; 2) un'intervista Telefonica; 3) semplici Test Neuropsicologici somministrati, previo appuntamento con Lei concordato, da parte di Laureati in Psicologia presso lo Studio del Medico di Medicina Generale o presso il Suo domicilio.

Tutti i dati saranno raccolti in forma anonima.

Lo studio è volto ad identificare e correggere precocemente le cause mediche concorrenti a determinare un Disturbo Neurocognitivo, nonché, per le Persone che ne siano già affette, definire al meglio la Diagnosi, la terapia necessaria ed i supporti assistenziali utili.

Dopo la conclusione della prima parte dello studio, in caso di presenza di fattori di rischio, verrà predisposto un programma specifico di prevenzione. Lo studio prevede un controllo annuale delle funzioni cognitive di tutte le persone che hanno partecipato alla prima parte dello Studio, con la finalità di identificare l'insorgenza di alterazioni nel frattempo intercorse di predisporre un'adeguata terapia preventiva. Lo studio si propone altresì di facilitare la costruzione di una rete assistenziale integrata per le malattie che possono indurre disturbi cognitivi, per rispondere al meglio possibile alle esigenze di salute dei singoli soggetti e delle loro famiglie.

La descrizione completa dello Studio è consultabile nel sito web <https://www.villaanita.net/ricerca-scientifica/>. Un opuscolo illustrativo dello Studio è disponibile a richiesta.

Nel caso Lei ritenga di partecipare allo Studio, saremmo grati se potesse indicare una Persona di riferimento di Sua fiducia (Familiare o altra Persona informata) che collaborerà alla raccolta di una parte dei dati clinici utili allo Studio. La ringraziamo anticipatamente per la Sua collaborazione.

il Responsabile dello Studio
Prof. Paolo Livrea

il Medico di Medicina Generale
dr. _____

8. Diagnosi di "Demenza Registrata". Parametri di ricerca

Per l'identificazione della diagnosi di "Demenza Registrata" nel Data Base del MMG verranno utilizzati i seguenti parametri di ricerca in tutti i soggetti iscritti con età ≥ 60 anni:

8. 1. Diagnosi di "Demenza Registrata" secondo i seguenti codici ICD-9:

- 290.0 Demenza senile, non complicata
- 290.10 Demenza presenile, non complicata
- 290.11 Demenza presenile con delirium
- 290.12 Demenza presenile co aspetti deliranti
- 290.13 Demenza presenile con aspetti depressivi
- 290.20 Demenza senile con aspetti deliranti
- 290.21 Demenza senile co aspetti depressivi
- 290.3 Demenza senile con stato confusionale acuto
- 290.4 Demenza vascolare arteriosclerotica
- 290.40 Demenza vascolare non complicata
- 290.41 Demenza vascolare con delirium
- 290.42 Demenza vascolare con deliri
- 290.43 Demenza vascolare con umore depresso
- 292.82 Demenza persistente provocata da droghe
- 294.10 Demenza non classificata come senile, presenile, o arteriosclerotica associata ad altre condizioni patologiche cerebrali classificate altrove senza disturbi comportamentali
- 294.11 Demenza non classificata come senile, presenile, o arteriosclerotica associata ad altre condizioni patologiche cerebrali classificate altrove con disturbi comportamentali
- 331.0 Demenza di Alzheimer (Malattia di Alzheimer)
- 331.82 Demenza con Corpi di Lewy (Malattia a Corpi di Lewy; Demenza con Parkinsonismo)
- 331.8 Altre Demenze degenerative non-Alzheimer
- 331.1 Demenza frontale (Demenza frontotemporale)

- 331.2 Degenerazione cerebrale senile
- 331.5 Idrocefalo normoteso
- 331.6 Degenerazione Corticobasale
- 331.11 Malattia di Pick
- 331.19 Altra Demenza Frontotemporale
- 331.7 Degenerazione cerebrale
- 331.83 Alterazione cognitiva lieve, specificata come tale
- 333.0 Altre malattie degenerative dei nuclei della base (Atrofia striato-nigrica; Malattia di Hallervorden Spatz; atrofia olivo-ponto-cerebellare; Paralisi Sopranucleare Progressiva; Parkinsonismo associato ad ipotensione ortostatica; Sindrome di Shy-Drager)
- 275.1 Degenerazione Epatolenticolare
- 333.4 Malattia di Huntington (Corea di Huntington)
- 046.1 Malattia di Jakob-Creutzfeld
- 046.11 Variante di Malattia di Jakob-Creutzfeld
- 046.19 Forme non specificate di Malattia di Jakob-Creutzfeld
- 907.0 Alterazione cognitiva dovuta all'effetto tardivo di un trauma intracranico
- 438.0 Deficit cognitivi successivi a emorragia o infarto cerebrale

Nota. Non saranno considerati i codici:

- 290.8 Altre manifestazioni psicotiche senili specificate
- 290.9 Altre manifestazioni psicotiche senili (Disturbi Psicici persistenti) da condizioni patologiche non specificate
- 310.0 Sindrome del lobo frontale
- 331.3 Idrocefalo comunicante
- 331.7 Degenerazione cerebrale in malattie classificate altrove
- 331.8 Degenerazione cerebrale
- 331.9 Degenerazione cerebrale non specificata
- 332 Morbo di Parkinson

Saranno considerati, ma non inclusi tra le diagnosi di "Demenza registrata", i seguenti codici che possono rappresentare condizioni di "Disturbo Neurocognitivo Lieve":

- 310.8 Disturbo lieve della memoria (Altri disturbi non psicotici successivi a danno cerebrale)
- 310.1 Lievi disturbi della memoria che non raggiungono il livello della demenza associati ad una malattia cerebrale senile
- 331.83 Alterazione cognitiva lieve, specificata come tale
- 438.0 Deficit cognitivo
- 780.93 Perdita della memoria da causa ignota

8.2 Prescrizione di terapie approvate per Malattia di Alzheimer:

- Anti-acetilcolinesterasici
- Memantina

8.3. Esenzione per diagnosi di Demenza (Codice 011)

9. Diagnosi di "Demenza Sospetta". Parametri di ricerca

Per l'identificazione della diagnosi di "Demenza Sospetta" formulata da parte del MMG, nei soggetti iscritti con età ≥ 60 anni dovrà essere identificato almeno uno dei seguenti tre parametri:

- 1) Richiesta di Emocromo, TSH, Na, K, Vitamina B12, Folati, eseguita contemporaneamente
- 2) Richiesta di Test Neuropsicologici (con registrazione degli esiti, se presente)
- 3) Richiesta di TC encefalo senza o con MdC e/o RMI encefalo senza o con MdC (con registrazione degli esiti, se presente) e/o di altro esame di Neuroimmagine (SPECT; PET)

Nota: Per essere considerato consistente supporto ad un sospetto diagnostico di Demenza da parte del MMG, ciascuno dei parametri 1,2,3 dovrà essere associato ad uno o ad ambedue i seguenti parametri A e/o B:

- A) Richiesta di Visita Neurologica e/o di Visita Geriatrica e/o di Visita Psichiatrica (con registrazione degli esiti, se presente)
- B) Richiesta di Ricovero in Neurologia/Psichiatria/Geriatria (con registrazione degli esiti, se presente)

Saranno pertanto definibili le seguenti configurazioni di parametri di ricerca:

- 1 + (A oppure B oppure A+B)
- 2 + (A oppure B oppure A+B)
- 3 + (A oppure B oppure A+B)

Gli iscritti con età ≥ 60 anni potranno essere così classificati (esempio con 500 soggetti per MMG):

	Demenza Sospettata (DS+)	Demenza non Sospettata (DS-)	Totale
Demenza Registrata (DR+)	n. DS+/DR+	n. DS-/DR+	n. DR+
Demenza non Registrata (DR-)	n. DS+/DR-	n. DS-/DR-	n. DR-
Totale	n. DS+	n. DS-	n. 500

Il numero delle diagnosi DR+ potrà essere confrontato:

- con la Prevalenza Attesa di Demenza in base ai dati epidemiologici europei;
- con la Prevalenza di “Demenza Osservata” al completamento della parte 16 dello studio.

Dal confronto, si potrà definire se il MMG nella popolazione esaminata (area non metropolitana del mezzogiorno italiano) sottostimi la prevalenza della Demenza, in analogia a quanto riportato in tutte le aree geografiche e sociodemografiche fino ad ora studiate.

Il numero delle diagnosi DS+/DR+ potrà indicare in quanti soggetti il MMG ha attivamente formulato personalmente un sospetto diagnostico di Demenza, ottenendo poi una conferma diagnostica specialistica. Al completamento della parte 16 potrà essere definito il numero di soggetti con Demenza eventualmente sfuggiti al sospetto diagnostico.

Il numero delle diagnosi DS+/DR- potrà indicare in quanti soggetti il MMG ha attivamente formulato un sospetto diagnostico di Demenza, non ottenendo una conferma diagnostica specialistica; questo gruppo potrà essere ulteriormente esaminato in base ai parametri di ricerca 1-3 e A-B per definire se la mancata registrazione dipenda da un basso grado di attuazione delle prescrizioni del MMG, da una bassa possibilità di riscontro della diagnosi specialistica accertata o da una mancata conferma specialistica del sospetto diagnostico. Al completamento della parte 16 dello studio potrà essere definito il numero di soggetti con sospetto diagnostico di Demenza da parte del MMG che hanno o non hanno avuto una conferma del sospetto diagnostico.

Il numero delle diagnosi DS-/DR+ potrà indicare in quanti soggetti il MMG non ha formulato attivamente un sospetto diagnostico di Demenza ma ha avuto la comunicazione ed il riscontro della diagnosi formulata esternamente dallo specialista. Al completamento della parte 16 dello studio potrà essere definito il numero di soggetti con Demenza che il MMG non ha sospettato e che sono stati registrati o non registrati da parte del MMG.

Il numero delle condizioni DS-/DR- corrisponde ai soggetti per i quali la presenza di Demenza non è stata attivamente sospettata dal MMG né identificata da uno specialista, oppure, se identificata da specialista, non è stata comunicata al MMG. Al completamento della parte 16 dello studio potrà essere valutato in quanti soggetti che risultano al MMG cognitivamente normali sia invece presente un Disturbo Neurocognitivo.

10. Variabili cliniche, familiari, sociali, sanitarie associate alla diagnosi “Demenza Registrata”.

Tra i dati clinici dei soggetti con “Demenza Registrata e Sospettata”, “Demenza Registrata e non Sospettata”, “Demenza non Registrata e Sospettata” e “Demenza non Registrata e non Sospettata” verranno acquisite (da Data Base o, se mancanti, da contatto diretto) le seguenti variabili:

10.1. Fattori di rischio non modificabili.

- Sesso
- Età attuale
- Età all’esordio clinico
- Età alla diagnosi
- Familiarità (grado)
- Istruzione
 - Analfabetismo
 - Istruzione < 5 anni
 - Istruzione 6-8 anni
 - Istruzione 9-13 anni
 - Istruzione > 14 anni
- Attività lavorative in corso
 - Lavoro manuale
 - Lavoro non manuale
- Attività lavorative pregresse

- Lavoro manuale
- Lavoro non manuale

10.2. Co-morbilità e fattori di rischio potenzialmente modificabili o suscettibili di prevenzione secondaria e/o terziaria.

- Cardiopatie
- Ipertensione arteriosa
- BPCO
- OSAS
- Diabete
- Obesità (body mass index; BMI)
- Sindrome metabolica
- Insufficienza renale cronica
- Insufficienza epatica
- Dislipidemia/ipercolesterolemia
- Ipotiroidismo
- Ipotiroidismo
- Ipovitaminosi D
- Ipovitaminosi B12 e/o Folati
- Iperomocisteinemia
- Alcoolismo
- Fumo di sigaretta
- Anemia
- Stroke pregresso
- TIA pregresso
- Trauma cranico pregresso con perdita di coscienza (anno)
- Depressione maggiore pregressa
- Disturbo bipolare pregresso
- Rete sociale carente
- Attività ricreative carenti
- Sedentarietà / ridotta attività fisica
- Storia di neoplasia
- Neoplasia in atto

10.3. Trattamenti Farmacologici.

- Uso pregresso prolungato di psicofarmaci (effettuati > 6 mesi/anno, escluso l'ultimo anno)
 - Antidepressivi (N. anni)
 - Neurolettici (N. anni)
 - Benzodiazepine (N. anni)
- Uso attuale prolungato di psicofarmaci (effettuati >3 mesi nell'ultimo anno):
 - Antidepressivi
 - Neurolettici
 - Benzodiazepine
- Uso di terapie indicate per la possibile modificazione della storia naturale del Disturbo Neurocognitivo
 - Anti-acetilcolinesterasici
 - Durata (anni)
 - Sospensione (anni)
 - ✓ A causa di effetti collaterali
 - ✓ Per inefficacia
 - Memantina
 - Durata (anni)
 - Sospensione (anni)
 - ✓ A causa di Effetti collaterali
 - ✓ Per Inefficacia
- Uso pregresso prolungato di altri farmaci (effettuati > 6 mesi/anno, escluso l'ultimo anno) (N. anni)

- Uso attuale prolungato di altri farmaci (effettuati >3 mesi nell'ultimo anno)

10.4. Condizioni familiari e sociali.

- Vive solo
- Vive solo + badante h 24
- Vive solo + badante di notte
- Vive solo + aiuto domestico < 12 h/giorno
- Vive in famiglia
- Vive in famiglia + badante
- Vive in area rurale non servita da mezzi di trasporto
- Vive in contesto urbano
- Stress della famiglia percepito
- Fonti e fascia di reddito del soggetto
- Attività lavorativa in corso
- Hobbies in corso
- Frequenta altri familiari
- Frequenta amici
- Attività sociali

10.5. Percorsi assistenziali.

- La diagnosi è stata formulata dopo ricovero
- E' seguito da CDCD
- E' seguito da Neurologo/Psichiatra/Geriatra di fiducia
- Ha assistenza domiciliare
- Frequenta Centri Diurni
- E' ricoverato in Strutture di sollievo per la malattia Disturbo Neurocognitivo
- E' in Nucleo residenziale
- Partecipa ad attività/terapie psicosociali
- Numero di ricoveri ospedalieri per altre patologie, diverse dal Disturbo Neurocognitivo, negli ultimi 5 anni

I dati raccolti verranno analizzati al completamento della parte 16 dello Studio. Potrà essere definito quali variabili del paziente possono contribuire alla mancata diagnosi di Disturbo Neurocognitivo in Medicina generale e quali fattori di rischio potenzialmente modificabili siano stati considerati nella gestione del paziente con Disturbo Neurocognitivo.

11. Screening per Disturbo Neurocognitivo. Prima fase: Intervista Telefonica e Questionari

Lo Studio Pilota è finalizzato all'identificazione del Disturbo Neurocognitivo Maggiore nei soggetti con età ≥ 60 anni iscritti presso il MMG. L'identificazione dei casi è prevista attraverso due fasi di screening che consentano sia la verifica delle diagnosi registrate dal MMG, sia l'identificazione di eventuali casi non censiti. Per la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore saranno impiegati i criteri del DSM-5 (1).

Vengono qui riportati i criteri diagnostici del Disturbo Neurocognitivo Maggiore e le caratteristiche differenziali rispetto al Disturbo Neurocognitivo Lieve in accordo al DSM-5.

Criteria diagnostici del Disturbo Neurocognitivo Maggiore (DSM-5)

A. Evidenza di *rilevante declino cognitivo* da un precedente livello di prestazioni in *uno o più domini cognitivi* (memoria e apprendimento, percettivo-motorio, attenzione complessa, funzione esecutiva, linguaggio, cognizione sociale), basata su:

1. percezione del soggetto, di una persona informata o del medico che si sia verificato un rilevante declino della funzione cognitiva; inoltre,
2. riscontro di un considerevole deterioramento delle prestazioni cognitive, preferibilmente documentato da test neuropsicologici standardizzati oppure, in mancanza, da un'altra valutazione clinica con determinazione quantitativa.

B. I deficit cognitivi *interferiscono* con l'autonomia nelle attività quotidiane (p. es., come minimo, i deficit necessitano di assistenza in caso di attività strumentali complesse della vita quotidiana, come il pagamento di bollette o la gestione dei farmaci).

C. I deficit cognitivi non compaiono esclusivamente nel contesto di un Delirium.

D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (p. es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare:

- **Senza disturbo comportamentale:** il disturbo cognitivo non è accompagnato da nessun disturbo comportamentale rilevante.
- **Con disturbo comportamentale** (specificare il disturbo): il disturbo cognitivo è accompagnato da un disturbo comportamentale rilevante dal punto di vista clinico (p. es., sintomi psicotici, disturbo dell'umore, agitazione, apatia o altri sintomi comportamentali).

Gravità attuale specificata

Criteria diagnostici del Disturbo Neurocognitivo Lieve (DSM-5)

A. Evidenza di *moderato declino cognitivo* da un precedente livello di prestazioni in *uno o più domini cognitivi* (memoria e apprendimento, funzione percettivo-motoria, attenzione complessa, funzione esecutiva, linguaggio, cognizione sociale), basata su:

A.1. preoccupazione del soggetto, di una persona informata o del medico che vi sia stato un lieve declino della funzione cognitiva; inoltre,

A.2. riscontro di un modesto deterioramento delle prestazioni cognitive, preferibilmente documentato da test neuropsicologici standardizzati oppure, in mancanza, da un'altra valutazione clinica con determinazione quantificata.

B. I deficit cognitivi *non interferiscono* con l'indipendenza nelle attività quotidiane (p. es., attività strumentali complesse della vita quotidiana, come il pagamento di bollette o la gestione dei farmaci, sono conservate ma richiedono un sforzo maggiore, strategie compensative o adattamento).

C. I deficit cognitivi non compaiono esclusivamente nel contesto di un Delirium

D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (p. es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare:

- **Senza disturbo comportamentale:** il disturbo cognitivo non è accompagnato da nessun disturbo comportamentale rilevante.
- **Con disturbo comportamentale** (specificare il disturbo): il disturbo cognitivo è accompagnato da un disturbo comportamentale rilevante dal punto di vista clinico (p. es., sintomi psicotici, disturbo dell'umore, agitazione, apatia o altri sintomi comportamentali).

e per raccolta dei dati successivamente descritti nel protocollo; (b) identificare i soggetti nei quali un Disturbo Neurocognitivo Maggiore, non diagnosticato nelle registrazioni del MMG, possa essere sospettato, con conseguente prosecuzione del protocollo diagnostico (seconda fase di screening); (c) formulare il sospetto di Disturbo Cognitivo Soggettivo da avviare a follow-up con successivi controlli annuali.

Nella seconda fase di screening verranno acquisiti gli elementi necessari per la diagnosi DSM-5 di Disturbo Neurocognitivo Maggiore, di Disturbo Neurocognitivo Lieve o di assenza di Disturbo Neurocognitivo, attraverso: (a) una quantificazione cognitiva globale; (b) l'identificazione dei domini cognitivi coinvolti; (c) la valutazione della compromissione dell'indipendenza nella vita quotidiana; (d) la misurazione della gravità cognitiva; (e) la stima della presenza o meno di disturbi comportamentali, .

Modalità per screening di popolazione del Disturbo Neurocognitivo Maggiore e Lieve in Medicina Generale sono in uso da tempo, sia mediante la somministrazione di questionari da fornire ai soggetti

interessati o ad una persona di riferimento informata, sia mediante intervista telefonica rivolta ai soggetti interessati o alla persona di riferimento informata, sia mediante brevi valutazioni cliniche dirette del soggetto da parte dell'esaminatore (2)(10). Convergenti indicazioni evidenziano che la correttezza di identificazione di casi con Disturbo Neurocognitivo non diagnosticato aumenta se il giudizio della persona informata e la valutazione diretta del soggetto sono impiegati congiuntamente anziché isolatamente (3)(4) (5)(6). L'autovalutazione di stato cognitivo da parte del soggetto è ritenuta dai criteri DSM-5 equivalente alla valutazione della persona di riferimento informata ed alla valutazione clinica diretta da parte dell'esaminatore, se la preoccupazione o la percezione della presenza del disturbo, è poi convalidata da valutazioni quantificate. Tuttavia, la preoccupazione o la percezione del disturbo da parte del soggetto e quelle della persona di riferimento o dell'esaminatore non sono tra loro intercambiabili. Anosognosia, con autovalutazione da parte del soggetto di assenza di disturbo cognitivo e, viceversa, con preoccupazione o percezione di disturbo da parte della persona di riferimento o dell'esaminatore, può essere presente in non meno del 20% dei soggetti con Disturbo Neurocognitivo Lieve o Maggiore allo stato iniziale (7). Parallelamente, il Declino Cognitivo Soggettivo, diagnosticabile in caso di autovalutazione da parte del soggetto positiva per presenza di compromissione cognitiva, non confermata dalle valutazioni della persona di riferimento informata o dell'esaminatore né dalla quantificazione dello stato cognitivo del soggetto, è presente nel 25-50% della popolazione oltre i 65 anni, con incidenza e prevalenza correlate all'età (8)(9). Il Declino Cognitivo Soggettivo non corrisponde al Disturbo Neurocognitivo Lieve e costituisce un'entità nosografica con criteri diagnostici, strumenti di identificazione e prognosi ancora in corso studio (8).

Pertanto, nella prima fase di screening dello Studio Pilota verranno acquisite congiuntamente: (a) autovalutazione da parte del soggetto; (b) valutazione da parte della persona di riferimento informata; (c) valutazione da parte dell'esaminatore.

- Autovalutazione da parte del soggetto: questionari da consegnare a ciascun soggetto
 - Self-IQCODE
 - Self-AD8
- Valutazione da parte della persona di riferimento informata: questionari da consegnare alla persona di riferimento di ciascun soggetto
 - *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)*
 - *Eight-item Interview to Differentiate Aging and Dementia (AD8)*
- Valutazione da parte dell'esaminatore: intervista telefonica strutturata a ciascun soggetto
 - *Telephone Interview for Cognitive Status-Modified (TICS-m)*
 - *Italian Telephone Version Mini Mental State Examination (Itel-MMSE)*
- Intervista telefonica strutturata alla persona di riferimento per i casi con Demenza già diagnosticata nella cartella clinica del MMG o impossibilitati a rispondere personalmente all'intervista telefonica ed ai questionari:
 - *Clinical Dementia Rating Tel-Informant Questionnaire for severe disease (Tel-CDR-3-4-5)*).

1. American Psychiatric Association DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Carlew AR, Fatima H, Livingstone JR, Reese C, Lacritz L, Pendergrass C, Bailey KC, Presley C, Mokhtari B, Cullum CM. Cognitive Assessment via Telephone: A Scoping Review of Instruments. *Arch Clin Neuropsychol*. 2020, 35, 1215-1233
3. Galvin JE, Roe CM, Morris JC. Evaluation of cognitive impairment in older adults: combining brief informant and performance measures. *Archives of neurology*. 2007, 64, 718-724
4. Grober E, Mowrey WB, Ehrlich AR, Mabie P, Hahn S, Lipton RB. Two-stage screening for early dementia in primary care. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016, 38, 1038-1149
5. Jørgensen K, Nielsen TR, Nielsen A, Waldorff FB, Høgh P, Jakobsen S, Gottrup H, Vestergaard K, Waldemar G. Brief Assessment of Impaired Cognition (BASIC)-Validation of a new dementia case-finding instrument integrating cognitive assessment with patient and informant report. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019, 34, 1724-1733
6. Mackinnon A, Mulligan R. Combining cognitive testing and informant report to increase accuracy in screening for dementia. *Am J Psychiatry*. 1998, 155, 1529-1535
7. Mondragón JD, Maurits NM, De Deyn PP. Functional Neural Correlates of Anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: a Systematic Review. *Neuropsychol Rev*. 2019, 29, 139-165
8. Rabin LA, Smart CM, Crane PK, Amariglio RE, Berman LM, Boada M, Buckley RF, Chételat G, Dubois B, Ellis KA, Gifford KA, Jefferson AL, Jessen F, Katz MJ, Lipton RB, Luck T, Maruff P, Mielke MM, Molinuevo JL, Naeem F, Perrotin A, Petersen RC, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Riedel-Heller SG, Risacher SL, Rodriguez O, Sachdev PS, Saykin AJ, Slavin MJ, Snitz BE, Sperling RA, Tandetnik C, van der Flier WM, Wagner M, Wolfsgruber S, Sikkes SA. Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *J Alzheimers Dis*. 2015, 48 Suppl 1, S63-86
9. Si T, Xing G, Han Y. Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. *Front Neurol*. 2020, 11, 247
10. Taylor-Rowan M, Nafisi S, Patel A, Burton JK, Quinn TJ. Informant-based screening tools for diagnosis of dementia, an overview of systematic reviews of test accuracy studies protocol. *Syst Rev*. 2020, 9, 271

11.1. Intervista telefonica.

Tutti i soggetti arruolati riceveranno una Intervista Telefonica strutturata secondo TICS-m e ITEL-MMSE. L'intervista sarà somministrata a cura dello Psicologo associato al MMG che assiste il soggetto. Il MMG avrà preventivamente illustrato al soggetto, telefonicamente o per le vie brevi, lo scopo dello studio ed il programma di valutazione basato sull'Intervista Telefonica e sui Questionari da consegnare al soggetto ed alla persona di riferimento, assicurando la segretezza dei dati ed acquisendo il consenso informato.

Al termine dell'Intervista Telefonica, al soggetto verrà confermata la consegna a domicilio dei Questionari IQCODE, AD8, Self-IQCODE e Self-AD8 che, rispettivamente, la persona di riferimento ed egli stesso dovranno separatamente compilare. Sarà concordata la consegna delle due risposte.

11.1.1. TICS-m. TICS-m è una delle versioni modificate del TICS originalmente proposto (11 items ed un massimo di 41 punti per i soggetti cognitivamente normali) (1). TICS-m prevede 14 items ed un punteggio massimo di 50 punti (8). TICS, con le varie versioni modificate, costituisce lo strumento più largamente impiegato per lo screening telefonico dello stato cognitivo (2). È stata definita una buona correlazione tra TICS-m e MMSE e numerose altre misure di funzioni cognitive (2), con minore "ceiling effect" rispetto a MMSE (4). Sono state definite tabelle di corrispondenza tra TICS 30 items o TICS 40 items e MMSE (es.: MMSE = 24 corrisponde a TICS 40 items = 21-22) (5). Una versione italiana (I-TICS) è stata validata (3). Una recente review (2) ha riassunto i cut-off impiegati da diversi studi per discriminare il Disturbo Neurocognitivo Maggiore ed il Disturbo Neurocognitivo Lieve. Nello studio della Mayo Clinic, condotto con TICS-m 14 items e punteggio massimo 50, il punteggio ≤ 31 è considerato indicativo di Disturbo Neurocognitivo Lieve ed il punteggio ≤ 27 indicativo di Disturbo Neurocognitivo Maggiore (6). La sensibilità e la specificità di TICS-m hanno valori soddisfacenti nelle distinzioni dicotomiche (normali vs Disturbo Neurocognitivo Lieve e Maggiore considerati cumulativamente o Disturbo Neurocognitivo Maggiore vs Disturbo Neurocognitivo Lieve e soggetti cognitivamente normali considerati cumulativamente); in quest'ultimo caso, con cut-off ≤ 27 , la sensibilità e la specificità sono rispettivamente 83.3% e 81.6% (6). TICS-m è stato impiegato nel Mayo Clinic Study of Aging per identificare l'incidenza del Disturbo Neurocognitivo Lieve o Maggiore nel corso del follow up della popolazione reclutata (7).

1. Brandt, J., Spencer, M., & Folstein, M. (1988). The telephone interview for cognitive status. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 1, 111-118

2. Carlew AR, Fatima H, Livingstone JR, Reese C, Lacritz L, Pendergrass C, Bailey KC, Presley C, Mokhtari B, Cullum CM. Cognitive Assessment via Telephone: A Scoping Review of Instruments. *Arch Clin Neuropsychol*, 2020, 35, 1215-1233
3. Dal Forno G, Chiovena P, Bressi F, Ferreri F, Grossi E, Brandt J, Rossini PM, Pasqualetti P. Use of an Italian version of the telephone interview for cognitive status in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21, 126-133
4. de Jager, C. A., Budge, M. M., & Clarke, R. Utility of TICS-M for the assessment of cognitive function in older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2003, 18, 318-324
5. Fong TG, Fearing MA, Jones RN, Shi P, Marcantonio ER, Rudolph JL, Yang FM, Kiely DK, Inouye SK. Telephone interview for cognitive status: Creating a crosswalk with the Mini-Mental State Examination. *Alzheimers Dement*. 2009, 5, 492-497
6. Knopman DS, Roberts RO, Geda YE, Pankratz VS, Christianson TJ, Petersen RC, Rocca WA. Validation of the telephone interview for cognitive status-modified in subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or dementia. *Neuroepidemiology*, 2010, 34, 34-42
7. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Petersen RC, Rocca WA. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*, 2008, 30, 58-69
8. Welsh, K. A., Breitner, J. C. S., & Magruder-Habib, K. M. Detection of dementia in the elderly using telephone screening of cognitive status. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 1993, 6, 103-110

11.1.2. Itel-MMSE. Itel-MMSE è una delle versioni telefoniche del MMSE (1), che prevede 7 items ed un punteggio massimo di 22 punti per i soggetti cognitivamente normali. Analogamente allo Adult Lifestyles and Function Interview-MMSE (ALFI-MMSE) (2), Itel-MMSE misura orientamento, linguaggio, comprensione, espressione, attenzione e memoria ed è stato validato in Italia in un campione di soggetti cognitivamente normali (3). La correlazione tra Itel-MMSE e MMSE è alta nel Disturbo Neurocognitivo Maggiore (1), ma inferiore nel Disturbo Neurocognitivo Lieve (3). È stato suggerito che dal punteggio di Itel-MMSE sia possibile approssimare il punteggio atteso di MMSE ($MMSE = 1.01 \times \text{punteggio Itel-MMSE} + 5.16$). Itel-MMSE è primariamente uno strumento di valutazione longitudinale della progressione del Disturbo Neurocognitivo, ma è stato anche suggerito un suo impiego per finalità di screening (3). Il punteggio ≤ 21 discrimina la presenza di una compromissione cognitiva lieve registrata da test di attenzione ed abilità visuospatiali, con sensibilità nel range del 61-76% e specificità nel range del 23-75% a seconda dei test di riferimento. Il punteggio Itel-MMSE = 18.6 approssima il punteggio MMSE = 24.

1. Metitieri T, Geroldi C, Pezzini A, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M. The Itel-MMSE: an Italian telephone version of the Mini-Mental State Examination. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001, 16, 166-167
2. Roccaforte, W. H., Burke, W. J., Bayer, B. L., & Wengel, S. P. Reliability and validity of the Short Portable Mental Status Questionnaire administered by telephone. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1994, 7, 33-38
3. Vanacore N, De Carolis A, Sepe-Monti M, Bomboi G, Stazi A, Bianchetti A, Giubilei F. Validity of the Italian telephone version of the mini-mental state examination in the elderly healthy population. *Acta Neurol Belg*, 2006, 106, 132-136

11.1.3. Tel-CDR-3-4-5. Tel-CDR-3-4-5 è un questionario telefonico per la persona di riferimento strutturato per lo Studio Pilota in accordo alle specifiche della scala di gravità della demenza CDR per i gradi 3 (Demenza Grave), 4 (Demenza Profonda), 5 (Demenza Terminale) (1)(2)(4). La Scala CDR è stata validata nella popolazione italiana (3). Il questionario verrà usato per ottenere dalla persona di riferimento informazioni sulla gravità di compromissione dello stato cognitivo dei soggetti che non sono stati in grado di rispondere alla Intervista telefonica.

Preliminarmente, consultando il Data Base del MMG ed in base alla conoscenza delle effettive condizioni cliniche da parte del MMG, i soggetti potenzialmente impossibilitati a ricevere l'Intervista Telefonica (gravi patologie sistemiche in stadio avanzato/terminale; sordità; afasia; ritardo mentale; patologia psichiatrica; Demenza grave accertata, etc.) verranno messi in evidenza. I soggetti con patologia non neurologica accertata, considerata specificatamente **causale** per l'incapacità di risposta, verranno esclusi dall'intervista e dallo Studio Pilota. Le persone di riferimento dei soggetti con (a) diagnosi già accertata di Demenza Grave o con (b) diagnosi di Demenza non esclusa, saranno contattati telefonicamente per definire lo stato cognitivo categorizzato secondo gli items della Tel-CDR-3-4-5, corrispondenti alle specifiche della Scala CDR gradi 3-4-5. In caso di riscontro positivo, i soggetti saranno visitati a domicilio con la presenza della persona di riferimento, per la ricostruzione della storia clinica e per la somministrazione face-to-face a domicilio della Scala CDR estesa 0-5. I soggetti con sufficienti elementi per la diagnosi di Demenza in accordo ai criteri DSM-5 e con CDR = 4-5 non saranno sottoposti alla seconda fase di screening e saranno riconsiderati per ulteriore valutazione nella terza fase dello Studio Pilota. I soggetti con CDR = 0.5-3 proseguiranno la seconda fase di screening. I soggetti risultati non dementi verranno esclusi dallo Studio Pilota.

1. Dooneief G, Marder K, Tang MX, Stern Y. The Clinical Dementia Rating scale: community-based validation of "profound" and "terminal" stages. *Neurology*, 1996, 46,1746-179
2. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 1982, 140, 566–572
3. Lucca U, Tettamanti M, Quadri P. The Italian version of Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease (CERAD). *Alzheimer's and Dementia*, 2008, 4, 310
4. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 1993, 43, 2412-2414

11.2 Questionari.

Nel corso dell'intervista telefonica, al soggetto verrà confermata la consegna a domicilio dei Questionari IQCODE, AD8, Self-IQCODE e Self-AD8, illustrando al soggetto che la persona di riferimento da lui indicata dovrà compilare i primi due, mentre egli stesso dovrà compilare gli altri due; sarà specificato al soggetto ed alla persona di riferimento che l'autovalutazione e la valutazione da parte della persona di riferimento dovranno essere tra loro indipendenti ed effettuate separatamente. Sarà concordata la consegna delle due risposte.

11.2.1. IQCODE.

Il questionario IQCODE, nella versione originale o in varie versioni modificate, rispettivamente con 39, 26, 17 e 16 items (3), è tra gli strumenti di screening di disturbo cognitivo rivolti alla persona di riferimento più largamente impiegati (11). IQCODE-16 items misura le variazioni cognitive (principalmente: memoria, apprendimento, funzioni esecutive) eventualmente osservabili nel soggetto nella sua condizione attuale rapportata a quella dei precedenti 10 anni. Ad ognuna delle 16 funzioni esplorate viene assegnato un punteggio da 1 a 5 (1 = molto meglio; 2 = leggermente meglio; 3 = nessun cambiamento; 4 = leggermente peggio; 5 = molto peggio), con il punteggio complessivo espresso dalla media dei punteggi assegnati alle sole risposte ottenute, (range tra 1 = tutte le funzioni sono variate molto in meglio e 5 = tutte le funzioni sono variate molto in peggio); le risposte mancanti sono escluse dalla media. Nello Studio Pilota verrà usata la forma breve con 16 items (6). Le graduazioni della valutazione globale di IQCODE sono affidabili anche in studi longitudinali (5) di evoluzione della gravità del Disturbo Neurocognitivo (1).

Le casistiche ed i metodi di indagine impiegati per definire le capacità di screening di IQCODE sono molto diverse nelle varie pubblicazioni. I valori di cut-off adottati per la discriminazione tra condizione cognitiva normale e Disturbo Neurocognitivo Lieve e tra Disturbo Neurocognitivo Lieve e Disturbo Neurocognitivo Maggiore sono compresi rispettivamente tra 3.15-3.33 e tra 3.4-4 (10)(7)(8)(9). Nella review Cochrane, il cut-off ≥ 3.4 per lo screening del Disturbo Neurocognitivo Maggiore ha mostrato il miglior compromesso tra sensibilità (94%) e specificità (73%) (2)(3). IQCODE è stato validato in una popolazione italiana poco numerosa (4), definendo un cut-off > 3.22 per la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Lieve ed un maggior rischio di sviluppo di Disturbo Neurocognitivo Maggiore dopo 2-3 anni con punteggio totale > 3.45 . IQCODE correla con MMSE, DRS, ADAS-Cog (1) e con CDR (9); in particolare è stata proposta una tabella di corrispondenza tra gradi CDR e IQCODE ($M \pm SD$): CDR 0 = IQCODE 3.37 ± 0.9 ; CDR 0.5 = IQCODE 3.75 ± 0.42 ; CDR 1 = IQCODE 4.32 ± 0.39 ; CDR 2 = IQCODE 4.61 ± 0.33 ; CDR 3 = IQCODE 5 (9). La capacità discriminativa del Disturbo Neurocognitivo Maggiore dalla condizione cognitivamente normale da parte di IQCODE e di AD8 è simile, ma AD8 ha mostrato rispetto a IQCODE maggiore sensibilità e specificità per la discriminazione tra condizione cognitivamente normale, Disturbo neurocognitivo Lieve e Disturbo Neurocognitivo Maggiore (10).

1. Ding Y, Niu J, Zhang Y, Liu W, Zhou Y, Wei C, Liu Y. Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE) for assessing the severity of dementia in patients with Alzheimer's disease. *BMC Geriatr*. 2018, 18, 146
2. Harrison JK, Fearon P, Noel-Storr AH, McShane R, Stott DJ, Quinn TJ. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the diagnosis of dementia within a general practice (primary care) setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, 3, CD010771
3. Harrison JK, Stott DJ, McShane R, Noel-Storr AH, Swann-Price RS, Quinn TJ. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the early diagnosis of dementia across a variety of healthcare settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, 11, CD011333
4. Isella V, Villa ML, Frattola L, Appollonio I. Screening cognitive decline in dementia: preliminary data on the Italian version of the IQCODE. *Neurol Sci*. 2002, 23 Suppl 2, S79-80
5. Jorm AF, Christensen H, Henderson AS, Jacomb PA, Korten AE, Mackinnon A. Informant ratings of cognitive decline of elderly people: relationship to longitudinal change on cognitive tests. *Age Ageing*. 1996, 25, 125-129
6. Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med*. 1994, 24, 145-153

7. Jorm AF. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr.* 2004, 16, 275–293
8. Park MH. Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE) for classifying cognitive dysfunction as cognitively normal, mild cognitive impairment, and dementia. *Int Psychogeriatr.* 2017, 29, 1461-1467
9. Perroco TR, Damin AE, Frota NA, Silva MM, Rossi V, Nitrini R, Bottino CMC. Short IQCODE as a screening tool for MCI and dementia: Preliminary results. *Dement Neuropsychol.* 2008, 2, 300-304
10. Razavi M, Tolea MI, Margrett J, Martin P, Oakland A, Tscholl DW, Ghods S, Mina M, Galvin JE. Comparison of 2 informant questionnaire screening tools for dementia and mild cognitive impairment: AD8 and IQCODE. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014, 28, 156-1 61
11. Taylor-Rowan M, Nafisi S, Patel A, Burton JK, Quinn TJ. Informant-based screening tools for diagnosis of dementia, an overview of systematic reviews of test accuracy studies protocol. *Syst Rev.* 2020, 9, 271

11.2.2. Self-IQCODE. Lo stesso formato di IQCODE è stato impiegato in auto-somministrazione (Self-IQCODE) per una valutazione soggettiva da parte della persona del proprio stato cognitivo (1)(2). Self-IQCODE correla con IQCODE somministrato a persona informata; in soggetti non dementi, Self-IQCODE fornisce punteggi lievemente inferiori a quelli ottenuti da IQCODE somministrato alla persona di riferimento (1). Self-IQCODE non è validato nella popolazione italiana.

1. Gavett R, Dunn JE, Stoddard A, Harty B, Weintraub S. The Cognitive Change in Women study (CCW): informant ratings of cognitive change but not self-ratings are associated with neuropsychological performance over 3 years. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011, 25, 305-311
2. Jansen AP, van Hout HP, Nijpels G, van Marwijk HW, Gundy C, de Vet HC, Stalman WA. Self-reports on the IQCODE in older adults: a psychometric evaluation. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2008, 2, 83-92

11.2.3.AD8. AD8 prevede 8 domande con risposta binaria (sì/no), 1 punto assegnato ad ogni risposta positiva, 0 punti assegnati ad ogni risposta negativa ed un punteggio complessivo compreso tra 0-8 (0 = prestazione migliore; 8 = prestazione peggiore). Per l'identificazione del Disturbo Neurocognitivo, nella proposizione originale del test è stato suggerito il cut-off ≥ 2 (1)(2), ma successivamente anche un cut-off ≥ 3 è stato impiegato (6). Rispetto ad IQCODE, AD8 ha migliore sensibilità nel discriminare la Demenza (99.2%) e lo MCI (100%), con minore numero di falsi negativi e di falsi positivi nel Disturbo Neurocognitivo Lieve (4). Viene suggerito che AD8 possa essere impiegato in combinazione con IQCODE per identificare i casi con Disturbo Neurocognitivo Lieve non identificati da IQCODE. I cut-off per l'identificazione del Disturbo Neurocognitivo Lieve DSM-5, rispettivamente ≤ 3 rispetto ai normali e ≥ 5 rispetto al Disturbo Neurocognitivo Maggiore, hanno mostrato nel primo caso sensibilità del 96.3% e specificità del 93.6%, nel secondo caso sensibilità 100% e specificità del 81.67% (7). AD8 ha una forte correlazione con la scala CDR e minore correlazione con MMSE (1)(2). AD8 è stato impiegato nel Mayo Clinic Study of Aging per identificare l'incidenza del Disturbo Neurocognitivo Lieve o Maggiore nel corso del follow up della popolazione reclutata (5) ed è stato raccomandato nel setting della Medicina Generale in cui non siano già sistematicamente adottati strumenti di screening per il Disturbo Neurocognitivo (6). AD8 non è stato validato nella popolazione italiana.

1. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, Coats MA, Muich SJ, Grant E, Miller JP, Storandt M, Morris JC. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology.* 2005, 65, 559-564
2. Galvin JE, Roe CM, Xiong C, Morris JC. Validity and reliability of the AD8 informant interview in dementia. *Neurology.* 2006, 67, 1942-1948
3. Hendry K, Green C, McShane R, Noel-Storr AH, Stott DJ, Anwer S, Sutton AJ, Burton JK, Quinn TJ. AD-8 for detection of dementia across a variety of healthcare settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019, 3, CD011121
4. Razavi M, Tolea MI, Margrett J, Martin P, Oakland A, Tscholl DW, Ghods S, Mina M, Galvin JE. Comparison of 2 informant questionnaire screening tools for dementia and mild cognitive impairment: AD8 and IQCODE. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014, 28, 156-161
5. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Petersen RC, Rocca WA. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology.* 2008, 30, 58-69
6. Svensson A, Granvik E, Sjögren Forss K. Performance of the Eight-item Informant Interview to Differentiate Aging and Dementia within a context similar to the Swedish primary healthcare sector: a systematic review of diagnostic test accuracy studies. *Scand J Prim Health Care.* 2020, 38, 454-463
7. Usarel C, Dokuzlar O, Aydin AE, Soysal P, Isik AT. The AD8 (Dementia Screening Interview) is a valid and reliable screening scale not only for dementia but also for mild cognitive impairment in the Turkish geriatric outpatients. *Int Psychogeriatr.* 2019, 31, 223-229

11.2.4. Self AD8. AD8 è stato impiegato anche per autovalutazione da parte del paziente (Self-AD8) (1). Self-AD8 correla con AD8; tuttavia, come prevedibile, la correlazione con CDR, la cui misura è principalmente dipendente dalle valutazioni della persona di riferimento, è superiore per AD8 rispetto a Self-AD8 (1). Il cut-off di Self-AD8 per presenza di Disturbo Neurocognitivo è diverso (≥ 1) da AD8 somministrato alla persona di riferimento (≥ 2) (1)(2)(3). Come Self-IQCODE, Self-AD8 ha valori inferiori di cut-off per la determinazione di presenza di Disturbo Neurocognitivo: l'autovalutazione può essere associata a sopravvalutazione del proprio stato cognitivo (presenza di anosognosia?). Self-AD8 non è stato validato nella popolazione italiana.

1. Galvin JE, Roe CM, Coats MA, Morris JC. Patient's rating of cognitive ability: using the AD8, a brief informant interview, as a self-rating tool to detect dementia. *Arch Neurol.* 2007, 64, 725-730
2. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, Coats MA, Muich SJ, Grant E, Miller JP, Storandt M, Morris JC. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology.* 2005, 65, 559-564
3. Galvin JE, Roe CM, Xiong C, Morris JC. Validity and reliability of the AD8 informant interview in dementia. *Neurology.* 2006, 67, 1942-1948

11.3. Valutazione. Soggetti Cognitivamente Normali, “weight back”, Sospetto Declino Cognitivo Soggettivo

Verranno considerati i risultati ottenuti da:

- Valutazione diretta quantificata dello stato cognitivo del soggetto da parte dell'esaminatore: Intervista Telefonica (TICS-m e *Itel*-MMSE);
- Valutazione quantificata dello stato cognitivo del soggetto da parte della stessa persona di riferimento: Questionari (IQCODE e AD8);
- Autovalutazione quantificata del proprio stato cognitivo da parte del soggetto: Questionari (Self-IQCODE e Self-AD8).

Per la valutazione dei 6 test (TICS-m, *Itel*-MMSE, IQCODE, AD8, Self-IQCODE e Self-AD8) verranno usati i cut-off di letteratura impiegati per differenziare la condizione cognitiva normale dal Disturbo Neurocognitivo Lieve.

Poiché la finalità primaria dello Studio Pilota consiste nell'identificazione del Disturbo Neurocognitivo Maggiore e poiché lo Studio Pilota prevede in sequenza due fasi di screening, con la differenziazione tra Disturbo Neurocognitivo Lieve e Disturbo Neurocognitivo Maggiore dopo la seconda fase, i valori di cut-off dei test impiegati in questa fase saranno orientati a privilegiare la sensibilità a scapito della specificità, con lo scopo di:

- Massimizzare la selezione dei veri positivi per Disturbo Neurocognitivo;
- Minimizzare la selezione di falsi negativi per Disturbo Neurocognitivo;
- Effettuare nella seconda fase di screening la differenziazione tra Disturbo Neurocognitivo Maggiore e Disturbo Neurocognitivo Lieve;
- Ridurre la numerosità dei soggetti da candidare alla seconda fase di screening rispetto al totale dei soggetti reclutati, con conseguente riduzione dei tempi di esecuzione, dei costi e dell'impegno organizzativo necessari per le finalità dello Studio Pilota.

Vengono riassunti i valori di cut-off di TICS-m, *Itel*-MMSE, IQCODE, AD8, Self-IQCODE, Self-AD8 riportati in letteratura per la differenziazione tra condizione Cognitivamente Normale e presenza di Disturbo Neurocognitivo (quando non specificato, “Disturbo Neurocognitivo” comprende Lieve e Maggiore).

Con (*) vengono indicati i valori di cut-off che saranno impiegati.

Test	Bibliografia	Cut-off	Discriminazione	Sensibilità	Specificità
TICS-m	(21) (*)	≤ 31	Disturbo Neurocognitivo vs. Normale	83.3 %	78.3 %
	(21)	≤ 31	Disturbo Neurocognitivo Lieve vs. Normale	71.4%	
	(21)	≤ 27	Disturbo Neurocognitivo Maggiore vs. Lieve	69%	
Itel-MMSE	(34) (*)	≤ 21	Abilità visuospatiali, attenzione	67-75 %	65-67 %

IQCODE	(15) (*)	≥ 3.22	Disturbo Neurocognitivo Lieve vs. Normale	82 %	71 %
	(24)	≥ 3.33	Disturbo Neurocognitivo Lieve vs. Normale		
	(18)(19)(20)	≥ 3.38	Disturbo Neurocognitivo Maggiore vs. Lieve	79-75%	82-68%
	(10)(11)(27)	≥ 3.4	Disturbo Neurocognitivo Maggiore vs. Lieve	100-94 %	76-73 %
	(24)	≥ 3.7	Disturbo Neurocognitivo Maggiore vs. Lieve		
	(12)	> 3.44	Disturbo Neurocognitivo Maggiore vs. Lieve	100%	86%
	(5)	≥ 3.88	Disturbo Neurocognitivo Maggiore vs. Lieve	79%	75%
	(25)	> 4	Disturbo Neurocognitivo Maggiore vs. Lieve	81	88.5
AD8	(7)(13)(27) (*)	≥ 2	Disturbo Neurocognitivo vs. Normale	100-74%	86-77.3 %
	(31)	≥ 3	Disturbo Neurocognitivo vs. Normale	100-91%	91-67%
	(32)	≥ 3	Disturbo Neurocognitivo Lieve vs Normale	96.3%	93.6%,
	(32)	≥ 5	Disturbo Neurocognitivo Maggiore vs. Lieve	100%	81.67
Self-IQCODE	(8) (*)	≥ 3.38	Disturbo Neurocognitivo vs. Normale	79 %	82 %
	(16)	≥ 3.6	Disturbo Neurocognitivo Maggiore		
Self-AD8	(6) (*)	≥ 1	Disturbo Neurocognitivo vs. Normale	80%	59%

Saranno definiti **“Cognitivamente Normali”** nella prima fase di screening i soggetti con punteggi normali in tutti i test TICS-m, Itel-MMSE, IQCODE, AD8, Self-IQCODE, Self-AD8.

I soggetti con punteggi TICS-m, Itel-MMSE, IQCODE ed AD8 normali, ma con un’autovalutazione Self-IQCODE e/o Self-AD8 patologica, saranno considerati **“Sospetto Declino Cognitivo Soggettivo”**.

I soggetti con ≥ 1 test patologico tra TICS-m, Itel-MMSE, IQCODE, AD8, indipendentemente dai valori normali o patologici di Self-IQCODE e Self-AD8, saranno considerati **“Sospetto Disturbo Neurocognitivo”**.

Al fine di identificare eventuali falsi negativi generati dalla prima fase di screening, nel gruppo dei soggetti **“Cognitivamente Normali”** verrà individuato con randomizzazione un numero pari a **1/10** del totale (**Gruppo Normali “Weight back”**) (2)(3), che proseguirà lo Studio Pilota parallelamente al gruppo dei soggetti con **“Sospetto Disturbo Neurocognitivo”**. Il gruppo **“Weight back”**, così come il gruppo **“Sospetto Disturbo Neurocognitivo”**, eseguirà la seconda fase di screening ed il percorso di definizione di diagnosi in accordo al DSM-5. Con il completamento della seconda fase di screening, la formulazione della diagnosi DSM-5 di Disturbo Neurocognitivo Lieve o Maggiore in soggetti del gruppo **“Weight back”** consentirà di verificare se gli strumenti impiegati nella prima fase di screening (Intervista Telefonica TICS-m e Itel-MMSE e Questionari IQCODE e AD8) abbiano congiuntamente generato falsi negativi per Disturbo Neurocognitivo.

Nel residuo gruppo dei soggetti **“Cognitivamente Normali”** (9/10 del totale) verranno identificati con scelta random 1/10 soggetti, stratificati per sesso e classi di età secondo frequenze corrispondenti a quelle della popolazione generale (vedi tabella sottostante), i quali, in base alle registrazioni presenti nel Data Base del MMG, siano risultati negativi per le seguenti variabili cliniche:

- Pregresso trauma cranico con perdita di coscienza
- Diagnosi psichiatrica e/o uso corrente di terapie psicofarmacologiche
- Alcoolismo
- Ipertensione da > 10 anni
- Diabete da > 10 anni
- Fibrillazione atriale o scompenso cardiaco

- Grave anemia
- Grave insufficienza renale
- Disordini della tiroide non compensati
- Neoplasia attiva
- Patologia del SNC (es: Epilessia in politerapia; Ictus; M. di Parkinson; Neurochirurgia; etc.)
- Insufficienza epatica

Classi di età (anni)	Popolazione con età 60 - 100+ anni. Regione Puglia (ISTAT 01.01.2020)			
	Numero complessivo (maschi + femmine)	Numerosità nella Classe di età In % del Totale	% del Numero Totale complessivo	
			Maschi	Femmine
60-64	257.718	22,4%	47,5%	52,5%
65-69	233.182	20,3%	47,5%	52,5%
70-74	225.233	19,6%	46,8%	53,2%
75-79	165.301	14,4%	45,2%	54,8%
80-84	136.652	11,9%	41,9%	58,1%
85-89	85.572	7,4%	37,5%	62,5%
90-94	36.258	3,2%	31,3%	68,7%
95-99	8.762	0,8%	25,9%	74,1%
100+	882	0,1%	20,0%	80,0%
Totale 60 - 100+ anni	1.149.560	100%		

Ai suddetti soggetti (**Gruppo Normali "Controllo"**) verranno somministrati i test previsti per la seconda fase di screening al fine di definire i valori normativi di riferimento di MOCA 7.1, ACE-R, MMSE, GPCOG, SET, DSRS, FAQ nella popolazione esaminata (per l'impiego dei valori del Gruppo Normali "Controllo", vedi sezione 13).

In caso di insufficienza numerica in classi di età e sesso nella coorte dei 5 MMG partecipanti allo Studio Pilota, la numerosità richiesta dalla stratificazione per età e sesso della popolazione generale verrà ottenuta reclutando i soggetti mancanti dalle coorti di altri MMG aderenti allo Studio, con impiego della medesima metodologia.

I rimanenti soggetti del gruppo "Cognitivamente Normale" (N = 9/10 – 1/10 del totale) non proseguiranno lo Studio Pilota e saranno inseriti in un programma di prevenzione del Disturbo Neurocognitivo, con follow-up e rivalutazione dello stato cognitivo ad un anno finalizzati a determinare l'incidenza di Disturbo Neurocognitivo di Transizione, Disturbo Neurocognitivo Lieve, Disturbo Neurocognitivo Maggiore. Il programma del follow-up sarà presentato a parte.

I soggetti con "**Sospetto Declino Cognitivo Soggettivo**" non proseguiranno lo Studio Pilota e saranno inseriti in un programma di prevenzione del Disturbo Neurocognitivo, con follow-up e rivalutazione dello stato cognitivo ad un anno. Questi soggetti hanno espresso una valutazione soggettiva di declino cognitivo, non corroborata alla misurazione oggettiva da parte dell'esaminatore e dal giudizio della persona di riferimento (1)(17)(33). L'autovalutazione del proprio stato cognitivo può essere influenzata da problematiche psichiatriche o ambientali (14)(35). La scelta dei criteri clinici e degli strumenti neuropsicologici idonei per la diagnosi di Declino Cognitivo Soggettivo, tra i quali, ad es. il Memory Complaint Questionnaire (MAC-Q) (4), è ancora oggetto di indagine (9)(16)(28). La diversità dei criteri clinici e degli strumenti di valutazione usati per la diagnosi è alla base della discordanza dei dati di prevalenza del Declino Cognitivo Soggettivo, nella maggioranza degli studi compresa tra 25-50% della popolazione ≥ 65 anni, con incremento correlato all'età, (26)(30). Nella popolazione italiana con età ≥ 65 anni sono stati indicati valori di prevalenza molto inferiori (1.5%) (29). Lo specifico protocollo diagnostico da adottare per la

verifica della presenza di Declino Cognitivo Soggettivo (9)(17) verrà definito separatamente. Con follow-up annuale verrà valutata l'eventuale conversione del Declino Cognitivo Soggettivo in Disturbo Neurocognitivo Lieve (33) o Maggiore (22). Nello Studio Pilota potrà essere stimato se gli strumenti impiegati contestualmente nella prima fase di screening possano indicare la presenza di sospetto Declino Cognitivo Soggettivo da definirsi successivamente ed in particolare quale (IQCODE vs. Self-IQCODE o AD8 vs. Self AD8) abbia maggiore sensibilità o specificità.

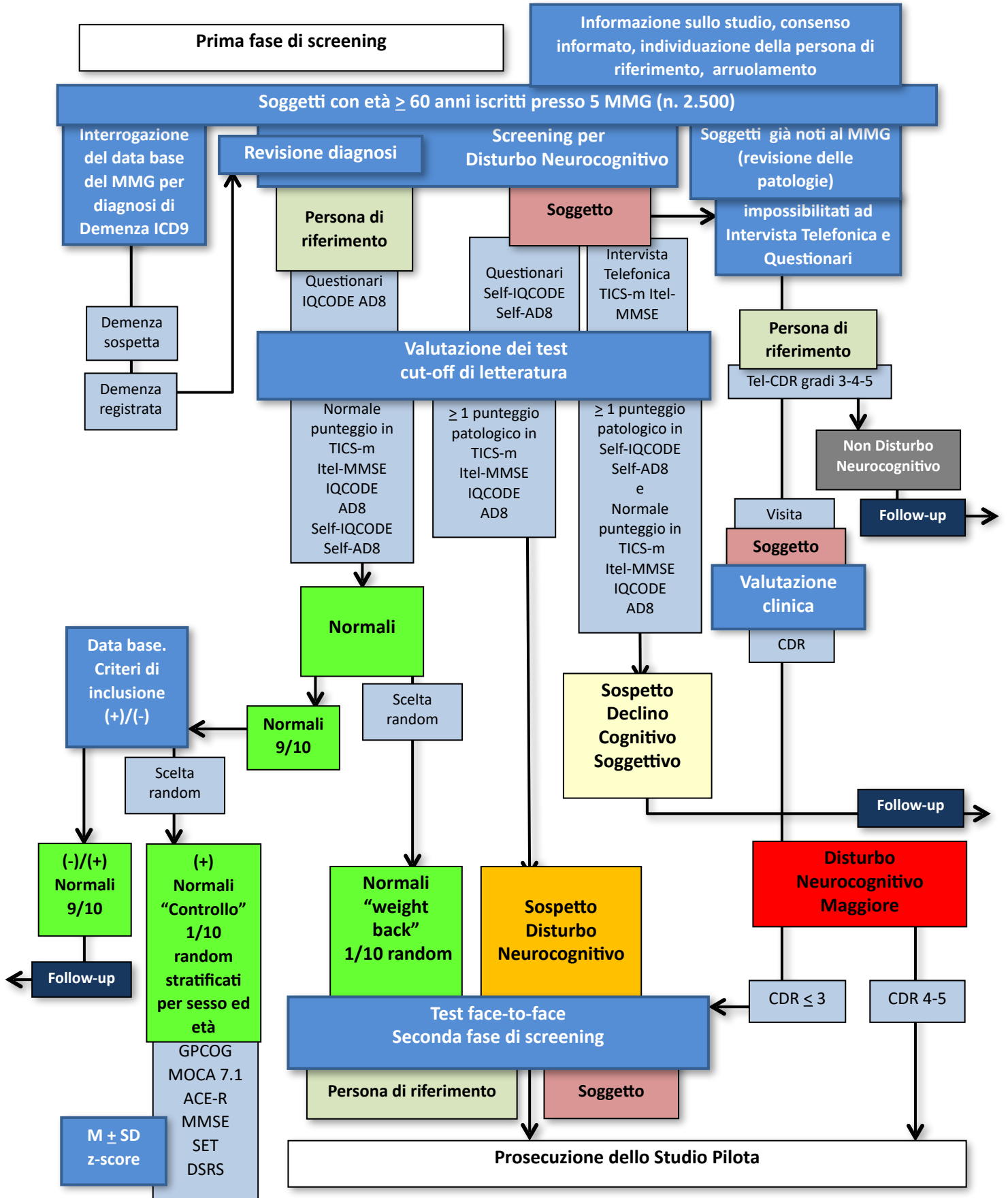
I soggetti con ≥ 1 test patologico tra TICS-m, IteI-MMSE, IQCODE, AD8, indipendentemente dai valori normali o patologici di Self-IQCODE e Self-AD8, saranno considerati **"Sospetto Disturbo Neurocognitivo"** e proseguiranno la seconda fase di screening dello Studio Pilota. Nei soggetti con ≥ 1 test patologico tra TICS-m, IteI-MMSE, IQCODE, AD8 e con Self-IQCODE e Self-AD8 normali verrà evidenziato il sospetto di **anosognosia**. Con il completamento della terza fase diagnostica dello Studio Pilota potrà essere stimata la prevalenza di anosognosia nel Disturbo Neurocognitivo Lieve, nel Disturbo Neurocognitivo Maggiore e nel Disturbo Cognitivo Non-Demenza (CIND) (vedi sezione 13).

Per i soggetti in cui TICS-m, IteI-MMSE, IQCODE, AD8 siano risultati inapplicabili, verrà effettuata visita domiciliare con valutazione delle ragioni di tale inapplicabilità e con somministrazione della Scala CDR strutturata alla persona di riferimento. Parimenti, per i soggetti che dai dati clinici registrati nel data Base del MMG fossero risultati affetti da Disturbo Neurocognitivo Maggiore grave già noto, verrà effettuata visita domiciliare, con revisione della diagnosi registrata dal MMG e somministrazione della Scala CDR strutturata alla persona di riferimento. I soggetti non affetti da Disturbo Neurocognitivo verranno esclusi dallo studio. In presenza di Disturbo Neurocognitivo, i soggetti con grado CDR = 0.5-3 proseguiranno la seconda fase di screening dello Studio Pilota, mentre i soggetti con grado CDR = 4-5 non eseguiranno la seconda fase di screening, saranno classificati **"Demenza Profonda o Terminale"** e saranno riesaminati nella terza fase dello Studio Pilota.

1. Abdulrab K, Heun R. Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *Eur Psychiatry*. 2008, 23, 321-230
2. ADI/WAR. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009. London: Alzheimer's Disease International; 2009
3. Bruti G, Cavallucci E, Mancini M, Bitossi A, Baldereschi M, Sorbi S. A systematic review of the quality of studies on dementia prevalence in Italy. *BMC Health Serv Res*. 2016, 16, 615
4. Crook TH 3rd, Feher EP, Larrabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. *Int Psychogeriatr*. 1992, 4, 165-176
5. Del-Ser T, Morales JM, Barquero MS, Cantón R, Bermejo F. Application of a Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly" in the clinical assessment of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997, 11, 3-8
6. Galvin JE, Roe CM, Coats MA, Morris JC. Patient's rating of cognitive ability: using the AD8, a brief informant interview, as a self-rating tool to detect dementia. *Arch Neurol*. 2007, 64, 725-730
7. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, Coats MA, Muich SJ, Grant E, Miller JP, Storandt M, Morris JC. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology*. 2005, 65, 559-564
8. Gavett R, Dunn JE, Stoddard A, Harty B, Weintraub S. The Cognitive Change in Women study (CCW): informant ratings of cognitive change but not self-ratings are associated with neuropsychological performance over 3 years. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011, 25, 305-311
9. Gifford KA, Liu D, Romano R 3rd, Jones RN, Jefferson AL. Development of a subjective cognitive decline questionnaire using item response theory: a pilot study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015, 1, 429-439
10. Harrison JK, Fearon P, Noel-Storr AH, McShane R, Stott DJ, Quinn TJ. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the diagnosis of dementia within a general practice (primary care) setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, 7, CD010771
11. Harrison JK, Stott DJ, McShane R, Noel-Storr AH, Swann-Price RS, Quinn TJ. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the early diagnosis of dementia across a variety of healthcare settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, 11, CD011333
12. Harwood DM, Hope T, Jacoby R. Cognitive impairment in medical inpatients. I: Screening for dementia--is history better than mental state? *Age Ageing*. 1997, 26, 31-35
13. Hendry K, Green C, McShane R, Noel-Storr AH, Stott DJ, Anwer S, Sutton AJ, Burton JK, Quinn TJ. AD-8 for detection of dementia across a variety of healthcare settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019, 3, CD011121
14. Hill NL, Mogle J, Wion R, Munoz E, DePasquale N, Yevchak AM, Parisi JM. Subjective Cognitive Impairment and Affective Symptoms: A Systematic Review. *Gerontologist*. 2016, 56, e109-e127
15. Isella V, Villa ML, Frattola L, Appollonio I. Screening cognitive decline in dementia: preliminary data on the Italian version of the IQCODE. *Neurol Sci*. 2002, 23 Suppl 2, S79-80

16. Jansen AP, van Hout HP, Nijpels G, van Marwijk HW, Gundy C, de Vet HC, Stalman WA. Self-reports on the IQCODE in older adults: a psychometric evaluation. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2008, 21, 83-92
17. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014, 10, 844-852
18. Jorm AF, Christensen H, Henderson AS, Jacomb PA, Korten AE, Mackinnon A. Informant ratings of cognitive decline of elderly people: relationship to longitudinal change on cognitive tests. *Age Ageing.* 1996, 25, 125-129
19. Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med.* 1994, 24, 145-153
20. Jorm AF. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr.* 2004, 16, 275-293
21. Knopman DS, Roberts RO, Geda YE, Pankratz VS, Christianson TJ, Petersen RC, Rocca WA. Validation of the telephone interview for cognitive status-modified in subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or dementia. *Neuroepidemiology.* 2010, 34, 34-42
22. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2014, 130, 439-451
23. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, Ewers M, Hampel H, Klöppel S, Rami L, Reisberg B, Saykin AJ, Sikkes S, Smart CM, Snitz BE, Sperling R, van der Flier WM, Wagner M, Jessen F; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement.* 2017, 13, 296-311
24. Park MH. Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE) for classifying cognitive dysfunction as cognitively normal, mild cognitive impairment, and dementia. *Int Psychogeriatr.* 2017, 29, 1461-1467
25. Perroco TR, Damin AE, Frota NA, Silva MM, Rossi V, Nitrini R, Bottino CMC. Short IQCODE as a screening tool for MCI and dementia: Preliminary results. *Dement Neuropsychol.* 2008, 2, 300-304
26. Rabin LA, Smart CM, Crane PK, Amariglio RE, Berman LM, Boada M, Buckley RF, Chételat G, Dubois B, Ellis KA, Gifford KA, Jefferson AL, Jessen F, Katz MJ, Lipton RB, Luck T, Maruff P, Mielke MM, Molinuevo JL, Naeem F, Perrotin A, Petersen RC, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Riedel-Heller SG, Risacher SL, Rodriguez O, Sachdev PS, Saykin AJ, Slavin MJ, Snitz BE, Sperling RA, Tandetnik C, van der Flier WM, Wagner M, Wolfsgruber S, Sikkes SA. Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *J Alzheimers Dis.* 2015, 48 Suppl 1, S63-86
27. Razavi M, Tolea MI, Margrett J, Martin P, Oakland A, Tscholl DW, Ghods S, Mina M, Galvin JE. Comparison of 2 informant questionnaire screening tools for dementia and mild cognitive impairment: AD8 and IQCODE. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014, 28, 156-161
28. Reid M, Parkinson L, Gibson R, Schofield P, D'Este C, Attia J, Tavener M, Byles J. Memory complaint questionnaire performed poorly as screening tool: validation against psychometric tests and affective measures. *J Clin Epidemiol.* 2012, 65, 199-205
29. Scafato E, Gandin C, Galluzzo L, Ghirini S, Cacciatore F, Capurso A, Solfrizzi V, Panza F, Cocchi A, Consoli D, Enzi G, Frisoni GB, Gandolfo C, Giampaoli S, Inzitari D, Maggi S, Crepaldi G, Mariotti S, Mecocci P, Motta M, Negrini R, Postacchini D, Rengo F, Farchi G; I.P.R.E.A. Working Group (Italian PROject on Epidemiology of Alzheimer's disease). Prevalence of aging-associated cognitive decline in an Italian elderly population: results from cross-sectional phase of Italian PROject on Epidemiology of Alzheimer's disease (IPREA). *Aging Clin Exp Res.* 2010, 22, 440-449
30. Si T, Xing G, Han Y. Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. *Front Neurol.* 2020, 11, 247
31. Svensson A, Granvik E, Sjögren Forss K. Performance of the Eight-item Informant Interview to Differentiate Aging and Dementia within a context similar to the Swedish primary healthcare sector: a systematic review of diagnostic test accuracy studies. *Scand J Prim Health Care.* 2020, 38, 454-463
32. Usarel C, Dokuzlar O, Aydin AE, Soysal P, Isik AT. The AD8 (Dementia Screening Interview) is a valid and reliable screening scale not only for dementia but also for mild cognitive impairment in the Turkish geriatric outpatients. *Int Psychogeriatr.* 2019, 31, 223-229
33. van Harten AC, Mielke MM, Swenson-Dravis DM, Hagen CE, Edwards KK, Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology.* 2018, 91, e300-e312
34. Vanacore N, De Carolis A, Sepe-Monti M, Bomboi G, Stazi A, Bianchetti A, Giubilei F. Validity of the Italian telephone version of the mini-mental state examination in the elderly healthy population. *Acta Neurol Belg.* 2006, 106, 132-136
35. Wei YC, Huang LY, Chen CK, Lin C, Shyu YC, Chen YL, Huang WY, Lin CP. Subjective Cognitive Decline in the Community Is Affected at Multiple Aspects of Mental Health and Life Quality: A Cross-Sectional Study of the Community Medicine of Keelung Chang Gung Memorial Hospital. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2019, 9, 152-162

11.4. Sintesi della prima fase di screening



11.5. Risultati attesi

- Limitatamente agli strumenti di screening impiegati, potrà essere selezionata una coorte di persone con età ≥ 60 anni cognitivamente “normale”. La coorte avrà un follow-up specifico per conferma diagnostica e per la valutazione dell’incidenza e di fattori di rischio di Disturbo Neurocognitivo.
- Limitatamente agli strumenti di screening impiegati, potrà essere individuata una coorte di persone con Sospetto Declino Cognitivo Soggettivo. La coorte avrà un follow-up specifico per conferma diagnostica, stima della prevalenza (dati attualmente incerti nella popolazione italiana, in funzione dei criteri diagnostici adottati), valutazione del decorso e stima dell’incidenza e dei fattori di rischio per lo sviluppo di Disturbo Neurocognitivo, rispetto alla popolazione normale.
- Limitatamente agli strumenti di screening impiegati, potrà essere valutata: (a) la concordanza tra Self-IQCODE e Self-AD8 e tra IQCODE ed QD8; (b) la concordanza o la discordanza tra la valutazione soggettiva e quella della persona di riferimento effettuate con gli stessi strumenti: la discordanza avvalorerà il sospetto diagnostico di Declino Cognitivo Soggettivo.
- Limitatamente agli strumenti di screening impiegati, all’interno della coorte con Sospetto Disturbo Neurocognitivo, potrà essere stimata la prevalenza di anosognosia.
- Potrà essere stimata la prevalenza del Sospetto Declino Cognitivo Soggettivo. Il follow-up potrà definire con strumenti appropriati la capacità discriminativa degli strumenti usati per il rilevamento della sospetta diagnosi.
- Potrà essere valutata l’applicabilità dell’intervista Telefonica Tel-CDR-3-4-5 per il censimento ed il monitoraggio della Sospetta Demenza Grave/Profonda/Terminale.
- Assumendo una popolazione reclutata di circa 2.500 persone, con i valori di prevalenza attesa di Demenza (~ 7%), MCI (~ 15%), Disturbo Cognitivo non-Demenza (~ 15%), di Declino Cognitivo Soggettivo (~ 20%), limitatamente alla sensibilità e specificità degli strumenti impiegati, può essere stimato che la numerosità dei soggetti con condizione Cognitivamente Normale risultino ~ 1.550; conseguentemente il gruppo normali “weight back” potrà essere costituito da ~ 155 persone; i valori normativi dei test per la determinazione dello Z-score potranno essere ottenuti su un gruppo, individuato con scelta random e stratificazione per sesso e fascia di età e con definiti criteri di esclusione, di numerosità almeno pari a 200 (soggetti normali “controllo”; circa 40 per MMG).

12. Screening per Disturbo Neurocognitivo. Seconda fase: test *face-to-face*

Saranno impiegati i seguenti strumenti:

- *Montreal Cognitive Assessment (MoCA) versione 7.1*
 - se con istruzione ≤ 5 anni, *MoCA-Basic*
- *General Practitioner assessment of Cognition (GPCOG)*
- *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)*
- *Mini Mental State Examination (MMSE)* (punteggio ricavato dai punteggi ACE-R)
- *Clinical Dementia Rating (CDR)*
- *Dementia Severity Rating Scale (DSRS)*
- *Scala Activity Daily Living (ADL)*
- *Scala Instrumental Activity Daily Living (IADL)*
- *Functional Activities Questionnaire (FAQ)*
- *Story-Based Empathy Task (SET)*

MOCA 7.1, ACE-R (incluso MMSE), GPCOG, CDR, DSRS, ADL, IADL, FAQ, SET verranno somministrati face-to-face ai soggetti del Gruppo "Sospetto Disturbo Neurocognitivo" ed ai soggetti del Gruppo "weight back". Il soggetto sarà accompagnato dalla persona di riferimento. Il soggetto e la persona di riferimento concorderanno con l'esaminatore psicologo la sede presso cui eseguire i test (Studio del MMG o Ambulatorio di "Villa Anita", Terlizzi, Bari), possibilmente in unica seduta.

La scelta degli strumenti discende dalla necessità di verificare la sussistenza delle caratteristiche cliniche del Disturbo Neurocognitivo Lieve e Maggiore definite dal DSM-5 (1) (vedi Sezione 11):

- preoccupazione o percezione del soggetto, di una persona informata o del medico che vi sia un moderato o rilevante declino cognitivo;
- riscontro del deterioramento cognitivo in uno o più domini cognitivi, preferibilmente con test neuropsicologici standardizzati o valutazioni cliniche quantitative;
- interferenza o meno del deterioramento cognitivo con l'indipendenza nella vita quotidiana (ADL; IADL; FAQ).

Nella prima parte dello screening la preoccupazione o la percezione della persona informata sono state indagate con i questionari IQCODE ed AD8. Nella seconda parte dello screening questa valutazione viene approfondita mediante somministrazione diretta alla persona informata da parte dell'esaminatore della scala DSRS (7) e di GPCOG (parte A) (4)(5).

Strumenti per valutare la preoccupazione o la percezione da parte del soggetto dell'insorgenza del Disturbo Neurocognitivo sono stati impiegati nella prima fase dello screening (Self-IQCODE; Self-AD8) ma, se alterati isolatamente, senza parallelo riscontro da parte dei test impiegati con la persona di riferimento informata (IQCODE; AD8) o da parte dell'esaminatore (TICS-m; ITEL-MMSE), non verranno considerati nella seconda fase poiché la presenza di Declino Cognitivo Soggettivo e la possibile anosognosia possono essere fuorvianti.

Per il riscontro del deterioramento cognitivo sono stati prescelti strumenti di valutazione generale dello stato cognitivo: MOCA 7.1 (17)(25), prevedendo la forma MOCA Basic per soggetti con istruzione ≤ 5 anni (16)(30); ACE-R (23), che consente di acquisire (27)(28) anche il punteggio MMSE (12); GPCOG (4)(5).

L'obiettivo principale dello Studio Pilota è l'identificazione della Demenza in Medicina Generale. Tuttavia, un secondo risultato da raggiungere alla conclusione dello Studio Pilota è l'identificazione del Disturbo Neurocognitivo Lieve, quale fattore di rischio per l'incidenza di Disturbo Maggiore, da porre in osservazione con follow-up longitudinale. Pertanto, gli strumenti da impiegare nello screening trasversale dello Studio Pilota per Disturbo Neurocognitivo Maggiore debbono avere capacità discriminative tra soggetti Normali, Disturbo Neurocognitivo Lieve e Disturbo Neurocognitivo Maggiore. Il MMSE non ha tale requisito.

L'uso largamente esteso del MMSE è motivato principalmente da obiettivi di valutazione longitudinale del disturbo cognitivo, ma non da un impiego diagnostico trasversale; inoltre, a ragione del suo larghissimo uso, il MMSE è comunque uno strumento indispensabile per obiettivi di confronto tra studi differenti. Il Disturbo Neurocognitivo Lieve nella fase iniziale (Early MCI) è molto difficilmente distinguibile dalla condizione Normale, mentre in fase tardiva (Late MCI) è molto difficilmente distinguibile dalla Demenza iniziale di grado Lieve: il MMSE ha un consistente "ceiling effect" che non garantisce queste discriminazioni (2)(21). Numerosi studi comparativi hanno mostrato che MoCA ed ACE-R presentano minore ceiling effect e migliore capacità discriminativa tra Normale, Disturbo Cognitivo Lieve e Disturbo

Neurocognitivo Maggiore rispetto al MMSE (13)(29)(32). Anche GPCOG, che comunque fornisce una valutazione cognitiva quantitativa generale, anche se meno estesa rispetto a MoCA ed ACE-R, in un ampio studio di popolazione in Medicina Generale, ha dimostrato maggiore sensibilità rispetto a MMSE per la discriminazione tra condizione cognitiva normale, MCI e Demenza (3).

L'impiego di ACE-R consente di acquisire la valutazione del MMSE: specifici items di ACE-R replicano tutti gli items del MMSE, generando il punteggio del MMSE. Inoltre, specifiche tabelle di conversione, consentono la trasformazione dei punteggi MoCA in punteggi del MMSE (29)(32).

MoCA ed ACE-R includono valutazioni quantitative parziali di singoli domini cognitivi (6)(14), rendendone l'applicazione molto appropriata sia per l'applicazione dei criteri diagnostici DSM-5 (1), sia per la classificazione in sottotipi del Disturbo Neurocognitivo Lieve (33). Al contrario, MMSE non consente la valutazione delle funzioni esecutive (31), dominio con significativa influenza sull'indipendenza nella funzionalità quotidiana, discriminante nella differenziazione tra Disturbo Neurocognitivo Lieve e Maggiore (32).

MoCA, ACE-R e GPCOG non misurano il dominio della Cognizione Sociale, incluso tra i 6 domini cognitivi da valutare necessariamente per la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Lieve o Maggiore (1). Per acquisire una valutazione della Cognizione Sociale, è stata prevista la somministrazione di SET (10).

MoCA, GPCOG ed ACE-R sono stati individuati come test di scelta primaria per la valutazione generale dello stato cognitivo nel documento "Raccomandazioni per la governance e la clinica nel settore delle demenze" (Conferenza Stato-Regioni, Roma 6 agosto 2020) e dal "Report of a EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND) Working Group on Longitudinal Cohorts" (8)(9). GPCOG è indicato come test di screening per l'insorgenza di Demenza nel contesto della Medicina Generale dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

L'interferenza del deterioramento cognitivo nell'espletamento delle attività quotidiane sarà quantificata con ADL (18)(19)(20), IADL (22) e FAQ (26).

Per una valutazione finale di gravità a supporto della diagnosi DSM-5, verrà usata la scala CDR totale (11)(15)(24), già impiegata nella prima fase di screening nei soggetti con Disturbo Neurocognitivo Maggiore grave, profondo e terminale, ottenendo una classificazione omogenea che copra tutti i gradi di gravità del Disturbo Neurocognitivo.

1. American Psychiatric Association DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué I, Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Pedraza OL, Bonfill Cosp X, Cullum S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015, 3, CD010783
3. Brodaty H, Connors MH, Loy C, Teixeira-Pinto A, Stocks N, Gunn J, Mate KE, Pond CD. Screening for Dementia in Primary Care: A Comparison of the GPCOG and the MMSE. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2016, 42, 323-330
4. Brodaty H, Kemp NM, Low LF. Characteristics of the GPCOG, a screening tool for cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004, 19, 870-874
5. Brodaty H, Pond D, Kemp NM, Luscombe G, Harding L, Berman K, Huppert FA. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc.* 2002, 50, 530-534
6. Bruno D, Schurmann Vignaga S. Addenbrooke's cognitive examination III in the diagnosis of dementia: a critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019, 15, 441-447
7. Clark CM, Ewbank DC. Performance of the dementia severity rating scale: a caregiver questionnaire for rating severity in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1996, 10, 31-39
8. Costa A, Bak T, Caffarra P, Caltagirone C, Ceccaldi M, Collette F, Crutch S, Della Sala S, Démonet JF, Dubois B, Duzel E, Nestor P, Papageorgiou SG, Salmon E, Sikkes S, Tiraboschi P, van der Flier WM, Visser PJ, Cappa SF. The need for harmonisation and innovation of neuropsychological assessment in neurodegenerative dementias in Europe: consensus document of the Joint Program for Neurodegenerative Diseases Working Group. *Alzheimers Res Ther.* 2017, 9, 27
9. Costa A, Bak T, Ceccaldi M, Caffarra P, Cappa S, Crutch S, Della Sala S, Dubois B, Duzel E, Nestor P, Papageorgiou S, Rossor M, Salmon E, Scheltens P, Flier WVD, Jelle Visser P, Waldemar G, Tiraboschi P, Sikkes S, Collette F, Démonet JF. Harmonization and innovation of cognitive, behavioural and functional assessment in neurodegenerative dementias. *Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research.* 2015, <https://www.neurodegenerationresearch.eu/wp-content/uploads/2015/10/JPND-Report-Costa.pdf>
10. Dodich A, Cerami C, Canessa N, Crespi C, Iannaccone S, Marcone A, Realmuto S, Lettieri G, Perani D, Cappa SF. A novel task assessing intention and emotion attribution: Italian standardization and normative data of the Story-based Empathy Task. *Neurol Sci.* 2015, 36, 1907-1912
11. Dooneief G, Marder K, Tang MX, Stern Y. The Clinical Dementia Rating scale: community-based validation of "profound" and "terminal" stages. *Neurology.* 1996, 46, 1746-1749

12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975, 12, 189-191
13. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013, 27, 37-43
14. Hodges JR, Larner AJ. Addenbrooke's Cognitive Examinations: ACE, ACE-R, ACE-III, ACEapp, and M-ACE. In: *Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach.* Second Edition. Springer. Berlin, Alemania, 2017 pp. 109–137
15. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982, 140 566–572
16. Julayanont P, Tangwongchai S, Hemrungronj S, Tunvirachaisakul C, Phanthumchinda K, Hongswat J, Suwichanarakul P, Thanasirorat S, Nasreddine ZS. The Montreal Cognitive Assessment-Basic: A Screening Tool for Mild Cognitive Impairment in Illiterate and Low-Educated Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015, 63, 2550-2554
17. Julayanont, P., Phillips, N., Chertkow, H., and Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and Clinical Review. In A.J. Larner (Ed.), *Cognitive Screening Instruments: A Practical Approach.* Springer-Verlag, 2013, pp. 111-152
18. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist.* 1970, 10, 20-30
19. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963, 185, 914-919
20. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc.* 1983, 31, 721-717
21. Larner AJ. Comparing diagnostic accuracy of cognitive screening instruments: a weighted comparison approach. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013, 3, 60-65
22. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969, 9, 179-186
23. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006, 21, 1078-1085
24. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993, 43, 2412-2414
25. Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L. and Chertkow, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005, 53, 695-699
26. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol.* 1982, 37, 323-329
27. Pigliautile M, Ricci M, Ercolani S, Radicchi R, Mangialasche F, Monastero R, Croce MF, Federici S, Mioshi E, Mecocci P. Validation study of the Italian Addenbrooke's Cognitive Examination Revised in a young-old and old-old population. *Giornale di Gerontologia.* 2012, 60, 134-141
28. Pigliautile M, Ricci M, Mioshi E, Ercolani S, Mangialasche F, Monastero R, Croce MF, Federici S, Mecocci P. Validation study of the Italian Addenbrooke's Cognitive Examination Revised in a young-old and old-old population. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011, 32, 301-307
29. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement.* 2013, 9, 529-537
30. Tavares-Júnior JW, de Souza ACC, Alves GS, Bonfadini JC, Siqueira-Neto JI, Braga-Neto P. Cognitive Assessment Tools for Screening Older Adults With Low Levels of Education: A Critical Review. *Front Psychiatry.* 2019, 10, 878
31. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992, 40, 922-935
32. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015, 15, 107
33. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004, 256, 240-246

12.1. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) versione 7.1. Il test considera 8 domini cognitivi (visuospatiale/esecutivo, denominazione, memoria immediata, attenzione e calcolo, linguaggio, astrazione, memoria differita, linguaggio, orientamento). Il punteggio varia da 30 (massima prestazione) a 0. Il test è stato sviluppato principalmente per migliorare la discriminazione del Disturbo Neurocognitivo Lieve, correggendo il "ceiling effect" del MMSE. Esiste una buona correlazione tra MOCA e MMSE, con tabelle di conversione tra i punteggi forniti dai due test (13)(9). Per differenziare il Disturbo Neurocognitivo Lieve dai soggetti normali, sono stati proposti diversi valori di cut-off (≤ 23 ; ≤ 19 ; ≤ 17), ma il miglioramento della sensibilità è a forte scapito della specificità (≤ 23 : sensibilità 81.9 %, specificità 88 %; ≤ 19 : sensibilità 87.3 %, specificità 77 %; ≤ 17 : sensibilità 92.3 %, specificità 58%). Con cut-off = ≤ 23 quasi tutti i soggetti con demenza vengono differenziati ed un numero minimo di soggetti normali ha punteggio inferiore, ma una

larga parte di soggetti con Disturbo Neurocognitivo Lieve ricade nell'intervallo dei soggetti normali; con un cut-off ≤ 17 tutti i soggetti normali e la larga maggioranza dei soggetti con Disturbo Neurocognitivo Lieve (96%) vengono identificati, ma una consistente frazione (~59%) di pazienti con Disturbo Neurocognitivo Maggiore viene persa. Il cut-off $= \leq 23$ è preferibile per la finalità di identificare il maggior numero di soggetti con Disturbo Neurocognitivo Maggiore (13). Un secondo strumento discriminante (es.: scala per l'autonomia nelle attività quotidiane) è necessario in associazione a MOCA per separare il Disturbo Neurocognitivo Lieve dal Maggiore (13).

MoCA 7.1 è stato validato da numerosi gruppi indipendenti nella popolazione italiana (1)(3)(7)(8) (10), anche con riferimento ai singoli domini cognitivi esaminati (10). La maggioranza degli studi ha valutato le capacità discriminative dicotomiche tra Disturbo Neurocognitivo Lieve o Maggiore e condizione Cognitivamente Normale. Soltanto uno studio ha validato lo strumento per differenziare la condizione normale dal Disturbo Neurocognitivo Lieve ed il Disturbo Neurocognitivo Lieve dal Maggiore (1). Uno studio ha impiegato il MOCA per la graduazione delle funzioni cognitive nella popolazione normale (2).

Una specifica versione (MoCA Basic) è stata strutturata per soggetti con istruzione ≤ 5 anni (5)(12), ma questa non è validata in Italia.

In tutti gli studi effettuati nella popolazione italiana, il cut-off che separa la condizione normale dal Disturbo Neurocognitivo è risultato inferiore rispetto a quello indicato nella proposizione originale del test, (tra 26-25) (1), suggerendo che test sia fortemente influenzato da variabili culturali e dal setting di somministrazione. Un ampio range di punteggi (da 25 a 17), tutti inferiori al cut off originale, sono altresì riportati in numerosi altri studi condotti in Europa, Asia, Sud America per la differenziazione dicotomica tra normale e Disturbo Neurocognitivo (1). Altri studi, inoltre, riconfermando il cut-off 26-25 per distinguere la condizione normale dal Disturbo Neurocognitivo Lieve (9), hanno riportato cut-off 17-16 (4)(13) o 19-18 (9) per differenziare il Disturbo Neurocognitivo Lieve dal Maggiore. Cut-off ≤ 21 e ≤ 17 sono stati indicati, rispettivamente, per la discriminazione tra normale e Disturbo Neurocognitivo Lieve e tra Disturbo Lieve e Disturbo Maggiore con sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo, accuratezza superiori rispetto al MMSE (4). Nella tabella vengono riassunti i cut-off (punteggio totale e punteggi parziali per singoli domini) validati nella popolazione italiana.

MoCA. Cut-off (punteggio totale) nella popolazione Italiana				
Bibliografia		Normale	Disturbo Neurocognitivo Lieve	Disturbo Neurocognitivo Maggiore
Pirrotta et al. (8)		≥ 16	≤ 15	n.d.
Conti et al. (3)		≥ 19.26	≤ 17.36 (19.26/17.36 = borderline)	n.d.
Santangelo et al. (10)		≥ 18.54	≤ 15.5 (18.54/15.5 = borderline)	n.d.
Bosco et al. (1)	MMSE ≥ 23.8	≥ 18	≤ 17	≤ 14
	MMSE ≥ 26	≥ 20	≤ 19	
Pirani et al. (7)		≥ 26	n.d.	n.d.
Santangelo et al. (10)	Domini cognitivi MoCA		Cut-off (punteggi parziali) per Disturbo Neurocognitivo	
	Memoria		n.d.	
	Abilità visuospatiali		≤ 0.76	
	Funzioni esecutive		≤ 0.44	
	Attenzione, concentrazione, memoria di lavoro		≤ 2.42	
	Linguaggio		≤ 3.08	
Orientamento (tempo e spazio)		≤ 5.03		

1. Bosco A, Spano G, Caffò AO, Lopez A, Grattagliano I, Saracino G, Pinto K, Hoogeveen F, Lancioni GE. Italians do it worse. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) optimal cut-off scores for people with probable Alzheimer's disease and with probable cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res.* 2017, 29:1113-1120
2. Bottiroli S, Tassorelli C, Lamonica M, Zucchella C, Cavallini E, Bernini S, Sinforiani E, Pazzi S, Cristiani P, Vecchi T, Tost D, Sandrini G. Smart Aging Platform for Evaluating Cognitive Functions in Aging: A Comparison with the MoCA in a Normal Population. *Front Aging Neurosci.* 2017, 9, 379
3. Conti S, Bonazzi S, Laiacona M, Masina M, Coralli MV. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Italian version: regression based norms and equivalent scores. *Neurol Sci.* 2015, 36, 209-214
4. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013, 27, 37-43
5. Julayanont P, Tangwongchai S, Hemrungronj S, Tunvirachaisakul C, Phanthumchinda K, Hongswat J, Suwichanarakul P, Thanasirorat S, Nasreddine ZS. The Montreal Cognitive Assessment-Basic: A Screening Tool for Mild Cognitive Impairment in Illiterate and Low-Educated Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015, 63, 2550-2554
6. Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L. and Chertkow, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005, 53, 695-699
7. Pirani A, Brodaty H, Martini E, Zaccherini D, Neviani F, Neri M. The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-It): A contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice. *International Psychogeriatrics.* 2010, 22, 82-90
8. Pirrotta F, Timpano F, Bonanno L, Nunnari D, Marino S, Bramanti P, Lanzafame P. Italian Validation of Montreal Cognitive Assessment. *Eur J Psychol Assess.* 2015, 31, 131-137
9. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement.* 2013, 9, 529-537
10. Santangelo G, Siciliano M, Pedone R, Vitale C, Falco F, Bisogno R, Siano P, Barone P, Grossi D, Santangelo F, Trojano L. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. *Neurol Sci.* 2015, 36, 585-591
11. Siciliano M, Chiorri C, Passaniti C, Sant'Elia V, Trojano L, Santangelo G. Comparison of Alternate and Original forms of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): an Italian normative study. *Neurol Sci.* 2019, 40, 691-702
12. Tavares-Júnior JW, de Souza ACC, Alves GS, Bonfadini JC, Siqueira-Neto JI, Braga-Neto P. Cognitive Assessment Tools for Screening Older Adults With Low Levels of Education: A Critical Review. *Front Psychiatry.* 2019, 10, 878
13. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015, 15, 107

12.2. Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) e Mini Mental State Examination (MMSE).

ACE-R prevede 23 prove, di cui 11 (*) comuni con il MMSE: Orientamento*; Registrazione*; Attenzione e concentrazione*; Memoria (richiamo)*; Memoria anterograda; Memoria retrograda; Fluency verbale*; Linguaggio comprensione 1*; Linguaggio comprensione 2*; Linguaggio scrittura*; Linguaggio ripetizione 1; Linguaggio ripetizione 2*; Linguaggio denominazione 1* ; Linguaggio denominazione 2; Linguaggio comprensione; Linguaggio lettura; Abilità visuospatiali 1*; Abilità visuospatiali 2; Abilità visuospatiali 3; Abilità percettive 1; Abilità percettive 2; Memoria (richiamo); Memoria (riconoscimento). Vengono indagati 5 domini cognitivi: attenzione e orientamento (punteggio 0-18); memoria (punteggio 0-26); fluency (punteggio 0-14); linguaggio (punteggio 0-26); abilità visuospatiali (0-16). Il punteggio totale varia da 100 (migliore prestazione) a 0 (grave deterioramento cognitivo). Dagli item comuni (*) può essere ricavato il punteggio totale e dei vari domini del MMSE: orientamento temporale; orientamento spaziale; memoria immediata (memoria di fissazione o registrazione); attenzione e calcolo; memoria di richiamo; linguaggio-denominazione; linguaggio-ripetizione; linguaggio-comprensione orale; linguaggio-lettura e comprensione scritta; linguaggio-generazione di frase scritta; copia di disegno (prassia costruttiva).

Il cut-off suggerito per la discriminazione del Disturbo Neurocognitivo Maggiore è risultato variabile tra gli studi condotti in paesi diversi o anche nello stesso paese: ≤ 73 (14)(6) (Inghilterra); ≤ 82 (Inghilterra (10); ≤ 81 (Germania) (1); ≤ 85 (Argentina) (16); nella popolazione giapponese, è stato indicato un punteggio ≤ 88 per la discriminazione tra normale e Disturbo Neurocognitivo Lieve (18).

La sensibilità e la specificità di ACE (96.9% e 77.4%) e di ACE-R (95.7% e 87.5%) nell'identificazione della Demenza (7)(4) e dello MCI (17) sono risultate superiori a quelle del MMSE. La versione ACE-III ha mostrato migliori capacità di individuazione del Disturbo Neurocognitivo Lieve (2).

Sia ACE-III (12) che ACE-R (13)(11)(15)(9) sono stati validati nella popolazione italiana, ma ACE-R è stato maggiormente usato, con validazione anche dei cut-off parziali relativi ai singoli domini cognitivi (15); tuttavia, non sono stati determinati i cut-off di discriminazione tra Disturbo Neurocognitivo Lieve e Maggiore nella popolazione italiana. I cut-off per la sola separazione dicotomica tra la condizione normale e

Disturbo Neurocognitivo nella popolazione italiana sono risultati inferiori a quelli proposti nella versione originale del test (3). In base alla possibilità di ricavare il punteggio MMSE dal punteggio totale ACE-R, è stato indicato che impiegando MMS = 24 per discriminare Demenza da non-Demenza, un punteggio ACE-R = 67.9 possa essere considerato equivalente per tale discriminazione (8). Nella tabella vengono riportati i cut-off validati nella popolazione italiana.

ACE-R. Cut-off (punteggio totale) nella popolazione Italiana				
Bibliografia	Normale	Disturbo Neurocognitivo Lieve	Disturbo Neurocognitivo Maggiore	
Siciliano (15)	≥ 88.9	≤ 71.78 (71.79/88.89 = borderline)	n.d.	Ampio range <89/<60 se lingua non inglese(5); MMSE = 24= ACE-R = 67.9 (8)
Pigliautile (11)	≥ 84.94	≤ 66.92 (66.93/ 84.93 = borderline)	n.d.	
Pigliautile (13)			≤ 79 per età < 75 anni	
			≤ 60 per età ≥ 75 anni	

Vengono altresì riportati i cut-off per singoli domini cognitivi ACE-R tra Cognitivamente Normale/ Disturbo Neurocognitivo Lieve nella popolazione italiana (15).

Domini cognitivi misurati da ACE-R	Cut-off (punteggi parziali nella popolazione Italiana) (15)
Attenzione ed orientamento	≤ 14.73
Memoria	≤ 14.47
Fluenza verbale	≤ 6.01
Linguaggio	≤ 18.83
Abilità visuospatiali	≤ 10.73

- Alexopoulos P, Ebert A, Richter-Schmidinger T, Schöll E, Natale B, Aguilar CA, Gourzis P, Weih M, Pernecky R, Diehl-Schmid J, Kneib T, Förstl H, Kurz A, Danek A, Kornhuber J. Validation of the German revised Addenbrooke's cognitive examination for detecting mild cognitive impairment, mild dementia in alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010, 29, 448-456
- Beishon LC, Batterham AP, Quinn TJ, Nelson CP, Panerai RB, Robinson T, Haunton VJ. Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III) and mini-ACE for the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019, 12, CD013282
- Crawford S, Whitnall L, Robertson J, Evans JJ. A systematic review of the accuracy and clinical utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised in the diagnosis of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012, 27, 659-669
- Crawford S, Whitnall L, Robertson J, Evans JJ. A systematic review of the accuracy and clinical utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised in the diagnosis of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012, 27, 659-669
- Habib N, Stott J. Systematic review of the diagnostic accuracy of the non-English versions of Addenbrooke's cognitive examination - revised and III. *Aging Ment Health*. 2019, 23, 297-304
- Hancock P, Larner AJ. Test Your Memory test: diagnostic utility in a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011, 26, 976-980
- Larner AJ, Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. *Int Psychogeriatr*. 2014, 26, 555-563
- Law E, Connelly PJ, Randall E, McNeill C, Does the Addenbrooke's Cognitive Examination-revised add to the Mini-Mental State Examination in established Alzheimer disease? Results from a national dementia research register. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013, 28, 351-355
- M. Pigliautile 1, M. Ricci 1 2 3, S. Ercolani 1, R. Radicchi1, F. Mangialasche 1, R. Monastero4, M.F. Croce1, S. Federici5, E. Mioshi6, P. Mecocci1 Validation study of the Italian Addenbrooke's Cognitive Examination Revised in a young-old and old-old population. *Giornale di Gerontologia*, 2012, 60, 134-141
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R. and Hodges, J.R. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006, 21, 1078-108
- Pigliautile M, Chiesi F, Rossetti S, Conestabile Della Staffa M, Ricci M, Federici S, Chiloiro D, Primi C, Mecocci P. Normative data for the ACE-R in an Italian population sample. *Neurol Sci*. 2015, 36, 2185-2190

12. Pigliautile M, Chiesi F, Stablum F, Rossetti S, Primi C, Chiloiro D, Federici S, Mecocci P. Italian version and normative data of Addenbrooke's Cognitive Examination III. *Int Psychogeriatr*. 2019, 31, 241-249
13. Pigliautile M, Ricci M, Mioshi E, Ercolani S, Mangialasche F, Monastero R, Croce MF, Federici S, Mecocci P. Validation study of the Italian Addenbrooke's Cognitive Examination Revised in a young-old and old-old population. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011, 32, 301-307
14. Sheehan B. Assessment scales in dementia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012, 5, 349-358
15. Siciliano M, Raimo S, Tufano D, Basile G, Grossi D, Santangelo F, Trojano L, Santangelo G. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) and its sub-scores: normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci*. 2016, 37, 385-392
16. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bonifacio A, Raimondi C, Manes F. Validation of the Spanish Version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Neurologia*. 2011, 26, 351-356
17. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015, 175, 1450-1458
18. Yoshida H, Terada S, Honda H, Kishimoto Y, Takeda N, Oshima E, Hirayama K, Yokota O, Uchitomi Y. Validation of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) for detecting mild cognitive impairment and dementia in a Japanese population. *Int Psychogeriatr*. 2012, 24, 28-37

12.3. General Practitioner assessment of Cognition (GPCOG). GPCOG è stato specificamente sviluppato per lo screening della Demenza in Medicina Generale (sensibilità 85 % e specificità 86 %) (4). GPCOG ha due sezioni, una con valutazione diretta del paziente (Parte A; punteggio massimo = 9) ed una con intervista strutturata alla persona di riferimento (Parte B; punteggio massimo = 6). Un punteggio = 9 nella parte A del test, da solo, indica una condizione cognitivamente normale, senza necessità di procedere alla somministrazione della parte B alla persona di riferimento. Con punteggio della parte A compreso tra 8 e-5, è necessaria la somministrazione della parte B alla persona di riferimento, il cui punteggio tra 6 e 4 indica un probabile Disturbo Neurocognitivo Lieve da rivalutare dopo 6 mesi per conferma (5), mentre il punteggio tra 3 e 0 indica una Demenza di grado lieve (5). Un punteggio tra 4 e 0 nella parte A indica la presenza di Demenza, senza necessità di somministrazione della parte B alla persona di riferimento. Il metodo di classificazione con algoritmo dei due punteggi delle parti A e B è da preferire rispetto al punteggio totale delle due parti, comunque somministrate in sequenza (3). L'acquisizione di due ordini di punteggi, uno derivato da una rapida quantificazione cognitiva diretta da parte dell'esaminatore ed uno derivato dalle valutazioni della persona di riferimento, può rappresentare un vantaggio rispetto ad altri sistemi di screening del Disturbo Neurocognitivo, poiché con un unico test si possono ottenere, a reciproca conferma, due diversi tipi di valutazioni previste nei criteri diagnostici A1 del Disturbo Neurocognitivo in accordo al DSM-5 (1).

La qualificazione del pattern con punteggio parte A = 8-5 combinato con punteggio parte B = 4-6, considerato "cognitivamente normale a rischio di compromissione cognitiva" nella versione originale del test (3)(4), è stata rivista, indicando in questo pattern l'inclusione del Disturbo Neurocognitivo Lieve (7). GPCOG è stato validato nella popolazione italiana (GPCOG-it) (6). GPCOG ha dimostrato maggiore sensibilità rispetto a MMSE per la discriminazione della Demenza in un ampio studio di popolazione (2). Nella popolazione italiana, applicando l'algoritmo ed i cut-off previsti, GPCOG è risultato equivalente al MMSE per identificare la Demenza secondo i criteri DSM-4 e con punteggio ≥ 0.5 nella scala di gravità CDR, con sensibilità 82% e specificità 92% (6).

GPCOG-it (cut-off delle Sezioni A e B)				
GPCOG-it Pirani (6)	Normale	Normale borderline da rivalutare	Disturbo Neurocognitivo	
			Lieve	Maggiore
Sezione A "stato cognitivo del soggetto"	9/9	8-5/9	8-5/9	< 5
Sezione B "persona di riferimento"	Non necessaria	4-6/6	$\leq 3/6$	Non necessaria
Punteggio totale delle Sezioni A+B	≥ 10.56		10.55-8.16	< 8.16

Per la discriminazione tra condizione cognitivamente normale e Disturbo Neurocognitivo Maggiore, è stato impiegato anche il punteggio totale del test (range tra 15 e 0), ottenuto sommando i punteggi delle Parti A e B eseguite in sequenza ed il cut off ≤ 10 (4); l'incremento dei tempi di somministrazione del test in

ambidue le sue parti non comporta un significativo miglioramento delle capacità classificatorie rispetto all'algoritmo di somministrazione in due fasi, ma ha il vantaggio di sintetizzare in un unico punteggio il risultato del test.

1. American Psychiatric Association DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Brodaty H, Connors MH, Loy C, Teixeira-Pinto A, Stocks N, Gunn J, Mate KE, Pond CD. Screening for Dementia in Primary Care: A Comparison of the GPCOG and the MMSE. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016, 42, 323-330
3. Brodaty H, Kemp NM, Low LF. Characteristics of the GPCOG, a screening tool for cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004, 19, 870-874
4. Brodaty H, Pond D, Kemp NM, Luscombe G, Harding L, Berman K, Huppert FA. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc*. 2002, 50, 530-534
5. Guaita A, Trabucchi M. Gli approfondimenti di NNA. Le demenze. La cura e le cure. Maggioli Editore, Santarcangelo di Romagna (RN), 2016
6. Pirani A, Brodaty H, Martini E, Zaccherini D, Neviani F, Neri M. The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-It): A contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice. *International Psychogeriatrics*. 2010, 22, 82-90
7. Xu F, Ma JJ, Sun F, Lee J, Coon DW, Xiao Q, Huang Y, Zhang L, Liang ZH. The Efficacy of General Practitioner Assessment of Cognition in Chinese Elders Aged 80 and Older. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2019, 34, 523-529

12.4. Clinical Dementia Rating (CDR). La scala CDR (2)(4)(8) una fusione di valutazioni espresse dalla persona di riferimento in 6 domini (memoria, orientamento, giudizio o soluzione di problemi, vita di comunità, attività domestiche ed hobbies, cura personale) e delle valutazioni espresse dall'esaminatore in 3 di questi 6 domini (memoria, orientamento, giudizio o soluzione di problemi). Le valutazioni vengono raccolte secondo parametri strutturati. CDR è stata anche adattata per l'utilizzazione in soggetti privi di una persona di riferimento informata (10). CDR è stata usata estesamente nella popolazione italiana (7).

I punteggi hanno le seguenti corrispondenze: 0 = Cognitivamente Normale; 0.5 = compromissione cognitiva lieve, che include lo MCI ma può comprendere anche un Disturbo Neurocognitivo Maggiore in fase iniziale; 1 = Demenza Lieve; 2 = Demenza Moderata; 3 = Demenza Grave; la scala ha un'estensione dedicata alla Demenza molto grave, con punteggi 4 o 5 relativi, rispettivamente, a una Demenza denominata "Profonda" o "Terminale" (2). L'estensione con i punteggi 4 e 5 non è stata validata in Italia.

Tra i 6 domini della scala, 3 riguardano l'indipendenza nelle attività quotidiane (vita di comunità, attività domestiche ed hobbies, cura personale), mentre 3 valutano funzioni cognitive (memoria, orientamento, giudizio o soluzione di problemi) (1); il peso non equivalente assegnabile ai vari parametri determina una maggiore influenza della compromissione della memoria sul punteggio totale. Per tali caratteristiche e per la fusione di valutazioni indirette da parte della persona di riferimento con valutazioni dirette dell'esaminatore, la CDR ha un indice di accordo modesto con misure cognitive (es.: MMSE) modesto ed ancora inferiore con le valutazioni della sola persona di riferimento (es.: ADL/IADL) (5).

La valutazione qualitativa delle capacità cognitive e funzionali del soggetto da parte della persona di riferimento per l'attribuzione del punteggio CDR è risultata accurata nella Demenza grado Lieve, Moderato e Grave (6), ma meno accurata nello MCI (3): con punteggio 0.5 la grande maggioranza dei soggetti con diagnosi clinica di MCI viene inclusa, ma il 50% dei soggetti presenta una diagnosi clinica di Demenza (11). La scala CDR, riassumendo valutazioni miste (della persona di riferimento e dell'esaminatore),

Pur essendo stata proposta come strumento di supporto alla diagnosi di Demenza (9), la CDR totale è uno strumento riconosciuto soprattutto per la valutazione delle variazioni longitudinali di punteggio, finalizzate ad una rappresentazione omogenea dell'evoluzione del Disturbo Neurocognitivo in tutto il suo possibile spettro di gravità. L'uso diagnostico della CDR è limitato in particolar modo per l'attribuzione del punteggio 0.5, che non distingue il Disturbo Neurocognitivo Lieve dal Disturbo Neurocognitivo Maggiore in fase iniziale (1)(11): con punteggio 0.5, la grande maggioranza dei soggetti con diagnosi clinica di MCI viene inclusa, ma il 50% dei soggetti presenta una diagnosi clinica di Demenza (11). La vastissima letteratura concernente l'impiego di della scala CDR ne rende necessaria l'adozione sia per consentire valutazioni comparative tra gli studi sia per valutare longitudinalmente la progressione della Demenza.

1. Chang YL, Bondi MW, McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Salmon DP, Galasko D, Hagler DJ Jr, Dale AM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Global clinical dementia rating of 0.5 in MCI masks variability related to level of function. *Neurology*. 2011, 76, 652-659
2. Dooneief G, Marder K, Tang MX, Stern Y. The Clinical Dementia Rating scale: community-based validation of "profound" and "terminal" stages. *Neurology*. 1996, 46, 1746-1749

3. Hackett K, Mis R, Drabick DAG, Giovannetti T. Informant Reporting in Mild Cognitive Impairment: Sources of Discrepancy on the Functional Activities Questionnaire. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020, 26, 503-514
4. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982, 140, 566-572
5. Juva K, Sulkava R, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Valvanne J, Tilvis R. Staging the severity of dementia: comparison of clinical (CDR, DSM-III-R), functional (ADL, IADL) and cognitive (MMSE) scales. *Acta Neurol Scand.* 1994, 90, 293-298
6. Loewenstein DA, Argüelles S, Bravo M, Freeman RQ, Argüelles T, Acevedo A, Eisdorfer C. Caregivers' judgments of the functional abilities of the Alzheimer's disease patient: a comparison of proxy reports and objective measures. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2001, 56, P78-84
7. Lucca U, Tettamanti M, Quadri P. The Italian version of Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease (CERAD). *Alzheimer's and Dementia.* 2008, 4, 310
8. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993, Nov, 43, 2412-1414
9. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr.* 1997, 9 Suppl 1, 173-176
10. Nyunt MS, Chong MS, Lim WS, Lee TS, Yap P, Ng TP. Reliability and Validity of the Clinical Dementia Rating for Community-Living Elderly Subjects without an Informant. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013, 3, 407-416
11. Wada-Isoe K, Kikuchi T, Umeda-Kameyama Y, Mori T, Akishita M, Nakamura Y; ABC Dementia Scale Research Group. Global Clinical Dementia Rating Score of 0.5 May Not Be an Accurate Criterion to Identify Individuals with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis Rep.* 2019, 3, 233-239

12.5. Dementia Severity Rating Scale (DSRS). La Scala Dementia Severity Rating Scale (DSRS) (1) è basata su un Questionario con 11 parametri rivolto alla persona di riferimento; sono previsti un punteggio totale tra 0 e 54 (0 = normale; 54 = massima gravità) e punteggi parziali relativi ai singoli parametri esaminati.

Con cut-off = 15/16, DSRS ha sensibilità 83% e specificità 84% per differenziare il Disturbo Neurocognitivo Lieve dal Disturbo Neurocognitivo Maggiore in fase iniziale (3). Nei vari studi vi sono tuttavia differenze circa i cut-off da impiegare per la distinzione di (a) soggetti Cognitivamente Normali da MCI (1/2 (4) oppure 4/5 (1)), (b) MCI da Demenza (10/11 (4) oppure 14/15 (1)(2)); il cut-off 22/23 è stato proposto per la discriminazione tra Demenza Lieve e Moderata (1). Adottando discriminazioni dicotomiche, il cut-off 3/4 separa i soggetti Cognitivamente Normali dal Disturbo Neurocognitivo Maggiore con sensibilità 99% e specificità 98%, il cut-off 2/3 separa i soggetti Cognitivamente Normali dal Disturbo Neurocognitivo Lieve con sensibilità 89% e specificità 93% ed il cut-off 10/11 separa il Disturbo Neurocognitivo Lieve dal Disturbo Neurocognitivo Maggiore con sensibilità 74% e specificità 78% (4). La DSRS rappresenta uno strumento utile per integrare o sostituire CDR nel range di punteggio 0-1 (2)(3).

DSRS ha una buona correlazione con CDR gradi 0-3 (1), con MOCA (4) e con Functional Activities Questionnaire (FAQ) nei soggetti normali e con Disturbo Neurocognitivo Lieve e Maggiore.

1. Clark CM, Ewbank DC. Performance of the dementia severity rating scale: a caregiver questionnaire for rating severity in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1996, 10, 31-39
2. McCulloch K, Collins RL, Maestas KL, LeMaire AW, Pacheco V. Validation and diagnostic utility of the dementia rating scale in a mixed dementia population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014, 28, 168-174
3. Mitchell JC, Dick MB, Wood AE, Tapp AM, Ziegler R. The utility of the Dementia Severity Rating Scale in differentiating mild cognitive impairment and Alzheimer disease from controls. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2015, 29, 222-228
4. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement.* 2013, 9, 529-537

12.6. Activity Daily Living (ADL) e Instrumental Activity Daily Living (IADL). Le Scale delle attività di vita quotidiana (ADL) (17)(18)(19) e delle attività strumentali di vita quotidiana (IADL)(20) sono tra gli strumenti più diffusi per la valutazione dell'indipendenza nelle attività quotidiane del soggetto in esame da parte della persona di riferimento. Le scale ADL e IADL sono state ampiamente impiegate anche nella popolazione italiana (12) per lo screening e la stadiazione del Disturbo Neurocognitivo (progetto Cronos con circa 500 UVA; successivi CDCD (3)(4); progetto ILSA (11); PDTA regionali per le Demenze).

Il requisito della conservazione dell'indipendenza nelle attività quotidiane, sia di base che strumentali, è determinante per la diagnosi differenziale tra Disturbo Neurocognitivo Lieve, Disturbo Neurocognitivo Maggiore (2); tale criterio è stato considerato distintivo anche per la differenziazione tra Demenza, MCI (22)(26) e CIND (28)(30) La conservazione dell'indipendenza definisce il Disturbo Neurocognitivo Lieve, mentre la perdita dell'indipendenza caratterizza il Disturbo Neurocognitivo Maggiore;

la mancata compromissione dell'indipendenza nelle attività quotidiane, accompagnata a compromissione cognitiva eccedente i livelli previsti per il Disturbo Neurocognitivo Lieve caratterizza il CIND.

Il declino dell'indipendenza nelle attività quotidiane riassume l'effettivo prodotto del declino cognitivo; esso, tuttavia, più che dalla compromissione selettiva di uno o più domini cognitivi rilevata con test dedicati, corrisponde alla compromissione dell'integrazione tra i diversi domini cognitivi (14)(21)(29): pertanto, la relazione tra la quantificazione della compromissione di domini cognitivi rilevabile ai test e la stadiazione del declino funzionale nelle attività quotidiane è complessa. La compromissione di attività quotidiane può precedere l'alterazione di singoli domini indagati con specifici strumenti (14)(23); nel range della compromissione cognitiva lieve, l'associazione tra anomalie di misure cognitive e risultati funzionali di scale che misurano l'indipendenza nelle attività quotidiana è bassa (31)(32).

Molti strumenti sono stati proposti per la misurazione dell'indipendenza nelle attività quotidiane (6) (10), considerato che dalla loro sensibilità e specificità dipende un parametro conclusivo per la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore. Numerosi elementi indicano una sensibilità non ottimale delle scale ADL e IADL (17)(18)(19)(20)(27): nella IADL non vengono incluse attività strumentali "avanzate" (9) ed in ambedue le scale mancano la registrazione delle difficoltà incontrate nel corso dell'espletamento di una funzione (35) od i cambiamenti funzionali che ne precedono la perdita (13). La sensibilità della scala IADL è bassa (16) e alterazioni di funzioni quotidiane strumentali (shopping; assunzione dei farmaci, uso del denaro) sono state rilevate in condizioni cliniche classificate come Disturbo Neurocognitivo Lieve in alcuni (21)(24), anche se non in tutti (5)(15), gli studi (16). D'altra parte, l'eterogeneità dei soggetti con diagnosi MCI può essere elevata, in particolare per tipo di domini cognitivi coinvolti (33) e per la durata del MCI (1). Soggetti con MCI che hanno evidenziato una iniziale compromissione di IADL hanno maggiore probabilità di evolvere in Demenza (25)(34).

Nello Studio Pilota verrà privilegiato il criterio discriminante dell'assenza di compromissione dell'indipendenza nelle attività quotidiane per la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Lieve (22)(26) e CIND (28)(30) rispetto al Disturbo Neurocognitivo Maggiore.

Una ridefinizione standardizzata della compromissione delle funzioni misurate da ADL e IADL è stata proposta, validando la terminologia ed i punteggi stabiliti della International Classification of Human Functioning Disability and Health (ICF) (7), ma il suo impiego è ancora limitato. Strumenti specifici per la misurazione dell'indipendenza nella vita quotidiana, in particolare da applicarsi nel setting della Medicina Generale, costituiscono in atto un importante oggetto di armonizzazione ed innovazione (8).

1. Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, Walter S, Trojanowski JQ, Shaw LM, Beckett LA, Jack CR Jr, Jagust W, Toga AW, Saykin AJ, Morris JC, Green RC, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimers Dement.* 2010, 6, 39-46
2. American Psychiatric Association DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
3. Bianchetti A, Ferrara N, Padovani A, Scarpini E, Trabucchi M, Maggi S. Timely Detection of Mild Cognitive Impairment in Italy: An Expert Opinion. *J Alzheimers Dis.* 2019, 68, 1401-1414
4. Bianchi G, Gasparini M, Caffari B, Sorrentino GC, Bianchi C, Bruno G, Maggini M, Raschetti R, Vanacore N. L'uso degli strumenti neuropsicologici nell'ambito del Progetto Cronos [Use of neuropsychological tests in the Cronos Project]. *Ann Ist Super Sanita.* 2005, 41, 69-74
5. Burton CL, Strauss E, Bunce D, Hunter MA, Hultsch DF. Functional abilities in older adults with mild cognitive impairment. *Gerontology.* 2009, 55, 570-581
6. Chaves MLF, Godinho CC, Porto CS, Mansur L, Carthery-Goulart MT, Yassuda MS, Beato R; Group Recommendations in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia of the Brazilian Academy of Neurology. Cognitive, functional and behavioral assessment: Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol.* 2011, 5, 153-166
7. Cornelis E, Gorus E, Beyer I, Bautmans I, De Vriendt P. Early diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia through basic and instrumental activities of daily living: Development of a new evaluation tool. *PLoS Med.* 2017, 14, e1002250
8. Costa A, Bak T, Caffarra P, Caltagirone C, Ceccaldi M, Collette F, Crutch S, Della Sala S, Démonet JF, Dubois B, Duzel E, Nestor P, Papageorgiou SG, Salmon E, Sikkes S, Tiraboschi P, van der Flier WM, Visser PJ, Cappa SF. The need for harmonisation and innovation of neuropsychological assessment in neurodegenerative dementias in Europe: consensus document of the Joint Program for Neurodegenerative Diseases Working Group. *Alzheimers Res Ther.* 2017, 9, 27
9. De Vriendt P, Mets T, Petrovic M, Gorus E. Discriminative power of the advanced activities of daily living (a-ADL) tool in the diagnosis of mild cognitive impairment in an older population. *Int Psychogeriatr.* 2015, 27, 1419-1427
10. Desai AK, Grossberg GT, Sheth DN. Activities of daily living in patients with dementia: clinical relevance, methods of assessment and effects of treatment. *CNS Drugs.* 2004, 18, 853-875

11. Di Carlo A, Baldereschi M, Lamassa M, Bovis F, Inzitari M, Solfrizzi V, Panza F, Galluzzo L, Scafato E, Inzitari D; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Daily Function as Predictor of Dementia in Cognitive Impairment, No Dementia (CIND) and Mild Cognitive Impairment (MCI): An 8-Year Follow-Up in the ILSA Study. *J Alzheimers Dis.* 2016, 53, 505-515
12. Di Pucchio A, Vanacore N, Marzolini F, Lacorte E, Di Fiandra T; I-DemObs Group, Gasparini M. Use of neuropsychological tests for the diagnosis of dementia: a survey of Italian memory clinics. *BMJ Open.* 2018, 8, e017847
13. Fieo RA, Austin EJ, Starr JM, Deary IJ. Calibrating ADL-IADL scales to improve measurement accuracy and to extend the disability construct into the preclinical range: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2011, 11, 42
14. Fuentes M, Klostermann A, Kleineidam L, Bauer C, Schuchhardt J, Maier W, Jessen F, Frölich L, Wiltfang J, Kornhuber J, Klöppel S, Schietering V, Teipel SJ, Wagner M, Peters O. Identification of a Cascade of Changes in Activities of Daily Living Preceding Short-Term Clinical Deterioration in Mild Alzheimer's Disease Dementia via Lead-Lag Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2020, 76, 1005-1015
15. Jefferson AL, Byerly LK, Vanderhill S, Lambe S, Wong S, Ozonoff A, Karlawish JH. Characterization of activities of daily living in individuals with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008, 16, 375-383
16. Jekel K, Damian M, Wattmo C, Hausner L, Bullock R, Connelly PJ, Dubois B, Eriksdotter M, Ewers M, Graessel E, Kramerberger MG, Law E, Mecocci P, Molinuevo JL, Nygård L, Olde-Rikkert MG, Orgogozo JM, Pasquier F, Peres K, Salmon E, Sikkes SA, Sobow T, Spiegel R, Tsolaki M, Winblad B, Frölich L. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimers Res Ther.* 2015, 7, 17
17. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist.* 1970, 10, 20-30
18. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. *JAMA.* 1963, 185, 914-919
19. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc.* 1983, 31, 721-727
20. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969, 9, 179-186
21. Mariani E, Monastero R, Ercolani S, Rinaldi P, Mangialasche F, Costanzi E, Vitale DF, Senin U, Mecocci P; ReGAL Study Group. Influence of comorbidity and cognitive status on instrumental activities of daily living in amnesic mild cognitive impairment: results from the ReGAL project. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008, 23, 523-530
22. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia 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.* 2011, 7, 263-269
23. Nowrangi MA, Rosenberg PB, Leoutsakos JS. Subtle changes in daily functioning predict conversion from normal to mild cognitive impairment or dementia: an analysis of the NACC database. *Int Psychogeriatr.* 2016, 28, 2009-2018
24. Pedrosa H, De Sa A, Guerreiro M, Maroco J, Simoes MR, Galasko D, de Mendonca A. Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people--the ADCS/MCI/ADL scale. *J Nutr Health Aging.* 2010, 14, 703-709
25. Peres K, Chrysostome V, Fabrigoule C, Orgogozo JM, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology.* 2006, 67, 461-466
26. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001, 58, 1985-1992
27. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol.* 1982, 37, 323-329
28. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdele JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 2008, 148, 427-434
29. Reppermund S, Sachdev PS, Crawford J, Kochan NA, Slavin MJ, Kang K, Trollor JN, Draper B, Brodaty H. The relationship of neuropsychological function to instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011, 26, 843-852
30. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* 2013, 29, 753-772
31. Royall DR, Lauterbach EC, Kaufer D, Malloy P, Coburn KL, Black KJ; Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007, 19, 249-265
32. Royall DR, Palmer R, Chiodo LK, Polk MJ. Normal rates of cognitive change in successful aging: the freedom house study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005, 11, 899-909
33. Tam CW, Lam LC, Chiu HF, Lui VW. Characteristic profiles of instrumental activities of daily living in Chinese older persons with mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2007, 22, 211-217
34. Triebel KL, Martin R, Griffith HR, Marceaux J, Okonkwo OC, Harrell L, Clark D, Brockington J, Bartolucci A, Marson DC. Declining financial capacity in mild cognitive impairment: A 1-year longitudinal study. *Neurology.* 2009, 73, 928-934
35. Wadley VG, Okonkwo O, Crowe M, Ross-Meadows LA. Mild cognitive impairment and everyday function: evidence of reduced speed in performing instrumental activities of daily living. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008, 16, 416-424.

12.7. Functional Activities Questionnaire (FAQ). Il Questionario delle Attività Funzionali (FAQ) (6), somministrato a persona di riferimento, misura 10 attività strumentali della vita quotidiana con un punteggio globale da 0 (funzionalità conservata) a 30 (funzionalità del tutto compromessa). Quattro dei 10 item di FAQ (uso del denaro, acquisti, preparazione dei pasti, uso di mezzi di trasporto) sono comuni alla scala IADL. Il cut-off = 9/10, dipendente da 3 punti in almeno 3 items (8), indica la presenza di declino nelle attività funzionali con sensibilità e specificità > 80%. FAQ, non è validato nella popolazione italiana. Non sono emerse influenze di etnie diverse su I risultati di FAQ non sono influenzati dalla differenza di etnia della popolazione indagata, ma correlano con età, grado di depressione e basso livello di istruzione (7). In uno studio prospettico con 7.625 partecipanti, un punteggio nella fascia alta dell'intervallo normale (5-9) è risultato predittivo per lo sviluppo di Disturbo Neurocognitivo Lieve o Maggiore (5). Il punteggio ≥ 6 è stato considerato indice di una compromissione cognitiva (4)(9) con la compromissione dell'autonomia in almeno una funzione quotidiana. In uno studio condotto con 219 soggetti normali, 299 con Disturbo Neurocognitivo Lieve e 100 con Disturbo Neurocognitivo Maggiore, il 34% dei soggetti con Disturbo Neurocognitivo Lieve non è stato differenziato dal Maggiore utilizzando un cut-off MOCA = ≤ 23 , ma appena 1.7% dei soggetti con Disturbo Neurocognitivo Lieve ha mostrato FAQ > 9 (8). FAQ con cut-off > 9 può essere usato per distinguere il Disturbo Neurocognitivo Maggiore dal Lieve quando il punteggio MOCA ricade nell'intervallo di cut-off del Disturbo Neurocognitivo Lieve (8). La compromissione specifica di alcune funzioni mnestiche ed esecutive è indice di conversione da condizione cognitiva normale a Disturbo Neurocognitivo Lieve (1)(2). Una compromissione lieve di attività strumentali correlate all'uso del denaro, all'orientamento sulla data, al viaggiare e una compromissione di grado moderato nella preparazione dei pasti sono predittive di conversione di Disturbo Neurocognitivo Lieve in Maggiore (3).

La bassa sensibilità del punteggio IADL per il Disturbo Neurocognitivo Lieve può essere corretto dall'impiego di FAQ in soggetti con IADL = 0. Il punteggio FAQ = 0-5 è considerato normale, il punteggio FAQ = 6-10 suggestivo di Disturbo neurocognitivo Lieve, il punteggio FAQ = ≥ 10 suggestivo di Disturbo Neurocognitivo Maggiore.

1. Marshall GA, Rentz DM, Frey MT, Locascio JJ, Johnson KA, Sperling RA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011, 7, 300-308
2. Marshall GA, Zoller AS, Lorus N, Amariglio RE, Locascio JJ, Johnson KA, Sperling RA, Rentz DM. Functional Activities Questionnaire Items that Best Discriminate and Predict Progression from Clinically Normal to Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2015, 12, 493-502
3. Mis R, Devlin K, Drabick D, Giovannetti T. Heterogeneity of Informant-Reported Functional Performance in Mild Cognitive Impairment: A Latent Profile Analysis of the Functional Activities Questionnaire. *J Alzheimers Dis.* 2019, 68, 1611-1624
4. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, Anghinah R, Charchat-Fichman H, Porto CS, Carthery MT, Hartmann AP, Huang N, Smid J, Lima EP, Takada LT, Takahashi DY. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2004, 18, 241-346
5. Nowrangi MA, Rosenberg PB, Leoutsakos JS. Subtle changes in daily functioning predict conversion from normal to mild cognitive impairment or dementia: an analysis of the NACC database. *Int Psychogeriatr.* 2016, 28, 2009-2018
6. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol.* 1982, 37, 323-329
7. Tappen RM, Rosselli M, Engstrom G. Evaluation of the Functional Activities Questionnaire (FAQ) in cognitive screening across four American ethnic groups. *Clin Neuropsychol.* 2010, 24, 646-661
8. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015, 15, 107
9. Yin L, Ren Y, Wang X, Li Y, Hou T, Liu K, Cong L, Zhang Q, Wang Y, Jiang Z, Du Y. The power of the Functional Activities Questionnaire for screening dementia in rural-dwelling older adults at high-risk of cognitive impairment. *Psychogeriatrics.* 2020, 20, 427-436

12.8. Story-Based Empathy Task (SET). La valutazione della Cognizione Sociale è necessaria poiché tale dominio cognitivo è compreso tra i 6 da esaminare per la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo lieve e Maggiore in accordo al DSM-5 (1). SET è somministrato al soggetto e consiste nella rappresentazione grafica di brevi storie costituite da 3 disegni schematici, per le quali occorre indicare una conclusione appropriata, schematizzata in un altro disegno da scegliere in una rosa di 3. Il test prevede (a) 6 prove per misurare la "attribuzione di intenzioni", (b) 6 prove per misurare la "attribuzione di emozioni" e (c) 6 prove "di controllo" per valutare la capacità di dedurre relazioni appropriate causa-effetto tra eventi fisici (4). Il test è

validato nella popolazione italiana cognitivamente normale (4) ed è stato impiegato per la valutazione della cognizione sociale in pazienti con Malattia del Motoneurone (3) e, tra le demenze solo in pazienti con Demenza Frontotemporale Variante Comportamentale (2). Il punteggio globale massimo normale è pari a 18 (1 punto per ciascuna scelta corretta, per ciascuna delle 6 prove, per ciascuna delle 3 aree). In base ai valori di punteggio medio (\pm SD) pubblicati per i soggetti normali (4) ed in base alla sottrazione di 1SD/2SD/>2SD dalla media possono essere ricavati i seguenti cut-off riportati nella tabella (1)(5)(6).

	Media soggetti normali	SD	Disturbo neurocognitivo Lieve cut-off: valori tra 1-2 SD	Disturbo neurocognitivo Maggiore Cut off: valori >2 SD
SET- totale	15.73	2.30	13.43 – 11.13	<11.13
SET- emozioni	5.22	1.02	4.2 – 3.18	< 3.18
SET- intenzioni	5.36	0.94	4.42 – 3.48	< 3.48
SET- causa-effetto (controllo)	5.14	1.03	4.11 – 3.08	< 3.08

1. American Psychiatric Association DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Caminiti SP, Canessa N, Cerami C, Dodich A, Crespi C, Iannaccone S, Marcone A, Falini A, Cappa SF. Affective mentalizing and brain activity at rest in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neuroimage Clin.* 2015, 9, 484-497
3. Crespi C, Cerami C, Dodich A, Canessa N, Iannaccone S, Corbo M, Lunetta C, Falini A, Cappa SF. Microstructural Correlates of Emotional Attribution Impairment in Non-Demented Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One.* 2016, 11, e0161034
4. Dodich A, Cerami C, Canessa N, Crespi C, Iannaccone S, Marcone A, Realmuto S, Lettieri G, Perani D, Cappa SF. A novel task assessing intention and emotion attribution: Italian standardization and normative data of the Story-based Empathy Task. *Neurol Sci.* 2015, 36, 1907-1912
5. Jak AJ, Bondi MW, Delano-Wood L, Wierenga C, Corey-Bloom J, Salmon DP, Delis DC. Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009, 17, 368-375
6. Schinka JA, Loewenstein DA, Raj A, Schoenberg MR, Banko JL, Potter H, Duara R. Defining mild cognitive impairment: impact of varying decision criteria on neuropsychological diagnostic frequencies and correlates. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010, 18, 684-691

12.9. Valutazione

Per la valutazione dei test verranno usate due modalità:

1) Cut-off di letteratura, che privilegino la specificità rispetto alla sensibilità. Lo Studio Pilota prevede il follow-up ad un anno; sarà pertanto possibile rivalutare le diagnosi in funzione delle eventuali evoluzioni cliniche osservate, validando i cut-off impiegati.

2) Media \pm SD dei punteggi ottenuti nei soggetti **“Normali “controllo”** riportati nella precedente sezione **11.3**. Per i soggetti in esame, i punteggi dei test verranno trasformati in **Z-score** (Z-score = (punteggio ottenuto nel paziente – punteggio medio dei Normali “controllo”): Deviazione Standard dei Normali “controllo”). Lo Z-score esprime il punteggio ottenuto dal paziente in unità espressa dal valore della SD dei soggetti Normali “controllo. In accordo al DSM-5 (1), il punteggio di un test in esame in un soggetto è da considerarsi; (a) normale ricade nell’intervallo della $M \pm SD$ dei soggetti normali (Z-score = ≤ 1); (b) suggestivo di Disturbo Neurocognitivo Lieve se ricade nell’intervallo tra 1SD e 2SD della media dei soggetti normali (Z-score = da 1 a 2; (c) suggestivo di Disturbo Neurocognitivo Maggiore se $> M \pm 2SD$ dei soggetti normali (Z-score = >2). Rispetto all’uso dei cut-off, lo Z-score ha il vantaggio di definire l’entità dello scostamento dai valori normali e consente di normalizzare i punteggi di test diversi con un’unica unità di misura ai fini del confronto reciproco. Per ciascun test, dagli Z-score individuali ottenuti nella popolazione in studio, può essere ricavato lo Z-score $M \pm SD$. Test diversi possono essere valutati nel loro complesso, ottenendo $M \pm SD$ dei loro Z-score, valore che a sua volta può essere convertita in Z-score (3), ottenendo un “Sommaro Globale” delle funzioni cognitive esplorate.

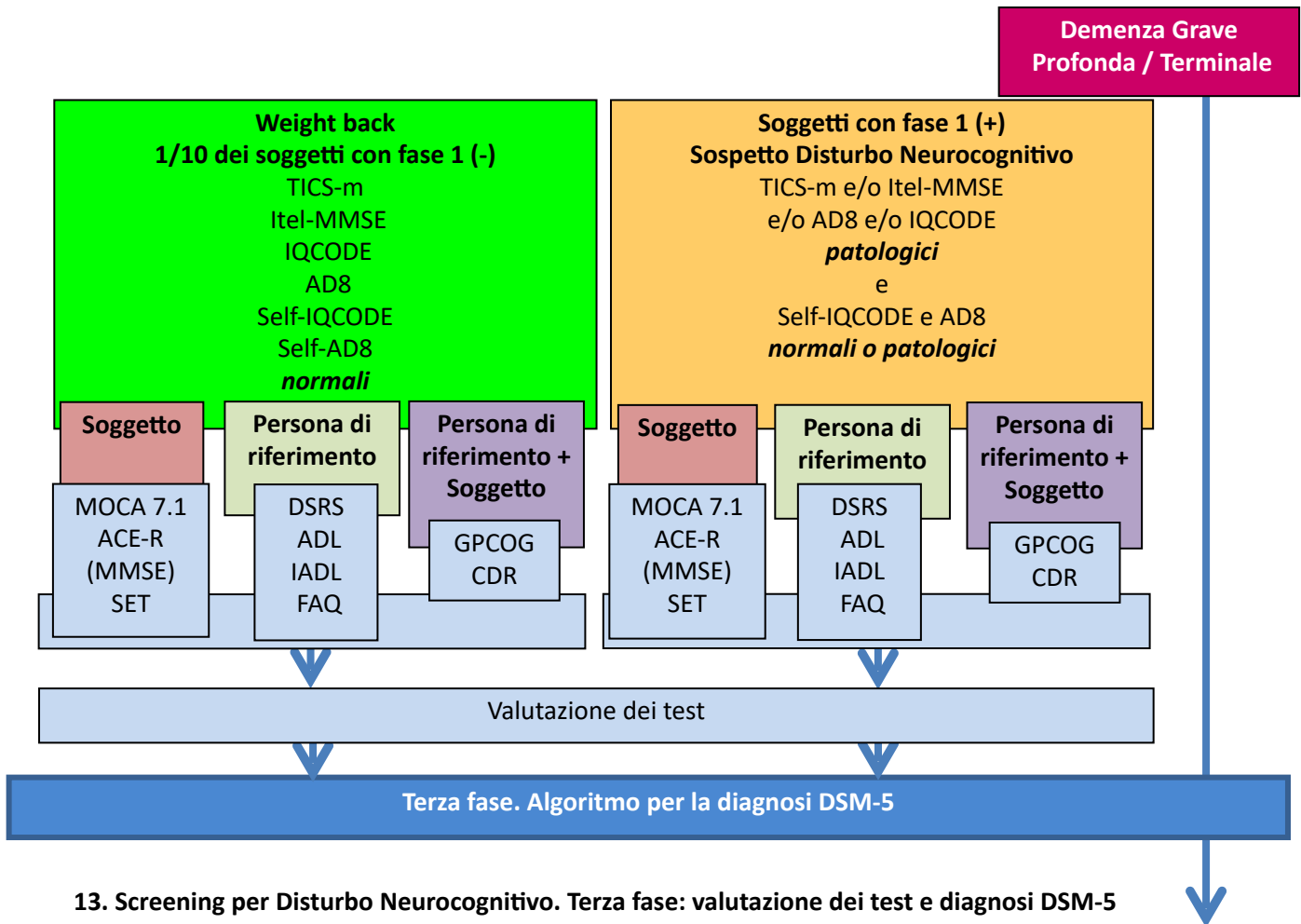
Il valore del “Sommaro Globale” cognitivo ottenuto dalla normalizzazione Z-score è stato impiegato in numerosi studi (2)(4)(5)(6)(7)(8)(9) e può facilitare l’individuazione dell’armonizzazione dei test impiegati.

Verranno considerati normali i seguenti valori:

		MOCA 7.1	ACE- R	MMSE	SET	GPCOG			CDR	DSRS	Funzioni perse		FAQ
						Totale	A	B			ADL	IADL	
Valori Normali		≥ 19	≥ 89	≥ 26	≥ 13	≥ 11	9	Non necessario	0	≤ 5	0	0	≤ 6
Valori pat olog ici	Cut-off	< 18	< 89	< 24	< 13	< 11	8-5	≤ 6	≥ 0.5	> 5	≥ 1	≥ 1	> 6
						< 5	Non necessario						
	Z-score	Da definire, utilizzando M ± SD del Gruppo Normali "controllo"						Da definire, utilizzando M ± SD del Gruppo Normali "controllo"					

1. American Psychiatric Association DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Bergemann TL, Bangirana P, Boivin MJ, Connett JE, Giordani BJ, John CC. Statistical Approaches to Assess the Effects of Disease on Neurocognitive Function Over Time. *J Biom Biostat.* 2012, Suppl 7, 7310
3. Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Rocca WA, Boeve BF, Petersen RC. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2012, 71, 765-775
4. Li LW, Ding D, Wu B, Dong X. Change of Cognitive Function in U.S. Chinese Older Adults: A Population-Based Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017, 72, suppl, 1, S5-S10
5. Malek-Ahmadi M, Chen K, Perez SE, He A, Mufson EJ. Cognitive composite score association with Alzheimer's disease plaque and tangle pathology. *Alzheimers Res Ther.* 2018, 10, 90
6. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Machulda M, Knopman DS, Mielke MM, Roberts RO, Geda YE, Rocca WA, Petersen RC, Jack CR Jr. Association of lifetime intellectual enrichment with cognitive decline in the older population. *JAMA Neurol.* 2014, 71, 1017-1024
7. Walters MJ, Sterling J, Quinn C, Ganzer C, Osorio RS, Andrews RD, Matthews DC, Vallabhajosula S, de Leon MJ, Isaacson RS, Mosconi L. Associations of lifestyle and vascular risk factors with Alzheimer's brain biomarker changes during middle age: a 3-year longitudinal study in the broader New York City area. *BMJ Open.* 2018, 8, e023664
8. Wilson RS, Boyle PA, Yu L, Barnes LL, Sytsma J, Buchman AS, Bennett D, Schneider JA. Temporal course and pathologic basis of unawareness of memory loss in dementia. *Neurology.* 2015, 85, 984-991
9. Zhu W, Wadley VG, Howard VJ, Hutto B, Blair SN, Hooker SP. Objectively Measured Physical Activity and Cognitive Function in Older Adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2017, 49, 47-53

12.10. Sintesi della seconda fase di screening



13. Screening per Disturbo Neurocognitivo. Terza fase: valutazione dei test e diagnosi DSM-5

Lo screening della terza fase è finalizzato a definire in accordo ai criteri del *DSM-5* la diagnosi di “**Disturbo Neurocognitivo Lieve**” e di “**Disturbo Neurocognitivo Maggiore**” (1)(4) o la diagnosi di Disturbo Cognitivo Non-Demenza (CIND) (5)(7) nei soggetti classificati nella prima fase di screening “Sospetto Disturbo neurocognitivo” e nei soggetti Normali “weight back”.

Per l’applicazione dei criteri diagnostici DSM-5, i test impiegati verranno classificati in base alla loro tipologia (autovalutazione da parte del paziente; valutazione da parte della persona di riferimento informata; valutazione da parte dell’esaminatore (medico o neuropsicologo); valutazione dello stato cognitivo mediante test; valutazione dell’indipendenza nella vita quotidiana).

Vengono richiamati i criteri diagnostici DSM-5.

Criteria diagnostici del Disturbo Neurocognitivo Lieve (DSM-5)

A. Evidenza di *moderato declino cognitivo* da un precedente livello di prestazioni in *uno o più domini cognitivi* (memoria e apprendimento, funzione percettivo-motoria, attenzione complessa, funzione esecutiva, linguaggio, cognizione sociale), basata su:

A.1. preoccupazione del soggetto, di una persona informata o del medico che vi sia stato un lieve declino della funzione cognitiva; inoltre,

A.2. riscontro di un modesto deterioramento delle prestazioni cognitive, preferibilmente documentato da test neuropsicologici standardizzati oppure, in mancanza, da un'altra valutazione clinica con determinazione quantificata.

B. I deficit cognitivi *non interferiscono* con l'indipendenza nelle attività quotidiane (p. es., attività strumentali complesse della vita quotidiana, come il pagamento di bollette o la gestione dei farmaci, sono conservate ma richiedono uno sforzo maggiore, strategie compensative o adattamento).

C. I deficit cognitivi non compaiono esclusivamente nel contesto di un Delirium

D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (p. es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare:

- **Senza disturbo comportamentale:** il disturbo cognitivo non è accompagnato da nessun disturbo comportamentale rilevante.
- **Con disturbo comportamentale** (specificare il disturbo): il disturbo cognitivo è accompagnato da un disturbo comportamentale rilevante dal punto di vista clinico (p. es., sintomi psicotici, disturbo dell'umore, agitazione)

Criteria diagnostici del Disturbo Neurocognitivo Maggiore (DSM-5)

A. Evidenza di *rilevante declino cognitivo* da un precedente livello di prestazioni in *uno o più domini cognitivi* (memoria e apprendimento, percettivo-motorio, attenzione complessa, funzione esecutiva, linguaggio, cognizione sociale), basata su:

1. percezione del soggetto, di una persona informata o del medico che si sia verificato un rilevante declino della funzione cognitiva; inoltre,

2. riscontro di un considerevole deterioramento delle prestazioni cognitive, preferibilmente documentato da test neuropsicologici standardizzati oppure, in mancanza, da un'altra valutazione clinica con determinazione quantitativa.

B. I deficit cognitivi *interferiscono* con l'autonomia nelle attività quotidiane (p. es., come minimo, i deficit necessitano di assistenza in caso di attività strumentali complesse della vita quotidiana, come il pagamento di bollette o la gestione dei farmaci).

C. I deficit cognitivi non compaiono esclusivamente nel contesto di un Delirium.

D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (p. es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare:

- **Senza disturbo comportamentale:** il disturbo cognitivo non è accompagnato da nessun disturbo comportamentale rilevante.
- **Con disturbo comportamentale** (specificare il disturbo): il disturbo cognitivo è accompagnato da un disturbo comportamentale rilevante dal punto di vista clinico (p. es., sintomi psicotici, disturbo dell'umore, agitazione, apatia o altri sintomi comportamentali).

Gravità attuale specificata

Disturbo Cognitivo Non-Demenza (Cognitive Impairment Not-Dementia) (CIND)

Significativo declino cognitivo riportato dal soggetto o dalla persona di riferimento

Significativa compromissione cognitiva individuata dal medico

Risultato(i) a test inferiore(i) a > 1.5 Deviazioni Standard dei valori normali

Nessuna compromissione clinicamente importante nelle attività quotidiane rilevata dal Medico o dalla persona di riferimento

Assenza di Demenza

Vengono riassunti i test raggruppati per tipologia in relazione ai criteri di diagnosi del DSM-5 e valori di cut-off da impiegare nella valutazione.

			Classificazione in base ai cut-off di punteggio della letteratura			
Criteria DSM-5	Tipo di Test		Range di punteggio normale patologico di ciascun test	Normale	Disturbo Neurocognitivo lieve	Disturbo Neurocognitivo Maggiore
Criterio A.1 (preoccupazione o percezione del soggetto, della persona informata o del medico)	IQCODE		1-5	1-3.22	≥ 3.22	≥ 3.4
	AD8		0-8	0-1	≥ 2	≥ 5
	TICS-m		50-0	50-32	≤ 31	≤ 27
	Itel-MMSE		22-0	22	≤ 21	n. d.
	DSRS		0-54	0-4	≥ 5	≥ 15
	GPCOG	A	9-0	9	8-5	< 5
		B	6-0	6	5-4	≤ 3
GPCOG totale		15-0	15-10.5	≤ 10.4	≤ 8.16	
	CDR totale		0-5	0	0-0.5	≥ 1
Criterio A2. (riscontro dell'entità del declino cognitivo con test neuropsicologici standardizzati)	MOCA 7.1		30-0	30-20	≤ 19	≤ 14
	ACE-R		100-0	100-90	≤ 89	≤ 79
	MMSE		30-0	30-27	≤ 26	≤ 24
	SET		18-0	18-13	≤ 13	≤ 11
Criterio B. (interferenza dei deficit cognitivi con l'indipendenza nelle attività quotidiane)	FAQ		0-30	0-5	≥ 6	≥ 10
	IADL (funzioni perse)		0-8	0	0	>1
	ADL (funzioni perse)		0-8	0	0	≥ 1
Gravità	CDR totale		0-5	0	0-0.5	≥ 1
	DSRS		0-54	0-4	≥ 5	≥ 15

I test raggruppati per tipologia verranno impiegati secondo un algoritmo predefinito commisurato al setting di Medicina Generale. Algoritmi con procedure operative standardizzate per l'applicazione dei criteri diagnostici del Disturbo Neurocognitivo in accordo al DSM-5 (3)(8) e di Demenza in accordo al DSM-4 e DSM-3 (2)(6)(9) sono stati elaborati.

1. American Psychiatric Association DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013
2. Duara R, Loewenstein DA, Greig M, Acevedo A, Potter E, Appel J, Raj A, Schinka J, Schofield E, Barker W, Wu Y, Potter H. Reliability and validity of an algorithm for the diagnosis of normal cognition, mild cognitive impairment, and dementia: implications for multicenter research studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010, 18, 363-370
3. Eramudugolla R, Mortby ME, Sachdev P, Meslin C, Kumar R, Anstey KJ. Evaluation of a research diagnostic algorithm for DSM-5 neurocognitive disorders in a population-based cohort of older adults. *Alzheimers Res Ther*. 2017, 9, 15
4. Ganguli M. Can the DSM-5 framework enhance the diagnosis of MCI? *Neurology*. 2013, 81, 2045-2050
5. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdle JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 18;148(6):427-34. doi: 10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2009, 151,291-292
6. Prince MJ, de Rodriguez JL, Noriega L, Lopez A, Acosta D, Albanese E, Arizaga R, Copeland JR, Dewey M, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, Krishnamoorthy ES, McKeigue P, Sousa R, Stewart RJ, Salas A, Sosa AL, Uwakwa R; 10/66 Dementia research group. The 10/66 Dementia Research Group's fully operationalised DSM-IV dementia

- computerized diagnostic algorithm, compared with the 10/66 dementia algorithm and a clinician diagnosis: a population validation study. *BMC Public Health*. 2008, 8, 219
7. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013, 29, 753-772
 8. Salvadori E, Poggesi A, Pracucci G, Chiti A, Ciolli L, Cosottini M, Del Bene A, De Stefano N, Diciotti S, Di Donato I, Ginestroni A, Marini S, Mascalchi M, Nannucci S, Orlandi G, Pasi M, Pescini F, Valenti R, Federico A, Dotti MT, Bonuccelli U, Inzitari D, Pantoni L; VMCI-Tuscany Study Group. Application of the DSM-5 Criteria for Major Neurocognitive Disorder to Vascular MCI Patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2018, 8, 104-116
 9. Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Skoog I, West N, Norton MC, Wyse BW, Nickles R, Breitner JC. Dementia diagnoses from clinical and neuropsychological data compared: the Cache County study. *Neurology*. 2000, 54, 1290-1296

13.1. Costrutto di un algoritmo diagnostico.

Un algoritmo predefinito verrà usato per applicare i criteri diagnostici DSM-5, impiegando in sequenza i risultati dei test:

- test per rispondere al criterio A:
 - test per rispondere al criterio A1 (IQCODE; AD8; TICS-m; Itel-MMSE; DSRS; GPCOG; CDR totale)
 - test per rispondere al criterio A2 (MOCA 7.1; ACE-R; MMSE; SET);
- test per rispondere al criterio B (FAQ; IADL; ADL);
- test per rispondere al criterio “gravità attuale” (DSRS; CDR totale).

Scopo dell’algoritmo è minimizzare la necessità di un consenso clinico per la formulazione della diagnosi in ciascun soggetto. Il consenso clinico è usualmente impiegato nell’applicazione dei criteri diagnostici del DSM per i disturbi cognitivi, ma sistemi di classificazione diagnostica basati esclusivamente su dati neuropsicologici sono stati utilizzati (es.: Nun Study) (4)(7). Discrepanze tra risultati di classificazione basata su giudizio clinico o su dati neuropsicologici sono note ed oggetto di recenti ed estesi studi di armonizzazione (1)(2)(3)(6). La numerosità della popolazione esaminata nello Studio Pilota preclude la possibilità di basare esclusivamente sul consenso clinico l’impiego dei criteri diagnostici DSM-5 in tutti i pazienti esaminati; d’altra parte, lo stesso consenso clinico viene raggiunto in base ad algoritmi concordati secondo priorità dei parametri disponibili e può risultare più trasparente se preceduto da un’applicazione standardizzata ed omogenea delle misure disponibili.

Criteri generali.

Nel caso di misurazione di una variabile con più test, ciascuno dei quali con definiti cut-off discriminanti tra condizione cognitiva normale, Disturbo Neurocognitivo Lieve, Disturbo neurocognitivo Maggiore:

- i punteggi di tutti i test concordanti per l’assegnazione della stessa diagnosi in base ai cut-off previsti, consentiranno l’assegnazione di tale diagnosi al soggetto in esame;
- i punteggi tra i vari test discordanti per classificazione diagnostica (es: test 1 indicativo di condizione cognitiva normale; test 2 indicativo di Disturbo Neurocognitivo Lieve; test 3 indicativo di Disturbo Neurocognitivo Maggiore; ovvero, altre possibili combinazioni di discordanza), sarà impiegato lo Z-score (5):
 - nel gruppo dei soggetti Normali “controllo” identificato nella Sezione 11.3, per ciascun test verrà calcolata la $M \pm SD$ dei punteggi per classi di età e sesso; il punteggio ottenuto in ciascun test nel soggetto in esame verrà normalizzato con Z-score; valori di Z-score tra 0-1 saranno considerati normali, tra 1-2 indicativi di Disturbo Neurocognitivo Lieve, >2 indicativi di Disturbo neurocognitivo Maggiore;
 - Z-score di tutti i test impiegati per la quantificazione della variabile concordanti per classificazione diagnostica, consentiranno la collocazione diagnostica del soggetto in uno dei tre gruppi (normale; Disturbo Neurocognitivo Lieve; Disturbo neurocognitivo Maggiore);
 - in caso di Z-score discordanti per classificazione diagnostica, verrà calcolata la media degli Z-score dei punteggi del soggetto nei vari test espressa come Z-score rispetto alla $M \pm SD$ dei Normali “controllo” (Sommario Globale; sezione 12.9);

- i valori del Sommario Globale tra 0-1 saranno considerati normali, tra 1-2 indicativi di Disturbo Neurocognitivo Lieve, >2 indicativi di Disturbo neurocognitivo Maggiore.

1. Chan KS, Gross AL, Pezzin LE, Brandt J, Kasper JD. Harmonizing Measures of Cognitive Performance Across International Surveys of Aging Using Item Response Theory. *J Aging Health*. 2015, ;27, :1392-1414
2. Costa A, Bak T, Caffarra P, Caltagirone C, Ceccaldi M, Collette F, Crutch S, Della Sala S, Démonet JF, Dubois B, Duzel E, Nestor P, Papageorgiou SG, Salmon E, Sikkes S, Tiraboschi P, van der Flier WM, Visser PJ, Cappa SF. The need for harmonisation and innovation of neuropsychological assessment in neurodegenerative dementias in Europe: consensus document of the Joint Program for Neurodegenerative Diseases Working Group. *Alzheimers Res Ther*. 2017, 9, 27
3. Gross AL, Hassenstab JJ, Johnson SC, Clark LR, Resnick SM, Kitner-Triolo M, Masters CL, Maruff P, Morris JC, Soldan A, Pettigrew C, Albert MS. A classification algorithm for predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment across five cohorts: The preclinical AD consortium. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017, 8, 147-155
4. Iacono D, Markesbery WR, Gross M, Pletnikova O, Rudow G, Zandi P, Troncoso JC. The Nun study: clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology*. 2009, 73, 665-673
5. Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Rocca WA, Boeve BF, Petersen RC. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2012, 71, 765-775
6. Power MC, Gianattasio KZ, Ciarleglio A. Implications of the Use of Algorithmic Diagnoses or Medicare Claims to Ascertain Dementia. *Neuroepidemiology*. 2020, 54, 462-471
7. Tyas SL, Salazar JC, Snowdon DA, Desrosiers MF, Riley KP, Mendiondo MS, Kryscio RJ. Transitions to mild cognitive impairments, dementia, and death: findings from the Nun Study. *Am J Epidemiol*. 2007, 165, 1231-1238

13.1.1. Criterio DSM5 A. Evidenza di declino cognitivo

Verranno considerati separatamente gli strumenti impiegati che supportano il criterio A1 ed il criterio A2.

13.1.1.1. Criterio A.1 (preoccupazione o percezione del soggetto, della persona informata o del medico).

Il DSM-5 prevede l'equivalenza tra le valutazioni formulate, rispettivamente, da parte del soggetto, della persona informata o dell'esaminatore, purché poi corrispondenti a misurazioni neuropsicologiche o ad un riscontro clinico quantificato.

Nella prima fase di screening è stato considerato che la preoccupazione o la percezione da parte del soggetto siano misurabili da Self-IQCODE e/o da Self-AD8. IQCODE e/o AD8, invece, misurano la preoccupazione o la percezione della persona di riferimento. Le valutazioni TICS-m e IteI-MMSE possono essere rappresentative della preoccupazione o percezione dell'esaminatore.

Per la valutazione del Criterio A1 vengono considerati soltanto i test che hanno misurato la preoccupazione o la percezione della presenza di un Disturbo Neurocognitivo da parte della persona di riferimento o dell'esaminatore, classificati come riportato in tabella. Non vengono considerati i risultati di self-IQCODE e Self-AD8. Nella prima fase di screening, i soggetti con positività di Self-IQCODE e/o Self-AD8 e con negatività di IQCODE, AD8, TICS-m e IteI-MMSE, sono stati considerati potenzialmente affetti da "Sospetto Disturbo Cognitivo Soggettivo" ed in ragione di ciò esclusi dallo Studio Pilota, finalizzato all'individuazione dei pazienti affetti da Disturbo Neurocognitivo Maggiore. Nell'attuale fase di valutazione la negatività di self-IQCODE e Self-AD8 non è determinante per la definizione del Criterio A1, poiché i soggetti inclusi nel Gruppo "Sospetto Disturbo Neurocognitivo" hanno presentato positività di almeno un test che documenti la preoccupazione o la percezione della presenza di disturbo cognitivo, espresse dalla persona informata e/o dell'esaminatore; self-IQCODE e Self-AD8 normali possono derivare da anosognosia. I temi dell'anosognosia e del Declino Cognitivo Soggettivo suggeriscono la necessità di restringere l'equivalenza tra le sorgenti di informazione relative al Criterio A1 da tre (soggetto; persona di riferimento; esaminatore) a due (persona di riferimento ed esaminatore)

Nella seconda fase di screening, tra gli altri test, sono stati effettuati DSRS, CDR e GPCOG.

La somministrazione di DSRS, sotto forma di intervista della persona di riferimento, consente di acquisire valutazioni sullo stato cognitivo del soggetto più approfondite e dirette rispetto ai questionari IQCODE ed AD8.

CDR e GPCOG, somministrati contestualmente al soggetto ed alla persona di riferimento, consentono di sintetizzare in una valutazione complessiva i contenuti del criterio diagnostico A1 del DSM-5.

GPCOG, in particolare, per la facilità e la brevità dei tempi di training e di somministrazione, è particolarmente commisurato all'effettivo setting di impiego in Medicina Generale.

La procedura di valutazione verrà condotta con le stesse modalità nel Gruppo "Sospetto Disturbo Neurocognitivo" e nel Gruppo Normali "weight back".

Criterio A1. Valutazioni della persona di riferimento e dell'esaminatore; punteggi normali e cut-off per il Disturbo Neurocognitivo Lieve e per il Disturbo Neurocognitivo Maggiore.					
		Diagnosi provvisoria suggerita			
Gruppi di test		Test	Normale	Disturbo Neurocognitivo Lieve	Disturbo Neurocognitivo Maggiore
1	Persona di riferimento	IQCODE	1-3.22	> 3.22	≥ 3.4
		AD8	0-1	≥ 2	≥ 5
		DSRS	0-4	≥ 5	≥ 15
		GPCOG-B	6	5-4 (da solo, non diagnostico)	≤ 3
2	Esaminatore	TICS-m	50-30	≤ 31	≤ 27
		Itel-MMSE	22	≤ 21	n. d.
		GPCOG-A	9	8-5 (da solo, non diagnostico)	< 5
3	Esaminatore + Persona di riferimento	G P C O G Totale	15-10.5	≤ 10.4	≤ 8.16
		CDR totale	0	0.5	≥ 1

Nei soggetti con "Sospetto Disturbo Neurocognitivo" verranno preliminarmente valutati i risultati dei test all'interno di ciascun gruppo 1,2,3 e successivamente valutate le concordanze tra le classificazioni prodotte rispettivamente dai gruppi di test 1, 2, 3.

Per la valutazione dei risultati dei test all'interno di ciascun gruppo 1, 2, 3:

- la concordanza tra i punteggi determinerà l'assegnazione alla relativa categoria diagnostica per quel gruppo di test;
- in caso di discordanza tra i punteggi dei test all'interno di ≥ 1 dei gruppi di test 1, 2, 3, il punteggio grezzo di ciascun test verrà normalizzato con Z-score ricavato dalla $M \pm SD$ dei Normali "controllo", di sesso e classe di età corrispondente, per ciascun test (Sezione 11.3). Verrà calcolato lo Z-score medio per i test del gruppo, dal quale verrà ricavato lo Z-score rispetto alla $M \pm SD$ dei Normali "controllo" (Sommario globale). Valori < 1 verranno classificati Normali, valori nell'intervallo 1-2 Disturbo Neurocognitivo Lieve, valori > 2 Disturbo Neurocognitivo Maggiore.

Per ciascun gruppo di test 1, 2, 3, pertanto, sarà raggiunta per ciascun soggetto una provvisoria collocazione diagnostica per il Criterio A1: Normale; Disturbo Neurocognitivo Lieve; Disturbo Neurocognitivo Maggiore. La successiva valutazione dei test neuropsicologici MOCA 7.1, ACE-R, MMSE verrà impiegata per comprovare la sussistenza del Criterio A2 del DSM-5.

13.1.1.2. Criterio A2. (riscontro dell'entità del declino cognitivo con test neuropsicologici standardizzati oppure, in mancanza, con un'altra valutazione clinica quantificata).

Il riscontro dell'entità del declino cognitivo verrà effettuato dalla valutazione dei seguenti test:

<p>Criterio A2. Riscontro dell'entità del declino cognitivo con test neuropsicologici standardizzati; punteggi normali e cut-off per il Disturbo Neurocognitivo Lieve e per il Disturbo Neurocognitivo Maggiore.</p>

Test	Diagnosi provvisoria suggerita		
	Normale	Disturbo Neurocognitivo lieve	Disturbo Neurocognitivo Maggiore
MOCA 7.1	30-20	≤ 19	≤ 14
ACE-R	100-90	≤ 89	≤ 79
MMSE	30-27	≤ 26	≤ 24

Poiché non è stato definito quale test tra MOCA7.1, ACE-R e MMSE possa essere considerato più sensibile e specifico per lo screening del Disturbo Neurocognitivo e quale dei tre test differenzi meglio il Disturbo Neurocognitivo Lieve dal Maggiore, i tre test verranno considerati complessivamente:

- la concordanza di categoria diagnostica indicata dal punteggio di ciascuno dei tre test, determinerà l'assegnazione a quella categoria diagnostica;
- in caso di discordanza di categoria diagnostica di assegnazione in ≥ 1 test, il punteggio grezzo di ciascun test verrà normalizzato con Z-score ricavato dalla $M \pm SD$ dei Normali "controllo", di sesso e classe di età corrispondente, per ciascun test (Sezione 11.3). Verrà calcolato lo Z-score medio per i test del gruppo, dal quale verrà ricavato lo Z-score rispetto alla $M \pm SD$ dei Normali "controllo" (Sommario globale). Valori < 1 verranno classificati Normali, valori nell'intervallo 1-2 Disturbo Neurocognitivo Lieve, valori > 2 Disturbo Neurocognitivo Maggiore.

13.1.1.3. Applicazione dell'algoritmo per il criterio diagnostico DSM-5 A.

La distribuzione dei risultati di classificazione suggerita dai test secondo i Criteri A1 e A2 potrà presentare:

- concordanza di categoria diagnostica; il soggetto viene assegnato alla categoria concordante concordante;
- discordanza di categoria diagnostica; vengono indicate possibili soluzioni diagnostiche (vedi tabella):
 - (*) Criterio A1 = Disturbo Neurocognitivo Lieve vs. Criterio A2 = Normale: il soggetto viene classificato Normale. Motivazione: i test neuropsicologici del Criterio A2 sono finalizzati a confermare il sospetto formulato secondo le valutazioni A1; la mancata conferma annulla le valutazioni A1; analoga soluzione è riportata in un algoritmo di applicazione dei criteri DSM-4 (4);
 - (**) Criterio A1 = Disturbo Neurocognitivo Lieve vs. Criterio A2 = Disturbo Neurocognitivo Maggiore: il soggetto è classificato provvisoriamente come Disturbo Neurocognitivo Maggiore. Motivazione: è stato indicato che nel Disturbo Neurocognitivo Maggiore la persona di riferimento tende a sopravvalutare le capacità funzionali del soggetto, che invece risultano dai test oggettivamente compromesse (10);
 - (***) Criterio A1 = Disturbo Neurocognitivo Maggiore vs. criterio A2 = Disturbo Neurocognitivo Lieve: il soggetto è classificato provvisoriamente come Disturbo Neurocognitivo Lieve. Motivazione: è stato indicato che nel Disturbo Neurocognitivo Lieve la persona di riferimento (tanto più, quanto più vicina a soggetto; coniuge; figli) esprime una valutazione di compromissione funzionale superiore rispetto a quanto documentato dai test neuropsicologici (6);
 - (****) Criterio A1 = Normale vs. Criterio A2 = Disturbo Neurocognitivo Lieve; i risultati saranno riesaminati da un Consensus Clinico (rivalutazione Z-score $</> 1.5$ SD?) (8)(15).

Valutazione combinata dei risultati dei test per i criteri A1 ed A2 DSM-5. Indicazione diagnostica				
Indicazione diagnostica		Criterio DSM-5 A1		
		Normale	Probabile Disturbo Neurocognitivo Lieve	Probabile Disturbo Neurocognitivo Maggiore
Criterio DSM-5 A2	Normale	Concordanti per condizione cognitiva Normale	Discordante (*)	Discordante Consensus Clinico
	Probabile Disturbo Neurocognitivo Lieve	Discordante (****) Consensus Clinico	Concordanti per probabile Disturbo Neurocognitivo Lieve	Discordante (***)
	Probabile Disturbo Neurocognitivo Maggiore	Discordante Consensus Clinico	Discordante (**)	Concordanti per probabile Disturbo Neurocognitivo Maggiore

In accordo al DSM-5, per convalidare la presenza di Disturbo Neurocognitivo deve essere individuato almeno un dominio cognitivo compromesso tra 6 previsti: Attenzione complessa, Funzioni esecutive, Apprendimento e Memoria, Linguaggio, Funzioni Percettivo-Motorie, Cognizione Sociale. MOCA 7.1 ed ACE-R hanno un punteggio parziale per questi domini e MMSE consente di valutarne indirettamente alcuni dai rispettivi punteggi parziali (Attenzione, Memoria, Linguaggio, Funzioni Percettivo-Motorie, ma non Funzioni Esecutive). Tuttavia, MOCA 7.1 ed ACE-R non valutano la Cognizione Sociale prevista dal DSM-5.

I domini coinvolti verranno individuati in base ai rispettivi cut-off parziali definiti per MOCA 7.1 e per ACE-R, analizzando inoltre anche i punteggi parziali degli items MMSE, laddove utili.

Nel caso in cui nemmeno un dominio possa essere definito con i tre test, i soggetti verranno specificatamente valutati con la seguente batteria di approfondimento per ciascun dominio:

- *Matrici Attentive (AM)*
- *Praxis Assessment Battery (PAB)*
- *Stroop Color and Word test (SCWT)*
- *Digit Span (DS)*
- *Trail making test part A e B (TMT-A, TMT-B)*
- *Babcock Story Recall (BSR)*
- *Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)*
- *Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey AVLT)*
- *Boston Naming Test (BNT)*

- *FAS verbal fluency test (FAS)*
- *Corsi Block Tapping Test (CBTT)*

Nei soggetti per i quali non possa essere individuato alcun dominio compromesso, verrà verificato con SET (punteggio patologico = ≤ 13) se la compromissione cognitiva riguardi esclusivamente questo dominio.

Il criterio A2 verrà considerato presente se almeno un dominio cognitivo compromesso possa essere specificato dal punteggio patologico in almeno un test impiegato per quel dominio.

Batteria estesa per la definizione dei domini compromessi non identificati da MOCA 7.1, ACE-R, MMSE			
≥ 1 domini o cogniti vo compr omess o	Attenzione complessa	Matrici attente (16)	Batt eria neur opsi colo gica
	Funzioni esecutive	Test delle prassie (11); Stroop Interference Test (14); Digit Span inverso (12); TMT-A; TMT-B (13)	
	Apprendimento e Memoria	Babcock (1); FCSRT (5); Digit span diretto (12); Rey Auditory Verbal Learning test and Recognition (7)	
	Linguaggio	Denominazione Boston naming test (9); Fluenza fonologica e semantica (FAS e FLUS) (2)	
	Funzioni Percettivo-Motorie	Corsi block-tapping test	
	Cognizione Sociale	Story-based empathy test (3)	

1. Babcock H, Levy L. The measurement of efficiency of mental functioning (revised examination): Test and manual of directions. Chicago, 1940, C. H. Stoelting
2. Costa A, Bagoj E, Monaco M, Zabberoni S, De Rosa S, Papantonio AM, Mundi C, Caltagirone C, Carlesimo GA. Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. *Neurol Sci.* 2014, 35, 365-372
3. Dodich A, Cerami C, Canessa N, Crespi C, Iannaccone S, Marcone A, Realmuto S, Lettieri G, Perani D, Cappa SF. A novel task assessing intention and emotion attribution: Italian standardization and normative data of the Story-based Empathy Task. *Neurol Sci.* 2015, 36, 1907-1912
4. Duara R, Loewenstein DA, Greig M, Acevedo A, Potter E, Appel J, Raj A, Schinka J, Schofield E, Barker W, Wu Y, Potter H. Reliability and validity of an algorithm for the diagnosis of mild cognitive impairment, mild cognitive impairment, and dementia: implications for multicenter research studies. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010, 18, 363-370
5. Frasson P, Ghirelli R, Catricalà E, Pomati S, Marcone A, Parisi L, Rossini PM, Cappa SF, Mariani C, Vanacore N, Clerici F. Free and Cued Selective Reminding Test: an Italian normative study. *Neurol Sci.* 2011 Dec;32(6):1057-62. doi: 10.1007/s10072-011-0607-3. Epub 2011 May 19. Erratum in: *Neurol Sci.* 2012, 33, 481
6. Hackett K, Mis R, Drabick DAG, Giovannetti T. Informant Reporting in Mild Cognitive Impairment: Sources of Discrepancy on the Functional Activities Questionnaire. *J Int Neuropsychol Soc.* 2020, 26, 503-514
7. Hawkins KA, Dean D, Pearlson GD. Alternative forms of the Rey Auditory Verbal Learning Test: a review. *Behav Neurol.* 2004, 15, 99-107
8. Jak AJ, Bondi MW, Delano-Wood L, Wierenga C, Corey-Bloom J, Salmon DP, Delis DC. Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009, 17, 368-375
9. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test Experimental Edition. Boston, MA, 1976, Boston University Press
10. Loewenstein DA, Argüelles S, Bravo M, Freeman RQ, Argüelles T, Acevedo A, Eisdorfer C. Caregivers' judgments of the functional abilities of the Alzheimer's disease patient: a comparison of proxy reports and objective measures. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2001, 56, P78-84
11. Mendez M, McMurtray A, Licht E, Saul R. Frontal-executive Versus Posterior-perceptual Mental Status Deficits in Early-onset Dementias. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2009, 24, 220-227
12. Monaco M, Costa A, Caltagirone C, Carlesimo GA. Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurol Sci.* 2013, 34, 749-754
13. Reitan RM. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958, 8, 271-276
14. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol.* 2017, 8, 557
15. Schinka JA, Loewenstein DA, Raj A, Schoenberg MR, Banko JL, Potter H, Duara R. Defining mild cognitive impairment: impact of varying decision criteria on neuropsychological diagnostic frequencies and correlates. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010, 18, 684-691
16. Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e Taratura Italiana di test neuropsicologici. *Ital J Neurol Sci* 1987, 6, 47-50

13.1.2. Criterio DSM-5 B (interferenza dei deficit cognitivi con l'indipendenza nelle attività quotidiane). L'interferenza del Disturbo Cognitivo sull'indipendenza nelle attività di vita quotidiana (Criterio B del DSM-5) sarà convalidata dalla positività dei seguenti test:

	Normale	Disturbo Neurocognitivo lieve	Disturbo Neurocognitivo Maggiore
FAQ	0-5	≥ 6	≥ 10
IADL (funzioni perse)	0	0	>1
ADL (funzioni perse)	0	0	≥ 1

Il risultato di FAQ, ADL, IADL consentirà la collocazione dei soggetti nei gruppi Normale, Disturbo Neurocognitivo Lieve, CIND, Disturbo Neurocognitivo Maggiore secondo lo schema seguente.

Criterio DSM-5 B. Indipendenza nella vita quotidiana			
FAQ cut-off	ADL		
	(-)		(+)
	IADL		
	(-)	(+)	
0-5		Discordanza Consensus Clinico	
6-10		Discordanza Consensus Clinico	
≥ 11			

13.2. Diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore, Disturbo Neurocognitivo Lieve, Disturbo Cognitivo Non-Demenza.

La classificazione dei soggetti secondo il Criterio B DSM-5 sarà confrontata con la classificazione ottenuta dall'esame dei Criteri A1 e A2 DSM-5, secondo lo schema seguente.

Classificazione secondo il Criterio B DSM-5				
		Normale	Disturbo Neurocognitivo Lieve	Disturbo Neurocognitivo Maggiore
Classificazione secondo i Criteri A1 e A2 DSM-5	Normale	Concordanza	Discordanza	Discordanza Consensus Clinico

combinati	D i s t u r b o Neurocognitivo Lieve	Discordanza	Concordanza	Discordanza
	Disturbo Neurocognitivo Maggiore			Concordanza

I soggetti con concordanza di classificazione secondo i Criteri A1 e A2 combinati ed i criteri B, saranno assegnati alla diagnosi concordante.

In caso di discordanza di classificazione, vengono indicate le probabili risoluzioni delle discordanze secondo i criteri già esposti nell'analisi del Criterio A2 vs. Criterio A1 e le condizioni per le quali un consensus clinico sarà indispensabile.

I soggetti non classificabili saranno considerati **"Diagnosi Non Definita"**.

Al termine del processo diagnostico i soggetti saranno classificati in:

- **Cognitivamente Normale**
- **Disturbo Neurocognitivo Lieve**
- **Disturbo Cognitivo non-Demenza (CIND)**
- **Disturbo Neurocognitivo Maggiore**

Soggetti Cognitivamente Normali. I soggetti Cognitivamente Normali non proseguiranno lo Studi Pilota e saranno inseriti in un programma di prevenzione del Disturbo Neurocognitivo, con follow-up e rivalutazione dello stato cognitivo ad un anno, analogamente ai soggetti classificati Normali nella prima fase di screening (sezione 11.3).

Disturbo Neurocognitivo Lieve. I soggetti con Disturbo Neurocognitivo Lieve verranno valutati per eventuale presenza di **Disturbo Comportamentale Lieve (MBI)** associato (5) (Sezione 1.4.2), mediante i seguenti test:

- *Neuropsychiatric Inventory (NPI)* (1)(2)
- *Geriatric Depression Scale (GDS)* (15)
- *Rating Anxiety In Dementia RAID* (4)(11)(12)
- *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)* (3)(13)

I soggetti con Disturbo neurocognitivo Lieve verranno classificati in 4 sottotipi, in funzione dei domini cognitivi coinvolti (14):

Compromissione della Memoria	Sì MCI Amnestico		No MCI Non Amnestico	
Compromissione di un ulteriore dominio	Sì MCI Amnestico a Domini multipli	No MCI Amnestico a Dominio singolo	Sì MCI Non Amnestico a Domini multipli	No MCI Non Amnestico Dominio singolo

Verranno analizzati nel data base del MMG i possibili fattori di rischio di Disturbo Neurocognitivo Lieve (6)(7)(8) e programmate le appropriate correzioni possibili.

Verrà definita la **Prevalenza** del Disturbo Neurocognitivo Lieve, dei 4 sottotipi e della co-presenza di MBI.

I soggetti classificati come Disturbo Neurocognitivo Lieve non proseguiranno lo Studio Pilota, saranno avviati ad un programma di prevenzione del Disturbo Neurocognitivo e sottoposti a rivalutazione cognitiva con follow-up ad un anno.

Disturbo Cognitivo non-Demenza (CIND).

Verrà definita la **Prevalenza** del CIND con i criteri diagnostici adottati (9)(10). I soggetti classificati come CIND non proseguiranno lo Studio Pilota. Verranno analizzati nel data base del MMG i possibili fattori di rischio di Disturbo Neurocognitivo e verrà cercata una diagnosi eziologica (9). I soggetti saranno avviati ad un programma di prevenzione del Disturbo Neurocognitivo e sottoposti a rivalutazione cognitiva con follow-up ad un anno.

Diagnosi Non Definita.

I soggetti per i quali non verrà raggiunto un consenso di inquadramento diagnostico (**Diagnosi Non Definita**) non proseguiranno lo Studio Pilota, saranno avviati ad un programma di prevenzione del Disturbo Neurocognitivo e sottoposti a rivalutazione cognitiva con follow-up ad un anno.

Disturbo Neurocognitivo Maggiore.

I soggetti con Disturbo Neurocognitivo Maggiore diagnosticati dopo la prima e la seconda fase di screening ed i soggetti già classificati nella prima fase di screening (Sezione 11.1.3) proseguiranno lo Studio Pilota.

In base alle defizioni diagnostiche raggiunte con la seconda fase di screening e con l'algoritmo diagnostico nei soggetti classificati nella prima fase di screening "Sospetto Disturbo Neurocognitivo" e Normali "weight back", potranno essere definite la sensibilità e la specificità degli strumenti impiegati nella prima fase di screening.

Sensibilità e specificità degli strumenti impiegati nella prima fase di screening per la definizione di presenza (+) o assenza (-) di Disturbo neurocognitivo													
		Seconda fase di screening e algoritmo diagnostico						Totale n.					
		(-)		(+) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="background-color: #ffff00;">Soggetti normali</td> <td style="background-color: #ffff00;">Disturbo Neurocognitivo Lieve</td> <td style="background-color: #800080;">CIND</td> <td style="background-color: #ff0000;">Disturbo Neurocognitivo Maggiore</td> <td style="background-color: #cccccc;">Diagnosi non definita</td> </tr> </table>					Soggetti normali	Disturbo Neurocognitivo Lieve	CIND	Disturbo Neurocognitivo Maggiore	Diagnosi non definita
		Soggetti normali	Disturbo Neurocognitivo Lieve	CIND	Disturbo Neurocognitivo Maggiore	Diagnosi non definita							
Prima fase di screening	(-)	Normali "weight back"	Veri negativi										
	(+)	Sospetto Disturbo Neurocognitivo	Falsi positivi										
Totale n.		Totale	Totale	Totale	Totale	Totale	Totale						

1. Binetti G, Mega MS, Magni E, Padovani A, Rozzini L, Bianchetti A, Cummings J, Trabucchi M. Behavioral disorders in Alzheimer's Disease: a transcultural perspective. Arch Neurol. 1998, 55, 539-544
2. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994, 44, 2308-2314
3. Gimson A, Schlosser M, Huntley JD, Marchant NL. Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: a systematic review. BMJ Open. 2018, 8, e019399
4. Goodarzi Z, Samii L, Azeem F, Sekhon R, Crites S, Pringsheim T, Smith EE, Ismail Z, Holroyd-Leduc J. Detection of anxiety symptoms in persons with dementia: A systematic review. Alzheimers Dement (Amst). 2019, 11, 340-347
5. Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Cieslak A, Cummings J, Fischer CE, Gauthier S, Geda YE, Herrmann N, Kanji J, Lanctôt KL, Miller DS, Mortby ME, Onyike CU, Rosenberg PB, Smith EE, Smith GS, Sultzer DL, Lyketsos C; NPS Professional Interest Area of the International Society of to Advance Alzheimer's Research and Treatment (NPS-PIA of ISTAART). The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. J Alzheimers Dis. 2017, 56, 929-938
6. Kaur D, Bucholc M, Finn DP, Todd S, Wong-Lin K, McClean PL. Multi-time-point data preparation robustly reveals MCI and dementia risk factors. Alzheimers Dement (Amst). 2020, 12, e12116

7. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020, 396, 413-446
8. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, Rushkin MC, Redmond N, Thomas RG, Lin JS. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020, Report No.: 19-05257-EF-1
9. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdle JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008, 148, 427-434
10. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013, 29, 753-772
11. Shankar K.K., Walker M., Frost D., Orrell M.W. The development of a valid and reliable scale for rating anxiety in dementia (RAID) *Aging Ment Health*. 1999, 3, 39-49
12. Snow AL, Huddleston C, Robinson C, Kunik ME, Bush AL, Wilson N, Calleo J, Paukert A, Kraus-Schuman C, Petersen NJ, Stanley MA. Psychometric properties of a structured interview guide for the rating for anxiety in dementia. *Aging Ment Health*. 2012, 16, 592-602
13. Spielberger D, Gorsuch RL., Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Palo Alto, CA. 1983, Consulting Psychologists Press
14. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004, 256, 240-246
15. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of geriatric depression screening: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983, 17, 37-49.

14. Demenza “Osservata” e diagnosi del MMG. Prevalenza della Demenza. Valutazione della gravità, di variabili cliniche, familiari, sociali, sanitarie

I soggetti con **Disturbo Neurocognitivo Maggiore** identificati nella prima fase di screening ed al completamento della seconda fase di screening e dell’algoritmo diagnostico DSM-5 costituiranno i casi di **“Demenza osservata”**. I casi di Demenza osservata verranno classificati in base alla gravità CDR.

	CDR 1	CDR 2	CDR 3	CDR 4	CDR 5
Demenza osservata (n.)	n.	n.	n.	n.	n.

Verrà valutata la numerosità dei casi di Demenza osservata diagnosticati nel gruppo **“weight back”** creato con scelta random 1/10 dai soggetti classificati come Cognitivamente Normali nella prima fase dello screening. Tale numero x 10 sarà rappresentativo del numero totale dei falsi negativi per Demenza classificati erroneamente nella prima fase di screening come cognitivamente normali; addizionando tale numero ai rimanenti casi di Demenza osservata, si avrà una stima della **Prevalenza della Demenza** nella popolazione esaminata.

La numerosità del campione (2.500 soggetti con età ≥ 60 anni può essere considerata sufficiente per una stima di prevalenza, raggiungendo l’obiettivo di non avere perdite di soggetti da valutare > 20%.

La numerosità campionaria N necessaria per valutare la prevalenza di una malattia in popolazioni superiori alle 20.000 persone (prevalenza presunta > 1%) è espressa dalla formula:

$$N = Z^2 (PQ) / b^2$$

dove:

Z = valore della normale in corrispondenza del livello di confidenza desiderato (es: se 95%, allora $z = 1,96$)

P = prevalenza plausibile della condizione da studiare

Q = 1 – P

b = livello di precisione desiderato (es: se prevalenza plausibile = 7% e si considera tollerabile un livello di precisione $\pm 2\%$, il valore reale di prevalenza nella popolazione totale potrà essere compreso tra 5% e 9%).

Assumendo:

- P = 7% = 0.07

- Z = 1,96

- Q = 1 – 0.07

- b = 2% = 0.02

Il numero del campione necessario è pari a N = 625 (da aggiustare per percentuale di non risposta).

Per valutare se il campione considerato (2.500 soggetti con età ≥ 60 anni) sia rappresentativo della popolazione generale, verrà fatta un'analisi in base a sesso e classi di età.

La misura della prevalenza verrà confrontata con la prevalenza stimata in base ai dati di letteratura (v. punto 1.1.1).

La prevalenza della "Demenza osservata" verrà confrontata con la prevalenza della "Demenza registrata" nel data base del MMG (v. punto 1.5.1) al fine di definire se il MMG, nella popolazione direttamente esaminata, incorra in una sottostima della Demenza, come indicato per la medicina delle cure primarie in tutte le aree geografiche ed i contesti sociodemografici e sanitari ad oggi studiati (Sezione 1.5).

In particolare verrà valutato se il grado del Disturbo Neurocognitivo influenza il riconoscimento da parte del MMG. Verranno considerati tutti i pazienti con diagnosi registrata o sospettata da parte del MMG, confrontati con i soggetti classificati come Cognitivamente Normali, Disturbo Neurocognitivo Lieve, CIND Disturbo Neurocognitivo Maggiore suddiviso per stadi CDR di gravità:

Risultati dello studio		Demenza nel Data base de MMG				
		Non registrata e non sospettata	Non registrata ma sospettata	Registrata ma non sospettata	Registrata e sospettata	Totale
Demenza Osservata	CDR 1					
	CDR 2					
	CDR 3					
	CDR 4					
	CDR 5					
CIND						
D i s t u r b o Neurocognitivo Lieve						
Cognitivamente Normale						
Totale						

In tutti i casi di Demenza osservata verranno valutati i disturbi comportamentali con:

- *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (2)(4)
- *Geriatric Depression Scale* (GDS) (17)
- *Rating Anxiety In Dementia* (RAID) (6)(12)(13)
- *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) (5)(14)
-

In tutti i casi di Demenza osservata verranno sintetizzati: stato cognitivo generale, funzionalità quotidiana, capacità motorie, bisogni infermieristici, grado di impegno delle famiglie:

Stato cognitivo generale	MMSE (già acquisito)
	Severe Impairment Battery (SIB) (10)(11) (per MMSE < 13)
Funzionalità Quotidiana	Activities of Daily Living (ADLs) (già acquisito)
	Instrumental Activities of Daily Living (IADLs) (già acquisito)
	Functional Activities Questionnaire (FAQ) (già acquisito)
	Barthel index (BI) ≤ 60 (7)
Capacità motorie	Tinetti Scale (TS)(15)(16)
Bisogni infermieristici	Bedford Alzheimer Nursing Severity Scale (BANNS) (1)
Impegno della famiglia	Zarit Burden Interview (ZBI) (3)

Verrà valutato l'eventuale effetto delle suddette variabili sulla registrazione o sospetto di Demenza da parte del MMG.

Risultati dello studio	Demenza nel Data base del MMG				
	Non registrata e non sospettata	Non registrata ma sospettata	Registrata ma non sospettata	Registrata e sospettata	Totale
D i s t u r b i Comportamentali					
F u n z i o n a l i t à Quotidiana					
Capacità motorie					
B i s o g n i infermieristici					
Impegno della famiglia					

I soggetti con Demenza Osservata verranno rivalutati secondo i parametri già esposti al punto **10. (Variabili cliniche, familiari, sociali, sanitarie associate alla diagnosi).**

In particolare, le co-morbilità e l'impegno medico saranno riassunti e valutati con il **Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G) (8)(9).**

1. Bellelli G, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M. The Bedford Alzheimer Nursing Severity scale for the severely demented: validation study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997, 11, 71-77
2. Binetti G, Mega MS, Magni E, Padovani A, Rozzini L, Bianchetti A, Cummings J, Trabucchi M. Behavioral disorders in Alzheimer's Disease: a transcultural perspective. *Arch Neurol.* 1998, 55, 539-544
3. Chattat R, Cortesi V, Izzicupo F, Del Re ML, Sgarbi C, Fabbo A, Bergonzini E. The Italian version of the Zarit Burden interview: a validation study. *Int Psychogeriatr.* 2011, 23, 797-805

4. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994, 44, 2308-2314
5. Gimson A, Schlosser M, Huntley JD, Marchant NL. Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: a systematic review. *BMJ Open*. 2018, 8, e019399
6. Goodarzi Z, Samii L, Azeem F, Sekhon R, Crites S, Pringsheim T, Smith EE, Ismail Z, Holroyd-Leduc J. Detection of anxiety symptoms in persons with dementia: A systematic review. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2019, 11, 340-347
7. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index *Md State Med J*. 1965 Feb; 14:61-5. PMID: 14258950.
8. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai H, Mulsant B, Reynolds CF III. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992, 41, 237-248
9. Miller MD, Towers A. A manual guidelines for scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). Pittsburg, PA: University of Pittsburgh; 1991 <https://www.mdcalc.com/cumulative-illness-rating-scale-geriatric-cirs-g> https://www.asloristano.it/documenti/5_91_20180323093923.pdf
10. Pippi, M., Mecocci, P., Saxton, J. et al. Neuropsychological assessment of the severely impaired elderly patient: Validation of the Italian short version of the Severe Impairment Battery (SIB). *Aging Clin Exp Res*. 1999, 11, 221–226
11. Saxton J, McGoingle-Gibson K, Swihart A, Miller M, Boller F. Assessment of the severely impaired patient: description and validation of a new neuropsychological test battery. *Psychol Assess*. 1990, 2, 298–303
12. Shankar K.K., Walker M., Frost D., Orrell M.W. The development of a valid and reliable scale for rating anxiety in dementia (RAID) *Aging Ment Health*. 1999, 3, 39–49
13. Snow AL, Huddleston C, Robinson C, Kunik ME, Bush AL, Wilson N, Calleo J, Paukert A, Kraus-Schuman C, Petersen NJ, Stanley MA. Psychometric properties of a structured interview guide for the rating for anxiety in dementia. *Aging Ment Health*. 2012, 16, 592-602
14. Spielberger D, Gorsuch RL., Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Palo Alto, CA. 1983, Consulting Psychologists Press
15. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med*. 1986, 80, 429-434
16. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1986, 34, 119-126
17. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of geriatric depression screening: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983, 17, 37-49.

15. Etiologia della Demenza.

I soggetti con Demenza Osservata CDR grado 1-2 proseguiranno lo studio al fine di definire l'etiologia della forma clinica. Verranno considerate le patologie neurodegenerative primarie di più frequente riscontro clinico. Verranno considerati i quadri clinici caratterizzati dalla preminenza del disturbo cognitivo, escludendo condizioni con alta probabilità classificabili come "Disturbo Cognitivo Vascolare" (in base a storia clinica, segni neurologici, neuroimmagine RM), nonché quadri clinici contraddistinti da prevalenti disturbi del movimento.

Per la diagnosi eziologica dei principali tipi di Demenza indotta da neurodegenerazione primaria sono definiti specifici criteri clinici; l'impiego di biomarcatori (patologia clinica; neuroimmagine strutturale e molecolare; genetica) è stato incorporato tra i criteri clinici di diagnosi di alcune forme. Vengono riportati i criteri di diagnosi per i quali è stato raggiunto un consenso internazionale.

- Malattia di Alzheimer, forma tipica (13)(14)(15)(20)
- Malattia di Alzheimer, forme atipiche (Frontale- limbica, (6)(7); Posteriore Occipitotemporale o Biparietale (5)(7); Logopenica (7)(11)
- Malattia a Corpi di Lewy (16)(18)
- Demenza Frontotemporale, Variante Comportamentale (8)(19)
- Afasia Progressiva Primaria, Variante Logopenica (3)(11)(17)
- Afasia Progressiva Primaria, Variante Non Fluente Agrammatica (3)(11)(17)
- Afasia Progressiva Primaria, Variante Semantica (3)(11)(17)
- Atrofia Corticale Posteriore (5)(5)
- Disturbo Cognitivo Vascolare (21)(22)
- Malattia di Parkinson con Demenza (9)
- Paralisi Soprannucleare Progressiva (12)
- Degenerazione Corticobasale (1)(2)
- Atrofia Multisistemica (10)(23)

L'applicazione dei criteri diagnostici internazionali può risultare difficile nel comune setting assistenziale, sia in Medicina Generale che in Ambulatorio specialistico che in corso di ricovero, con potenziali variabilità nell'accuratezza. Senza sospetto clinico fondato su "core features" del quadro clinico in osservazione, l'impiego di biomarcatori utili per una diagnosi, tutti fondati su tecnologie complesse e costose (neuroimaging), o su approccio invasivo (Rachicentesi), o con possibilità di accesso limitato alle analisi delle variabili utili (A β 1-42, Tau, p-Tau, genetica), può essere scoraggiato o perdere appropriatezza.

Lo Alzheimer's Questionnaire (AQ) (14)(15)(20) è stato sviluppato per fornire un strumento breve (24 domande a familiare o persona informata con risposta sì/no; tempo di somministrazione < 5 min) ed accurato per individuare il Disturbo Neurocognitivo dovuto ad AD prodromico, sottodiagnosticato in contesti clinici rivolti a trattare patologie mediche multiple dell'età senile ed in una visita ambulatoriale necessariamente breve (15).

In analogia allo Alzheimer's Questionnaire (AQ), è stato sviluppato un questionario di 26 domande con risposta binaria sì/no, da rivolgere alla persona di riferimento informata, per orientare il sospetto diagnostico dei seguenti 7 tipi di Demenza:

- Malattia di Alzheimer (AD), forma tipica
- Malattia a Corpi di Lewy
- Demenza Frontotemporale, Variante Comportamentale
- Afasia Progressiva Primaria, Variante Logopenica
- Afasia Progressiva Primaria, Variante Non Fluente Agrammatica
- Afasia Progressiva Primaria, Variante Semantica
- Atrofia Corticale Posteriore

Il Questionario non è pubblicato ed è riportato in allegato. Le 26 domande sono strutturate per indagare la compromissione di 11 domini cognitivi che rappresentano "core features" nei criteri internazionali di diagnosi sopra riportati per le 7 forme di Demenza considerate.

Per evitare errori nella ricostruzione anamnestica da parte della persona di riferimento, il Questionario verrà preliminarmente impiegato i soggetti con grado di Demenza Lieve-Moderata (CDR 1-2).

Dominio	Domande
1) Memoria	Il paziente ha avuto <i>fin dall'inizio</i> del quadro clinico problemi di memoria che vanno <i>peggiorando</i> nel tempo? (importante differenziare problemi di memoria per eventi da problemi di linguaggio, ad es anomalie)
	Il paziente ripete domande o affermazioni o storie lo stesso giorno?
	Il paziente colloca fuori posto oggetti più di una volta al mese e tende a non trovarli? E quando li trova accusa gli altri di averli nascosti o rubati?
2) Linguaggio	Il paziente deve sforzarsi per parlare e non riesce ad articolare bene le parole?
	Il paziente dimentica i nomi di oggetti, di persone?
	Il paziente non capisce il significato di parole di uso comune? (spiegazione)
3) Funzioni visuospatiali	Il paziente ha difficoltà a riconoscere i volti delle persone? (spiegazione: non si tratta di ricordare i nomi)
	Il paziente ha difficoltà a riconoscere, localizzare gli oggetti?
4) Sintomi neuropsichiatrici	Il paziente ha allucinazioni visive ricorrenti che descrive nei particolari in modo molto dettagliato e preciso? (spiegazione)
	Il paziente ha false convinzioni, come pensare che altri lo stiano derubando o stiano pianificando di fargli del male in qualche modo?
5) Sonno	(Al bedmate) Ha mai osservato o sospettato, che il paziente sembri "mettere in atto i suoi sogni" mentre dorme (ad esempio, tira pugni, agita le braccia in aria, esegue movimenti di corsa, ecc.)?
6) Attenzione o fluttuazioni cognitive	Il paziente tende ad addormentarsi spesso di giorno?
	Nel corso della giornata la lucidità del paziente si modifica molto da un momento all'altro? In certi momenti è perfettamente lucido ed in altri è molto confuso?
7) Disinibizione precoce	Il paziente ha un comportamento inappropriato in pubblico con gli altri?
	Il paziente ha perso le buone maniere o non si comporta in maniera decorosa?
	Il paziente tende ad agire in modo impulsivo, senza riflettere sulle conseguenze?
8) Precoce apatia	Il paziente è apatico, cioè ha scarso interesse per le cose che lo interessavano prima ed ha poca iniziativa?
	Il paziente è per lo più inattivo nel corso della giornata?
9) Precoce perdita di simpatia o di empatia	Il paziente ha poco interesse per i bisogni ed i sentimenti degli altri?
	Il paziente tende a relazionarsi poco con gli altri, è freddo, manca di calore umano?
10) Precoce comportamento perseverativo, o stereotipato, o compulsivo o ritualistico	Il paziente compie dei movimenti semplici ripetitivi senza finalità?
	Il paziente presenta comportamenti più complessi, a tipo rituali, che compie in modo compulsivo? (spiegazioni)
	Il paziente presenta linguaggio stereotipato, con ripetizione persistente di singole parole, o detti o frasi senza scopo apparente?
11) Iperoralità e cambiamenti della dieta	Il paziente ha cambiato notevolmente le preferenze nel cibo? (ad es, ora ama molto i dolci)
	Il paziente tende a mangiare in modo compulsivo, ha aumentato il consumo di sigarette od alcol
	Il paziente presenta esplorazione orale di oggetti o consumo di oggetti inedibili?

Nella fase attuale di formulazione e di sperimentazione del Questionario non sono state considerate le cause di Demenza sotto indicate; per tali forme saranno definite estensioni del Questionario, che sarà integrato dalla registrazione di segni neurologici e da dati di Neuroimaging pertinenti:

- AD forme atipiche (Frontale-lobica (6)(7); Posteriore Occipitotemporale o Biparietale (5)(7); Logopenica (7)(11)
- Disturbo Cognitivo Vascolare (21)(22)
- Malattia di Parkinson con Demenza (9)
- Paralisi Soprannucleare Progressiva (12)
- Degenerazione Corticobasale (1)(2)
- Atrofia Multisistemica (10)(23)

Le risposte affermative alle 26 domande sono classificate come (a) criterio di supporto ■ (b) criterio indifferente ■ oppure, (c) criterio di esclusione ■ per la diagnosi di ciascuno dei 7 tipi di Demenza considerati nel fenotipo in esame.

In funzione dei domini cognitivi compromessi, un algoritmo computerizzato produrrà per il fenotipo in esame la diagnosi di maggiore probabilità.

Dominio	Domande con risposta affermativa	Diagnosi						
		AD tipi ca	L B D	b v F T D	lvP PA	n f v P PA	s v P P A	P C A
1) Memoria	Il paziente ha avuto <i>fin dall'inizio</i> del quadro clinico problemi di memoria che vanno <i>peggiorando</i> nel tempo? (importante differenziare problemi di memoria per eventi da problemi di linguaggio, ad es anomie)							
	Il paziente ripete domande o affermazioni o storie lo stesso giorno?							
	Il paziente colloca fuori posto oggetti più di una volta al mese e tende a non trovarli? E quando li trova accusa gli altri di averli nascosti o rubati?							
2) Linguaggio	Il paziente deve sforzarsi per parlare e non riesce ad articolare bene le parole?							
	Il paziente dimentica i nomi di oggetti, di persone?							
	Il paziente non capisce il significato di parole di uso comune? (spiegazione)							
3) Funzioni visuo-spaziali	Il paziente ha difficoltà a riconoscere i volti delle persone? (spiegazione: non si tratta di ricordare i nomi)							
	Il paziente ha difficoltà a riconoscere, localizzare gli oggetti?							
4) Sintomi neuro-psichiatrici	Il paziente ha allucinazioni visive ricorrenti che descrive nei particolari in modo molto dettagliato e preciso? (spiegazione)							
	Il paziente ha false convinzioni, come pensare che altri lo stiano derubando o stiano pianificando di fargli del male in qualche modo?							
5) Sonno	(Al bedmate) Ha mai osservato o sospettato, che il paziente sembri "mettere in atto i suoi sogni" mentre dorme (ad esempio, tira pugni, agita le braccia in aria, esegue movimenti di corsa, ecc.)?							
6) Attenzione o fluttuazioni cognitive	Il paziente tende ad addormentarsi spesso di giorno?							
	Nel corso della giornata la lucidità del paziente si modifica molto da un momento all'altro? In certi momenti è perfettamente lucido ed in altri è molto confuso?							
7) Disinibizione precoce	Il paziente ha un comportamento inappropriato in pubblico con gli altri?							
	Il paziente ha perso le buone maniere o non si comporta in maniera decorosa?							
	Il paziente tende ad agire in modo impulsivo, senza riflettere sulle conseguenze?							
8) Precoce apatia	Il paziente è apatico, cioè ha scarso interesse per le cose che lo interessavano prima ed ha poca iniziativa?							
	Il paziente è per lo più inattivo nel corso dell' giornata?							
9) Precoce perdita di interesse	Il paziente ha poco interesse per i bisogni ed i sentimenti degli altri?							

simpatia o di empatia	Il paziente tende a relazionarsi poco con gli altri, è freddo, manca di calore umano?								
10) Precoce comportamento perseverativo, o stereotipato, o compulsivo o ritualistico	Il paziente compie dei movimenti semplici ripetitivi senza finalità?								
	Il paziente presenta comportamenti più complessi, a tipo rituali, che compie in modo compulsivo? (spiegazioni) ?								
	Il paziente presenta linguaggio stereotipato, con ripetizione persistente di singole parole, o detti o frasi senza scopo apparente?								
11) Iperoralità e cambiamenti della dieta	Il paziente ha cambiato notevolmente le preferenze nel cibo? (ad es, ora ama molto i dolci)								
	Il paziente tende a mangiare in modo compulsivo, ha aumentato il consumo di sigarette od alcol ?								
	Il paziente presenta esplorazione orale di oggetti o consumo di oggetti ineditabili?								

Verrà esaminata la concordanza tra la diagnosi generata dal Questionario e la diagnosi formulata dallo specialista con applicazione integrale dei criteri di diagnosi sopra citati e con l'impiego di biomarcatori di Neuroimaging (PET Amiloide β , PET 18-F-FDG, SPECT-DAT) o liquorali (A β 1-42, Tau, p-Tau).

La concordanza tra i risultati dell'algoritmo e della diagnosi clinica formulata con i criteri internazionali validerà le capacità discriminative del Questionario per orientare il MMG e lo specialista nel processo diagnostico mediante esami strumentali. Il questionario potrà essere inserito nella sezione del Data Base del MMG dedicato al Disturbo Neurocognitivo.

- Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, Bak TH, Hodges JR, Rowe JB. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014, 85, 925-929
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013, 80, 496-503
- Bonner MF, Ash S, Grossman M. The New Classification of Primary Progressive Aphasia into Semantic, Logopenic, or Nonfluent/Agrammatic Variants. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010, 10, 484-490
- Croisile B, Mollion H. "Q-ACP: a questionnaire for evaluating visual and gestural complaints in patients with posterior cortical atrophy". *Revue Neurologique*. 2011, 167, 485-49
- Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, Dickerson BC, Vandenberghe R, Ahmed S, Bak TH, Boeve BF, Butler C, Cappa SF, Ceccaldi M, de Souza LC, Dubois B, Felician O, Galasko D, Graff-Radford J, Graff-Radford NR, Hof PR, Krolak-Salmon P, Lehmann M, Magnin E, Mendez MF, Nestor PJ, Onyike CU, Pelak VS, Pijnenburg Y, Primativo S, Rossor MN, Ryan NS, Scheltens P, Shakespeare TJ, Suárez González A, Tang-Wai DF, Yong KXX, Carrillo M, Fox NC. Atypical Alzheimer's Disease and Associated Syndromes Professional Interest Area. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement. Alzheimer's Association ISTAART*. 2017, 13, 870-884
- Dickerson BC, McGinnis SM, Xia C, Price BH, Atri A, Murray ME, Mendez MF, Wolk DA. Approach to atypical Alzheimer's disease and case studies of the major subtypes. *CNS Spectr*. 2017, 22, 439-449
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014,13, 614-629
- Ducharme S, Bajestan S, Dickerson BC, Voon V. Psychiatric Presentations of C9orf72 Mutation: What Are the Diagnostic Implications for Clinicians? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017, 29, 195-205
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2007, 22, 1689-1707
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Durr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lee A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008, 71, 670-676
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011, 76, 1006-1014

12. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I. Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group*. 2017, 32, 853–864
13. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018, 14, 535-562
14. Malek-Ahmadi M, Davis K, Belden C, Laizure B, Jacobson S, Yaari R, Singh U, Sabbagh MN. Validation and diagnostic accuracy of the Alzheimer's questionnaire. *Age Ageing*. 2012, 41, 396-399
15. Malek-Ahmadi M, Sabbagh MN. Development and Validation of the Alzheimer's Questionnaire (AQ). *J Nat Sci*. 2015, 1, e104
16. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017, 89, 88-100
17. Montembeault M, Simona M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Raffaella Migliaccio R. Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review. *Front. Neurol*. 2018, 9, 692-718
18. Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, Iranzo A, Miyamoto T, Dauvilliers Y, Oertel W, Ju YE, Puligheddu M, Jennum P, Pelletier A, Wolfson C, Leu-Semenescu S, Frauscher B, Miyamoto M, Cochen De Cock V, Unger MM, Stiasny-Kolster K, Fantini ML, Montplaisir JY. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. *Mov Disord*. 2012, 27, 913-916
19. Rascofsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prigleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011, 134, 2456-2477
20. Sabbagh MN, Malek-Ahmadi M, Kataria R, Belden CM, Connor DJ, Pearson C, Jacobson S, Davis K, Yaari R, Singh U. The Alzheimer's questionnaire: a proof of concept study for a new informant-based dementia assessment. *J Alzheimers Dis*. 2010, 22, 1015-21
21. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C, Chui H, Ganguli M, Jellinger K, Jeste DV, Pasquier F, Paulsen J, Prins N, Rockwood K, Roman G, Scheltens P. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders*. 2014, 28, 206-218
22. Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, Kalaria RN, O'Brien J, Pantoni L, Pasquier F, Roman GC, Wallin A, Sachdev P, Skoog I, VICCS group, Ben-Shlomo Y, Passmore AP, Love S, Kehoe PG. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*. 2018, 14, 280-292
23. Watanabe H, Riku Y, Hara K, Kawabata K, Nakamura T, Ito M, Hirayama M, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis. *J Mov Disord*. 2018, 11, 107-120

16. Conclusione dello Studio Pilota, follow-up ed estensione dello studio

Lo studio Pilota ha consentito di sperimentare un algoritmo per diagnosticare nella popolazione con età \geq di 60 anni degli scritti preso il MMG i seguenti gruppi di soggetti:

- Cognitivamente Normale (avviato a follow up annuale)
- Cognitivamente Normale con Sospetto Declino Cognitivo Soggettivo (avviato a follow up annuale)
- Disturbo Neurocognitivo Lieve, classificato in 4 sottotipi, con o senza associazione a Disturbo Comportamentale Lieve (MBI) (avviato a follow up annuale)
- Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Demenza), classificato in 5 gradi di gravità (avviato a follow up semestrale)
- Disturbo Cognitivo Non-Demenza (CIND) (avviato a follow up annuale)
- Diagnosi probabili di tipo di Demenza (7 tipi maggiormente frequenti)

L'articolazione dei protocolli di follow-up per le diverse forme cliniche sarà presentata in uno specifico programma a parte.

Risultati attesi. Con il completamento della seconda fase di screening, l'impiego di un algoritmo predefinito per l'applicazione dei criteri diagnostici del DSM-5 e l'applicazione di un algoritmo anamnestico per orientare il MMG circa l'eziologia dei più frequenti quadri clinici di Demenza neurodegenerativa primaria, possono essere attesi i seguenti risultati:

- Stima della prevalenza del Sospetto Declino Cognitivo Soggettivo nella popolazione iscritta presso il MMG
- Stima della prevalenza Disturbo Neurocognitivo Lieve, classificato in 4 sottotipi, con o senza associazione a Disturbo Comportamentale Lieve (MBI) nella popolazione iscritta presso il MMG
- Stima della prevalenza Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Demenza), classificato in 5 gradi di gravità nella popolazione iscritta presso il MMG
- Stima della prevalenza del Disturbo Cognitivo Non-Demenza (CIND) nella popolazione iscritta presso il MMG
- Valutazione dell'eventuale sottostima della prevalenza del Disturbo Neurocognitivo in Medicina Generale ed analisi delle cause
- Configurazione di una sezione della cartella clinica del MMG dedicata alla prevenzione, alla diagnosi precoce, alla scelta dei percorsi assistenziali nel Disturbo Neurocognitivo
- Validazione (sensibilità e specificità) dell'impiego di strumenti di screening attivo (Questionari e Intervista telefonica) da parte del MMG per l'identificazione del Disturbo Neurocognitivo
- Confronto tra strumenti neuropsicologici di misurazione dello stato cognitivo (MOCA 7.1, ACE-R, MMSE, GPCOG) per lo screening ed il follow-up del Disturbo Neurocognitivo in vari stadi di gravità
- Contributo dello Z-score e dello "*Indice Cognitivo Globale*" per armonizzare i risultati di diversi strumenti di misurazione dello stato cognitivo e di diversi strumenti di interrogazione della persona di riferimento informata, ai fini della diagnosi di Normale condizione cognitiva, Disturbo Neurocognitivo Lieve e Disturbo Neurocognitivo Maggiore secondo i criteri DSM-5
- Confronto tra valutazione FAQ ed IADL/ADL per la valutazione dell'autonomia nelle attività quotidiane
- Accordo tra informazioni raccolte dalla persona di riferimento informata e risultato della valutazione neuropsicologica nei vari stadi di gravità del Disturbo Neurocognitivo
- Strutturazione di un algoritmo per la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Lieve o Maggiore in accordo al DSM-5, con applicazione in Medicina generale
- Stima della prevalenza di Anosognosia nei vari stadi di gravità del Disturbo Neurocognitivo in relazione all'eziologia
- Stima del tipo e della gravità dei Disturbi Comportamentali nei vari stadi di gravità del Disturbo Neurocognitivo

Il completamento dello Studio Pilota consentirà di verificarne la fattibilità e potrà offrire dati per rivalutare, con semplificazioni e/o integrazioni, i test neuropsicologici da impiegare su una popolazione più vasta.

La metodologia di indagine validata con lo Studio Pilota sarà estesa ad una popolazione più ampia, da reclutare sulla base della collaborazione di un numero maggiore di MMG e di Neuropsicologi. Potranno essere confermati i dati di prevalenza e di incidenza per le forme cliniche esaminate e si potrà disporre di valutazioni concernenti problemi e bisogni oggetto di programmazione sanitaria.

Nota

Prima del reclutamento dei soggetti, saranno previsti incontri collegiali degli psicologi, con training, per stabilire modalità standardizzate di somministrazione e di valutazione dei test.

Nel corso dello Studio Pilota saranno effettuati incontri periodici con i MMG, i Medici Specialisti e gli Psicologi partecipanti allo studio per esaminare la letteratura recente su temi concernenti lo studio, in particolare: fattori di rischio di Disturbo Neurocognitivo; forme cliniche di Disturbo Neurocognitivo; criteri clinici, strumenti di Neuropsicologia clinica e Biomarcatori utili per la diagnosi di Malattia nel Disturbo Neurocognitivo.

Nel corso dello Studio Pilota saranno effettuati incontri periodici con tutti i partecipanti per la valutazione della conduzione dello studio.

17. Abbreviazioni

17.1. Abbreviazioni delle malattie

AGD = Argyrophilic Grain Disease

AD = Alzheimer Disease

bvFTD = Frontotemporal Dementia, behavioral variant

CIND = Cognitive Impairment No Dementia

CJD = Creutzfeldt-Jakob disease

FTLD = FrontoTemporal Lobar Degeneration

FTD = Frontotemporal Dementia

LATE = Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy

LBD = Lewy Body Dementia

lvPPA = Primary Progressive Aphasia, logopenic variant

nfaPPA = Primary Progressive Aphasia, non fluent agrammatic variant

PART = Primary Age-related Tauopathy)

PCA = Posterior Cortical Atrophy

PD = Parkinson Disease

PPA = Primary Progressive Aphasia

SNAP = Suspected Non Alzheimer Pathology

svPPA = Primary Progressive Aphasia, semantic variant

17.2. Abbreviazioni dei test neuropsicologici impiegati

ACE-R = Addenbrooke's Cognitive Examination Revised

AD8= AD8 (Dementia Screening Interview)

ADL = Activities of Daily Living

AM = Matrici Attentive

AVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test

BANNS = Bedford Alzheimer Nursing Severity Scale

BI = Barthel index

BNT = Boston Naming Test

BSR = Babcock Story Recall

CBI = Caregiver Burden Inventory

CBTT= Corsi Block Tapping Test

CDR = Clinical Dementia Rating Scale

CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric

DS =Digit Span

DSRS = Dementia Severity rating Scale

FAQ = Functional Activities Questionnaire

FAS = FAS verbal fluency test

FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test

GDS = Geriatric Depression Scale

GPCOG = General Practitioner assessment of Cognition

GPCOG-A = General Practitioner assessment of Cognition, part A

GPCOG-B = General Practitioner assessment of Cognition, part B

IADL Instrumental Activities of Daily Living

IQCODE = Informant Questionnaire on Cognitive Deline in the Elderly

Itel-MMSE = Italian telephone version of the Mini-Mental State Examination;

MMSE = Mini Mentale State Examination

MOCA 7.1 = Montreal Cognitive Assessment, versione 7.1

NPI = Neuropsychiatric Inventory

PAB = Praxis Assessment Battery

PBAC =Philadelphia Brief Assessment of Cognition

Q-CDR-3-5 = Questionario per applicare la scala CDR gradi 3,4,5

RAID = Rating Anxiety In Dementia

Rey AVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test

SCWT = Stroop Color and Word test

Self-AD8 = Self- AD8 (Dementia Screening Interview)

Self-IQCODE = Self-Informant Questionnaire on Cognitive Deline in the Elderly

SET = Story-based Empathy Task

SIB = Severe Impairment Battery

STAI = State-Trait Anxiety Inventory

Tel-CDR-3-5 = Intervista Telefonica per applicare la scala CDR gradi 3,4,5

TICS-m = Modified Telephone Interview for Cognitive Status

TMT = Trail making test, part A e B

TS = Tinetti Scale

ZBI = Zarit Burden Interview

18. Gruppo di Lavoro

Proponenti

- Prof. Paolo Livrea, Professore Emerito di Neurologia, Direttore Scientifico Villa Anta, Strada provinciale Terlizzi-Ruvo n. 23 Terlizzi (BA), Tel. 329 9255410, paololivrea@mail.it
- Dr. Alessandro Ruggiero, MMG, ASL Medicina di Base n° 126710, Specialista Neurologia, Largo La Ginestra n. 13, Terlizzi (BA), Tel. 347 3342021, ruggiero.ales@libero.it
- Dr. Giuseppe Caldarola, MMG, ASL Medicina di Base n° 12655.0, Specialista in Chirurgia Generale, Via Palestro n. 10, Ruvo di Puglia (BA), Tel. 328 3317185, caldarolabis@libero.it
- Dr. Stanislao Caputo, MMG, ASL Medicina di Base n°1075770, Specialista Neurologia, Via Ten. Bufin. 43 Molfetta (BA), Tel. 335 6098484, stani.caputo@gmail.com
- Dr.essa Valentina Nunzia Malerba, Psicologa Clinica, Specialista Psicoterapia Cognitivo-comportamentale, Villa Anita, Strada provinciale Terlizzi-Ruvo n. 23 Terlizzi (BA), Tel. 347 8829986, valentinamalerba84@gmail.com; viluva@libero.it

Referenti del Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

- Prof. Mara Fara De Caro, Professore Associato di Psicologia Clinica, Tel. 331 9830830, maria.decaro@uniba.it
- Prof. Giulio Lancioni, Professore Ordinario di Psicologia Generale, Tel. 340 8323465, giulio.lancioni@uniba.it
- Prof. Marisa Megna, Professore Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitativa
- Dr. Paolo Taurisano, Ricercatore Universitario di Psicologia Generale, Tel. 349 1284088, p.taurisano@gmail.com
- Dr. Bruno Tartaglione, Dirigente Neurologo I livello U.O Neurologia Universitaria, Tel. 347 5884209, tartarad@tin.it
- Dr. Alessandro Introna, Dirigente Neurologo I livello U.O Neurologia Universitaria, Tel. 349 8817735, ale.introna@gmail.com
- Dr.essa Federica Alfeo, Psicologa, Tel. 333 8985855, fed.alfeo@gmail.com
- Dr.essa Chiara Abbatantuono, Psicologa, c.abbatantuono@hotmail.it
- Dr.ssa Madia Marika Biasi, Psicologa ad indirizzo clinico, biasimarikam.18@gmail.com
- Dr. Livio Clemente, Specializzando in Psicoterapia, livio.clem@gmail.com
- Dr.ssa Simona De Santis, Specializzanda in Psicoterapia, simodesantis95@gmail.com
- Dr.ssa Valeria Ladisa, Psicologa ad indirizzo clinico, vale.ladisa28@gmail.com
- Dr.ssa Ilaria Pepe, Tirocinante in Psicologia Clinica, ilariapepe@icloud.com

Referenti Specialisti

- Dr. Francesco Torres, Specialista Geriatria ASL Bari, Via E. De Amicis, 36 – Conversano (BA), francesco.torres@asl.bari.it
- Dr.ssa Roberta Chiloiro, Specialista Geriatria ASL Bari, Via E. De Amicis, 36 – Conversano (BA)
- Dr.ssa Maria Chirico, Specialista Geriatria ASL Bari, Via Crisanzio, 216/E 70123 Bari.
- Dr. Pasquale Colamartino, Specialista Neurologia, Via Carrara il Vuolo, 4 - 76011 Bisceglie (BT), pasqualecolamartino@interfree.it;
- Dr.ssa Grazia De Palo, Specialista Geriatria, Responsabile Ambulatorio Geriatrico sulle Demenze, Via Comes, 31 (c/o A.D.I.) 70032 Bitonto (BA), Tel. 080 3737203, 333 9667933 graziadepalo@virgilio.it
- Dr.essa Mariana Altamura, Psicologa, Specialista Psicoterapia Sistemico Relazionale, Via Kennedy 28/a, Terlizzi (BA), Tel. 349 4594623, mariana.altamura@hotmail.it

Referenti per la Medicina Generale

- Dr. Francesco Barile, MMG, Specialista Medicina Generale, Via Kennedy 88, Terlizzi (BA), Tel. 348 0811790, fr.barile@virgilio.it
- Dr. Giuseppe Palladino, MMG, Via Nino Rota 3, 70132 Bari, Tel. 080 8599193, 347 6374149, drgiuseppe.palladino@gmail.com
- Dr. Nicola Calabrese, MMG, Segretario Fimmg provinciale di Bari, Via Santi Cirillo e Metodio, 5/b 70124 Bari, bari@fimmg.org; nicorese@gmail.com
- Dr. Ignazio Grattagliano, MMG, Via G. Barnaba 38, Monopoli (BA), studiomedico@grattagliano.it
- Dr. Francesco Lusito, MMG, Corso Dante Alighieri 6, Terlizzi (BA), Tel. 080 3511761, Cod. Reg. N. 530981, francescolusito@tiscali.it
- Dr. Antonio Brizzi, MMG, Specialista Geriatria e Gerontologia, Via Alcide De Gasperi 5, Terlizzi (BA), Tel. 080 3511407, Cod. Reg. N. 126082, brizziantonio3@tin.it
- Dr. Salvatore Mariano Fracchiolla, MMG, Specialista Medicina del Lavoro, Via Palestro 10, Ruvo (BA), Tel. 080 362 8848, Cod Reg N. 530911, drfracchiolla@gmail.com
- Dr. Antonio De Gennaro, MMG, Specialista Chirurgia generale, Via San Angelo 30, Molfetta (BA), Tel. 080 3352114, Cod. Reg. N. 12897, adeg59@alice.it
- Dr. Vincenzo Bini, MMG, Specialista Malattie Infettive, Via Tenente Sergio Bufi 43, Molfetta (BA), Tel. 080 3347938, Cod. Reg. N. 108159, Tel. 347 3025243

- Dr. Domenico Diaferia, MMG, Via De Deo 5, Corato (BA), Cod. Reg. N. 530792, Tel. 080 8721770, domenico.diaferia@gmail.com
- Dr. Vincenzo D'Oria, MMG, Viale Ettore Fieramosca 130, Corato (BA), Cod. Reg. N. 530986, Tel. 080 898 6887, vincenzo_doria@libero.it
- Dr. Giovanni Riganti, MMG, Via Matteo Renato Imbriani 20, Corato (BA), Cod. Reg. N. 530796, Tel. 080 372 0032, dr.giovanniriganti@gmail.com

Referenti per la Area informatica

- Dr. Rino Moraglia, Direzione Net Medica Italia Srl, Piazza Guglielmo Marconi 25, Roma, Tel. 348 2600197, rino.moraglia@gmail.com

Referenti per le Aree Sanitaria, Amministrativa e Archivio dati

- Dr.essa Veronica Centonze, Assistente Sociale ed Educatrice Professionale, Villa Anita, Strada provinciale Terlizzi-Ruvo n. 23 Terlizzi (BA), Tel. 342 6055521, veronicacentonze@libero.it; info@villaanita.net
- Anna De Noia, OSS, Villa Anita, Strada provinciale Terlizzi-Ruvo n. 23 Terlizzi (BA), Tel. 347 5086702, annadenoia@live.it; info@villaanita.net
- Michele Amendolagine, Educatore Professionale, Villa Anita, Strada provinciale Terlizzi-Ruvo n. 23 Terlizzi (BA), Tel. 342 1839176, michele-amendolagine@libero.it; info@villaanita.net
- Feliciana Marinelli, Educatrice Professionale, Villa Anita, Strada provinciale Terlizzi-Ruvo n. 23 Terlizzi (BA), Tel. 340 6622641, fely.nelli@gmail.com; info@villaanita.net
- Marianna Ursi, Educatrice Sanitaria, Villa Anita, Strada provinciale Terlizzi-Ruvo n. 23 Terlizzi (BA), Tel. 320 9528932, mariannaursi@hotmail.it; info@villaanita.net
- Nicola Marella, OSS, Villa Anita, Strada provinciale Terlizzi-Ruvo n. 23 Terlizzi (BA), Tel. 373 7509306, nicolamarella0@gmail.com; info@villaanita.net
- Sabrina Oreste, OSS, Villa Anita, Strada provinciale Terlizzi-Ruvo n. 23 Terlizzi (BA), Tel. 347 8224950, sabriii@hotmail.it; info@villaanita.net
- Massimo Vino, OSS, Villa Anita, Strada provinciale Terlizzi-Ruvo n. 23 Terlizzi (BA), Tel. 339 5378015, massimo_vino@libero.it; info@villaanita.net

Prof. Paolo Livrea. Curriculum.

Paolo Livrea è nato a Pola (Croazia) il 03.06.1946; è sposato con Luciana Cusmano ed ha un figlio, Marco.

Laureato in Medicina e Chirurgia presso la Università di Messina nel 1970 con lode, Specialista in Clinica delle Malattie Nervose e Mentali presso la Università di Bari nel 1973 con lode, presso la Università di Bari è stato: Assistente Universitario in Malattie Nervose e Mentali dal 1973; Professore Associato di Neurologia dal 1982; Professore Ordinario di Neurologia dal 1986 al 2016, con Direzione della U.O. Complessa di Neurofisiopatologia dal 1988 al 1995 e della U.O. Complessa di Neurologia dal 1995 al 2016 presso l'Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico di Bari; Professore Emerito di Neurologia dal 2018 ad oggi.

Presso la Università di Bari è stato Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia dal 1991 al 2000 e dal 2011 al 2013, Direttore del Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche dal 2005 al 2011, Presidente della Scuola di Medicina dal 2013 al 2016. Nel corso dell'attività di Presidenza ha curato la realizzazione del complesso Asclepios del Policlinico di Bari, il raddoppio della Facoltà di Medicina e Chirurgia presso l'Università di Foggia, l'attivazione del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia in Lingua Inglese, del Corso di Laurea in Scienze Motorie e di oltre 25 Corsi di Laurea Sanitaria.

Dal 1997 è stato nominato Commendatore Ordine al Merito della Repubblica Italiana. Dal 2005 al 2011 è stato Presidente dell'Ordine dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri della Provincia di Bari e dal 2008 al 2011 Presidente della Commissione Formazione della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri (FNOMCeO).

E' coautore di oltre 250 pubblicazioni scientifiche recensite un PubMed (H index = 49, 7501 citazioni e Rank = 565 in Top Italian Scientists (TIS) Clinical Sciences). I temi di ricerca riguardano principalmente Liquido Cerebrospinale, Sclerosi Multipla, Disturbi del Movimento, Cefalea e Dolore Neuropatico, Disturbi Neurocognitivi, Neuroestetica.