



La pre-demenza: diagnosi e prognosi del *mild cognitive impairment*

Predementia syndromes: diagnosis and clinical course of mild cognitive impairment

F. PANZA, A. D'INTRONO, A.M. COLACICCO, C. CAPURSO*, A. PILOTTO**,
G. GAGLIARDI, P.L. SCAPICCHIO***, E. SCAFATO****, A. CAPURSO, V. SOLFRIZZI

Cattedra di Geriatria, Centro per lo Studio dell'Invecchiamento Cerebrale, Memory Unit, Università di Bari, Bari, Italy; * Cattedra di Geriatria, Università di Foggia, Foggia, Italy; ** Dipartimento di Geriatria, "Casa Sollievo della Sofferenza", IRCCS, San Giovanni Rotondo, Foggia, Italy; *** Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy; **** Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italy

Different diagnostic criteria and terms have been proposed to describe clinical predementia syndromes in the elderly, although the epidemiology of these syndromes has not been thoroughly investigated. Prevalence and incidence of different predementia syndromes vary as a result of different diagnostic criteria, as well as different sampling, and assessment procedures. Age, education level, and gender are not consistently related to the prevalence rates of predementia syndrome. As for dementia, the incidence rates of predementia syndrome appear to increase with aging and are higher in subjects with low education. Particular interest in Mild Cognitive Impairment arises from the fact that Mild Cognitive Impairment is thought to be a prodromal phase and therefore highly predictive of subsequent Alzheimer's disease. Several studies have suggested that most of the patients who met the Mild Cognitive Impairment criteria will progress to Alzheimer's disease, but rates of conversion to Alzheimer's disease and dementia vary widely among studies, partly because of the characteristics of the population studied and the length of follow-up. Furthermore, recent findings suggest that in *population-based* studies the Mild Cognitive Impairment classification is unstable, in contrast with clinic-based studies where progression is more uniform.

Key words: Dementia • Mild cognitive impairment • Aging-associated cognitive decline • MCI • AACD • ARCD • AAMI • Alzheimer's disease • Vascular dementia

Introduzione

Il declino cognitivo lieve può precedere di molti anni la comparsa della malattia di Alzheimer (MA) sintomatica, di conseguenza l'attuale ricerca clinica ha focalizzato la propria attenzione sull'identificazione degli indici diagnostici precoci di demenza¹⁻³. La fase di transizione dal declino cognitivo lieve non-disabilitante alla demenza clinicamente apparente e disabilitante è un periodo diagnostico ambiguo durante il quale non è chiaro se i deficit cognitivi moderati predicano effettivamente la demenza. Gli studi basati sulla neuropatologia aggiungono qualcosa in più a questa ambiguità, identificando inaspettatamente il ruolo fondamentale del-

■ Corrispondenza: dott. Francesco Panza, Cattedra di Geriatria, Centro per lo Studio dell'Invecchiamento Cerebrale, Memory Unit, Università di Bari, Bari, policlinico, piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari, Italy - Tel. +39 080 5593328 - Fax +39 080 5478860 - E-mail: geriat.dot@geriatria.uni-ba.it



la malattia vascolare e della MA come fenotipi patologici in individui clinicamente non dementi ^{4,5}. In questa review utilizzeremo il termine “sindrome pre-demenziale” per identificare tutte le condizioni con deficit cognitivi correlati all’età riportate in letteratura, che includono un declino cognitivo lieve basato su un modello di normalità o su condizioni patologiche considerate predittive di demenza o esse stesse primi stadi di demenza. Tali sindromi pre-demenziali sono state definite per la MA e per la demenza vascolare (DV), ma non esistono ancora criteri operativi riproducibili per altre forme di demenza. L’obiettivo di questo articolo è quindi quello di riassumere gli attuali studi epidemiologici della fase pre-clinica o della prima fase clinica di demenza e la progressione delle sindromi pre-demenziali verso la MA o la DV per meglio comprenderne il valore diagnostico predittivo. Abbiamo riesaminato gli studi clinici ed epidemiologici dalla letteratura internazionale tra gennaio 1986 e maggio 2005. Abbiamo effettuato una ricerca su Medline per Autore e attraverso alcune parole chiave, quali per esempio: demenza, demenza pre-senile, demenza senile, prevalenza, incidenza, criteri clinici, progressione nella demenza, malattia di Alzheimer, demenza vascolare, indebolimento della memoria associato all’età, declino cognitivo associato all’età, indebolimento cognitivo non demenza, declino cognitivo correlato all’età, lieve disordine cognitivo, lieve indebolimento cognitivo, prima diagnosi, primi sintomi, prima scoperta, e primi stadi. Abbiamo iniziato la nostra ricerca nel 1986, poiché i criteri diagnostici proposti dell’*“Age-associated Memory Impairment”* (AAMI) furono pubblicati in quell’anno ⁶.

Sindromi pre-demenziali: definizioni cliniche e categorie diagnostiche

LA STADIAZIONE DELLA DEMENZA: DEFINIZIONE DI “MILD”

Sono state sviluppate numerose scale di valutazione e stadiazione della demenza. Ognuna di queste scale include una specifica fase pre-clinica di demenza: *“mild cognitive decline”* (lieve declino cognitivo) nella *Global Deterioration Scale* (GDS = 3) ⁷, *“questionable dementia”* (demenza discutibile) nella *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR = 0,5) ⁸, *“minimal dementia”* (demenza minima) nel *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* (CAMDEX) ⁹, *“limited cognitive disturbance”* (disturbo cognitivo limitato) nel *Comprehensive Assessment and Referral*

Evaluation (CARE) ¹⁰. Inoltre, il *Consortium for the Establishment of Registries in Alzheimer’s Disease* (CERAD) ha introdotto il *“possible dementia prodrome”* (il possibile prodromo di demenza) (PDP), termine che equivale ad un punteggio uguale a 0,5 nella CDR ¹¹. Comunque, diversi Autori fanno un uso interscambiabile di questi termini, spesso senza il supporto di criteri psicometrici precisi ^{12,13}.

TERMINOLOGIA, DEFINIZIONI E CRITERI CLINICI OPERATIVI

Differenti criteri diagnostici e differenti terminologie sono state usate negli ultimi anni per descrivere le sindromi pre-demenziali dell’età avanzata ¹⁴. Il *“Benign Senescent Forgetfulness”* (BSF) proposto da Kral nel 1962 ¹⁵ descrive un deficit di memoria stabile non-disabilitante generalmente caratterizzato da incapacità a ricordare dati e parti di un’esperienza, come nomi, date o posti. Per caratterizzare in maniera più precisa le alterazioni della memoria in relazione all’età, il *National Institute of Mental Health* (NIMH) *Working Group* nel 1986 ha proposto i criteri di ricerca per l’AAMI ⁶. Tuttavia i criteri dell’AAMI non si indirizzano verso la progressione di malattia, non operando così una chiara distinzione tra soggetti che potranno sviluppare la demenza e soggetti che rimarranno cognitivamente stabili. Nel tentativo di correggere questo *bias*, Blackford e La Rue hanno frazionato ulteriormente l’AAMI aggiungendo un criterio legato all’età ¹⁶, ma hanno ancora mancato nel considerare il bagaglio culturale; inoltre ad oggi non ci sono studi epidemiologici sul valore predittivo di queste sotto-categorie.

Nel 1994 la *“task force”* dell’*International Psychogeriatric Association* (IPA) in collaborazione con il *World Health Organization* (WHO) ha proposto i criteri diagnostici per il cosiddetto *“aging-associated cognitive decline”* (AACD) ¹⁷ nel quale i pazienti riportano almeno una deviazione standard (SD) al di sotto dell’età di gruppi di soggetti normali utilizzati come riferimento e test neuropsicologici standardizzati per scolarità (per esempio con riferimento ai valori di normalità per soggetti anziani) che valutano diverse funzioni cognitive (memoria e apprendimento, attenzione e concentrazione, pensiero logico, linguaggio e funzioni visuo-spaziali). Nei criteri dell’AACD non c’è una restrizione specifica legata all’età d’esordio: sebbene il declino cognitivo prevalga maggiormente in età avanzata potrebbe in realtà verificarsi molto prima. L’*“age-related cognitive decline”* (ARCD) è definito dal DSM-IV come un *“declino oggettivo nella funzione cognitiva conseguente al processo d’invec-*

chiamamento che è però compreso nei limiti di normalità relativi all'età del soggetto" ¹⁸, ma non ci sono criteri diagnostici definiti, e sono stati condotti pochi studi epidemiologici che utilizzano questa definizione ¹⁹. Il "*mild cognitive disorder*" (MCD) è incluso nei criteri di ricerca dell'*International Classification of Disease-10* (ICD-10) ²⁰. Sebbene la definizione del MCD sia abbastanza diversa da quella del *Mild Neurocognitive Disorder* riportata dal DSM-IV ²¹, queste due categorie diagnostiche hanno molti punti in comune ²². La diagnosi del MCD è utilizzata soltanto quando esiste una diagnosi di una malattia o una condizione clinica che possa essere la causa del disturbo cognitivo.

Il *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA) ha introdotto la categoria diagnostica del "*Cognitive Impairment No Dementia*" (CIND) per classificare tutti i soggetti con declino cognitivo che non rientrino però nei criteri per la demenza ^{23 24}. Questa categoria include i soggetti con declino cognitivo causato da una condizione internistica o psichiatrica (delirium, abuso cronico di alcol o droghe, malattia psichiatrica, depressione e ritardo mentale) e offre il vantaggio di individuare diverse categorie del declino cognitivo, allargate eppure specifiche, che includono la memoria ma non sono limitate ad essa.

IL *MILD COGNITIVE IMPAIRMENT* (MCI)

Il termine "*mild cognitive impairment*" è stato definito per la prima volta operativamente nel 1991 dal *New York University group* e si basava sulle categorie della GDS ⁷ e dopo ridefinito brevemente al *Max Planck Institute* in Germania ²¹, basato sul DSM-III-R ²⁵ e sui criteri dell'ICD-10 ²⁰. Attualmente il termine *mild cognitive impairment* e il suo acronimo MCI sono frequentemente usati negli studi sulle fasi pre-cliniche della demenza, sebbene con diverse e poco coerenti definizioni ^{26 27}. MCI è dunque un'etichetta clinica che include persone anziane non dementi con declino della memoria o comunque con un declino cognitivo ed uno status funzionale non compromesso in maniera significativa ^{28 29}.

Attualmente esiste un'ampia evidenza che il MCI in realtà sia spesso una condizione con precise basi neuropatologiche e con un elevato tasso di progressione verso la demenza e la AD in particolare ^{27 30}. Il MCI sembra quindi essere il target appropriato per un intervento terapeutico ed i fattori predittivi della progressione del MCI verso la demenza sono sottoposti ad un intenso lavoro di ricerca. Al contrario si ipotizza che ARCD e AACD descrivano normali condizioni legate al processo

d'invecchiamento cognitivo senza progredire verso la demenza. Recenti studi hanno dimostrato tuttavia che molti soggetti con alterazioni neuropatologiche di origine degenerativa o vascolare non evidenziano declino cognitivo ⁴, suggerendo così che il MCI potrebbe non avere basi neuropatologiche. Infatti, una larga parte delle evidenze accumulate supporta la possibilità che il MCI rappresenti in realtà le primissime fasi della AD ³⁰.

Nel 2001 alla "*Current Concepts in MCI Conference*" è stata proposta una definizione di MCI che abbracciava in maniera più ampia l'eterogeneità clinica dei pazienti etichettati come MCI, superando il concetto limitativo di declino mnemonico isolato (simile in questo alla categoria del CIND) ³¹. Sono stati quindi proposti tre sottogruppi del MCI: "*amnesic-MCI*" (aMCI o MCI amnesico), "*multiple domains slightly impaired-MCI*" (mdMCI) e "*single non-memory domain-MCI*" (snMCI). I criteri per questi sottogruppi del MCI ad oggi sono stati codificati e resi validi da uno studio epidemiologico soltanto ³². I pazienti con MCI potrebbero evidenziare segni e sintomi di malattia vascolare [MCI con malattia cerebrovascolare (CVD)], di disturbi nel movimento senza una diagnosi di morbo di Parkinson (MCI con parkinsonismo), di disturbi neuropsichiatrici (MCI con sintomi neuropsichiatrici) che includono sia alterazioni del tono dell'umore (MCI con sintomi depressivi) che disturbi comportamentali e psicotici (MCI con sintomi comportamentali e psicotici) ^{31 33}. Seguendo inoltre la categorizzazione clinica della demenza, sono stati proposti sottogruppi del MCI in base alla probabile eziopatogenesi (MCI-AD, MCI vascolare o MCI *Lewy Body Disease*) ³³.

Questi molteplici sottogruppi del MCI recentemente proposti sono destinati a rispecchiare l'eterogeneità delle diverse forme di demenza. Tuttavia è necessario ottenere un "*consensus*" per una definizione nosologica comune e per criteri clinici diagnostici omogenei delle sindromi pre-demenziali. A tale riguardo il MCI sembra ancora essere il miglior candidato come entità diagnostica rispetto a AAMI, ARCD, MND o CIND, ma manca ancora di criteri diagnostici standardizzati ²⁶⁻²⁹. La definizione di AACD appare tuttavia come uno dei migliori costrutti operativi ¹⁷ e la recente riclassificazione del MCI sembra vicina al concetto di AACD ³¹. Attualmente il aMCI, come originariamente proposto da Petersen et al. rimane il più ampio e convalidato sottogruppo nell'ambito delle sindromi pre-demenziali, con un elevato valore predittivo per una eventuale "conversione" verso la AD ^{27 33}.

PREVALENZA DI SINDROMI PRE-DEMENTIALI NEGLI STUDI DI POPOLAZIONE

La prevalenza delle sindromi pre-dementiali varia nei diversi studi come risultato dei differenti criteri diagnostici utilizzati, come anche dei diversi *setting* di provenienza dei vari campioni studiati e delle diverse procedure di valutazione¹⁴. La prevalenza di AAMI in una popolazione dai 65 anni in su varia dal 7%³⁴ al 38,4% in una popolazione randomizzata nell'est della Finlandia³⁵. Quando si aggiungevano i criteri dell'AACD alla stessa popolazione, la prevalenza si dimezzava ed i soggetti che rispondevano ai criteri dell'AACD mostravano un declino cognitivo più grave³⁶. In un altro studio la prevalenza dell'AACD era del 26,6%³⁷ e soltanto del 19,3% in una popolazione dai 60 anni in su. Le prevalenze dell'AACD consistentemente meno elevate rispecchiano l'applicazione di criteri che tengono conto di età e scolarità nelle valutazioni cognitive.

L'*"Italian Project on the Epidemiology of Alzheimer's Disease"* (I.P.R.E.A.) è il primo studio italiano destinato ad ottenere dati *population-based* sulla AD, sulle demenze correlate e sulle sindromi pre-dementiali, in particolare AACD, utilizzando strumenti e procedure diagnostiche specificamente designati, per slatentizzare lievi alterazioni cognitive e funzionali riferiti all'età³⁹. In Italia sono disponibili allo stato attuale dati a livello nazionale sulle sindromi pre-dementiali provenienti dall'*"Italian Longitudinal Study on Aging"* (ILSA), nel quale i criteri clinici sono stati adattati retrospettivamente, applicando criteri diagnostici elaborati successivamente a database preesistenti^{19 40}. Nel 1999 l'ILSA ha valutato il rischio di ARCD riferito alla dieta⁴⁰, evidenziando una prevalenza di ARCD del 5% in soggetti di età superiore ai 65 anni¹⁹.

L'epidemiologia del MCD è stata considerata in due studi con risultati contraddittori^{20 40}. Pochi report hanno utilizzato scale di *staging* della demenza per stimare la prevalenza delle sindromi pre-dementiali^{12 43-45}, con tassi di prevalenza che vanno dal 3%, utilizzando la CDR per la *"questionable dementia"*¹², al 22% del *"mild cognitive decline"* secondo la GDS = 3⁴⁵. Un precedente studio, condotto sul campione ILSA, ha rilevato un tasso di prevalenza del 10,7% per soggetti con CIND¹⁹, che è molto più basso del 30%, che era stato inizialmente riportato dal CSHA, la prevalenza del CIND è stata poi ricalcolata ed è risultata essere uguale a circa il 16%, due volte più elevata della prevalenza della demenza. Nello stesso studio una condizione definita come "perdita di memoria circoscritta" o "deficit di memoria isolato", simile dunque al aM-

CI, aveva una prevalenza del 5,3% e rappresentava il singolo sottogruppo più ampio all'interno del CIND nel CSHA⁴⁶. Un'ulteriore rianalisi del database del CSHA, includendo individui che avevano completato i test neuropsicologici, riportava che l'uso del declino funzionale come criterio addizionale per la diagnosi, riduceva la proporzione dei soggetti diagnosticati con demenza e aumentava la proporzione dei soggetti con CIND (18,5%)⁴⁷. Nell'*"Indianapolis Study of Health and Aging"* la prevalenza del CIND era del 23,4%⁴⁸.

Gli studi di popolazione hanno stimato che la prevalenza del MCI sia più del doppio di quella della demenza²⁸. I criteri diagnostici utilizzati tuttavia variano nei diversi studi, causando forti discrepanze tra le varie stime di prevalenza⁴⁹, andando dal 3% per i soggetti di età oltre i 60 anni³⁸, al 15% per soggetti dai 75 anni in su⁵⁰. Nel campione ILSA, che include un totale di 2.963 di individui dai 65 agli 84 anni, autosufficiente o istituzionalizzato, è stato riportato un tasso di prevalenza del MCI uguale al 3,2%⁴⁰. In un campione *population-based* dell'est della Finlandia, il 5,3% di 1.150 soggetti più anziani (60-76 anni) aveva un punteggio al test di memoria di 1,5 DS al di sotto della media appropriata per età e un punteggio CDR di 0,5, ma non risultavano essere dementi⁵¹. Un tasso di prevalenza del 6,1% è stato riportato su una popolazione anziana finlandese di età compresa tra i 65 e i 79 anni⁵², ma il MCI è stato definito con criteri che erano più simili a quelli del AACD¹⁷ che al MCI²⁷. Molto recentemente, il *Cardiovascular Health Study (CHS) Cognition Study* ha rilevato una prevalenza di aMCI del 6% tra 599 partecipanti, mentre la prevalenza globale del MCI, che include mdMCI, era del 19% su 2.470 partecipanti⁵³. Un recente studio francese di popolazione, il *"Eugeria longitudinal study of cognitive aging"*, ha osservato un tasso di prevalenza del MCI uguale a 3,2% in 833 soggetti con più di 60 anni³⁸.

Nel *"Leipzig Longitudinal Study of the Aged"* (LEILA75+), un campione *population-based* di 1.045 soggetti non-dementi di 75 anni e oltre, il "modified-MCI" e il "modified-AACD" erano stati definiti con gli stessi criteri dei costrutti originali di AACD e di MCI^{17 27}, ad eccezione del criterio di declino soggettivo della memoria. I tassi di prevalenza del MCI e del modified-MCI erano del 3,1% e del 5,1%⁵⁴. Il CSHA ha eliminato il criterio di declino soggettivo della memoria e il criterio che prevede l'integrità delle attività strumentali del vivere quotidiano (IADL), riportando una stima di prevalenza del MCI (3,02%)⁵⁵ molto simile a quella riportata nel ILSA⁴⁰. Nel *Monongabala Valley Independent*

Elders Survey (MoVIES), un gruppo di 1.248 individui con un'età media di 74,6 (5,3) anni, non dementi all'inizio del *survey* e che venivano sottoposti ad una nuova valutazione ogni due anni con follow-up a dieci anni, è stato rilevato un tasso di prevalenza tra il 2,9% e il 4,0% del aMCI⁵⁶. Infine nello studio LEILA75+ sono state stimate per la prima volta le prevalenze delle sottoclassi del MCI (aMCI, mdMCI e snMCI) e le loro modificazioni (criteri originali eccetto il declino cognitivo soggettivo): le prevalenze andavano dal 1 al 15%, in funzione della sottoclasse valutata³².

Età, livello di scolarità e sesso non risultano sempre essere correlati ai tassi di prevalenza delle sindromi pre-demenziali. Soltanto uno studio condotto sul AAMI ha rilevato un declino generale con l'età, con il tasso di prevalenza più elevato nel gruppo più giovane (60-64 anni) e il meno elevato nel gruppo più anziano (75-78 anni)³⁵. I tassi di prevalenza del MCI aumentano con l'età^{51 53}, mentre il CIND non aumenta con l'età oltre gli 85 anni, come è stato riportato nel ILSA e nel CSHA^{19 23}. Altri studi non hanno rilevato un'influenza dell'età sulla prevalenza del AACD o MCI^{37 54}. Tassi di prevalenza più alti sono stati riportati in relazione a bassi livelli di scolarità⁵², anche se sono stati riportati risultati opposti per il AACD³⁷. Nell'est della Finlandia è stata riportata una tendenza alla riduzione dei tassi di prevalenza del MCI da 0-5 anni di scolarità (13,3%) a 9 o più anni (3,0%)⁵¹. Alcuni studi non hanno rilevato differenze nei tassi di prevalenza del CIND o del MCI negli uomini e nelle donne^{23 51}, mentre altri hanno riportato una più elevata prevalenza di AAMI e di AACD negli uomini^{35 37} o di CIND nelle donne¹⁹. Studi finlandesi e tedeschi non hanno invece riportato alcuna differenza tra i due sessi nella prevalenza del AACD e del MCI^{37 54}. L'ILSA ha riportato che la prevalenza del MCI aumentava con l'età, diminuiva con il livello di scolarità e non era modificata dal sesso⁴⁰. La variabilità nelle stime di prevalenza delle sindromi pre-demenziali nei diversi studi *population-based* indica che sono necessari studi epidemiologici eseguiti su diverse popolazioni, con criteri diagnostici standardizzati, destinati a identificare le sindromi pre-demenziali senza modificazioni successive dei criteri diagnostici per adattarli a database pre-esistenti. È di decisiva importanza selezionare costrutti clinici che possano essere fortemente predittivi di progressione verso la demenza e considerare l'opportunità di rivedere ulteriormente i criteri delle entità cliniche più diffuse, come la presenza del declino soggettivo di memoria e l'integrità delle IADL per la diagnosi del MCI. Infatti, il

primo rapporto del "*International Working Group*" sul MCI, includeva le due seguenti raccomandazioni: 1) evidenza di deterioramento cognitivo dimostrata o dal declino misurato oggettivamente nel tempo e/o dal declino riportato soggettivamente da parte del paziente e/o dal *caregiver* assieme a deficit cognitivi oggettivi; 2) ADL preservate e IADL integre o compromesse in minima parte²⁹. Nella Tabella I sono presentati i tassi di prevalenza di diverse forme di sindromi pre-demenziali nei principali studi di popolazione.

LA PROGRESSIONE DELLE SINDROMI PRE-DEMENTIALI

L'attuale interesse nelle sindromi pre-demenziali e in particolare nel MCI è dovuto alla fondata possibilità che il MCI sia in realtà una fase prodromica di demenza, in particolare della AD^{27 30}. Diversi studi hanno suggerito che la maggior parte dei pazienti che rispondono ai criteri clinici per la diagnosi di MCI progrediranno verso la AD, ma i tassi di conversione in AD e in demenza hanno una grande variabilità. Le possibili cause di queste discrepanze tra i vari studi includono varie caratteristiche nelle popolazioni studiate (studi *clinical-based vs.* studi *population-based*), durata del follow-up e i criteri diagnostici delle varie sindromi pre-demenziali utilizzati nei diversi studi^{14 57}, sebbene in un recente studio è stato rilevato che differenti criteri diagnostici possono influenzare le stime di prevalenza delle varie sindromi pre-demenziali ma non la loro progressione verso la demenza⁵⁵.

I soggetti classificati secondo i criteri della BSF hanno mostrato di progredire verso la demenza con tassi del 9% in tre anni e del 37% in sette anni^{58 59}. Gli annuali tassi di conversione in demenza, per i soggetti classificati secondo i criteri del AAMI, variano tra l'1 e il 3%^{60 61} e il 24%⁶². In uno studio *population-based*, il gruppo dei soggetti che rispondevano ai criteri dell'AACD è risultato essere più omogeneo di quello dei soggetti MCI, con una progressione verso la demenza con un tasso del 28,6%, in un follow-up di tre anni, smentendo quindi l'idea che l'AACD fosse una entità clinica stabile, non progressiva e quindi sostanzialmente non patologica³⁸. Utilizzando criteri simili, il 28% dei pazienti con ARCD sviluppava demenza dopo due anni⁶³. Uno studio *population-based* ha rilevato che il 12% dei pazienti classificati come MCD, secondo i criteri ICD-10, sviluppava demenza dopo circa 4 anni⁴². Inoltre, il 15% dei soggetti dai 65 anni in su e il 15-25% dei soggetti dai 75 anni in su, classificati nella categoria "*minimal dementia*" del CAMDEX, sviluppavano demenza clinicamente apparente dopo un anno^{43 64 66}. I tassi annui

Tab. I. Tassi di prevalenza delle sindromi pre-demenziali per annum secondo differenti criteri clinici diagnostici nei principali studi *population-based*.

Reference	Soggetti	Criteri diagnostici	Tasso di prevalenza (%)
Ebly et al. (1994) ²³	2.914 soggetti da liste mediche (includendo istituzionalizzati) età: 65 anni ed oltre	CIND	30
Koivisto et al. (1995) ³⁵	1.049 soggetti da population-register aged from 60 to 78 years	AAMI AAMI (inclusion criteria only)	37 46
Hanninen et al. (1996) ³⁶	402 soggetti da population-register aged from 68 to 78 years	AACD	27
Cooper et al. (1996) ⁴³	407 soggetti da general practitioner lists aged 65 and older	Minimal dementia (CAMDEX)	16
Christensen et al. (1997) ⁴²	897 soggetti da electoral role aged 70 and older	MCD (ICD-10)	4
Andersen et al. (1997) ¹²	3.346 soggetti da population-register aged from 65 to 84 years	Questionable dementia (CDR = 0,5)	3
Frisoni et al. (2000) ⁵⁰	1.435 soggetti da a door-to-door survey aged from 75 to 95 years	MCI (1 SD below age and education specific mean on the MMSE)	15
Di Carlo et al. (2000) ¹⁹	3.425 soggetti da population-register (including institutions) aged from 65 to 84 years	CIND ARCD (MMSE < 24; CAMCOG < 80)	10,7 8
Ritchie et al. (2001) ³⁸	833 soggetti da general practitioner lists aged 60 and older	MCI (1 SD below mean on memory test) AACD	3 21
Hanninen et al. (2002) ⁵¹	1.150 soggetti da population-register aged from 60 to 76 years	MCI (1,5 SDs below age specific mean on cognitive and memory test)	5,3
Busse et al. (2003) ⁵⁴	1.045 soggetti da population-register aged 75 years and older	MCI (1 SD below age- and education-specific norms on memory test with SMC) MCI-modified (1 SD below age- and education-specific norms on memory test without SMC) AACD AACD-modified Without SMC	3,1 5,1 8,8 19,7
Fisk et al. (2003) ⁵⁵	1.790 soggetti da population-register aged 65 years and older	MCI (objective impairment in a memory test, intact general cognitive functioning, SMC, and intact IADL) MCI (objective impairment in a memory test, intact general cognitive functioning, without SMC and intact IADL)	1,03 3,02
Lopez et al. (2003) ⁵³	3.608 soggetti da population-register; prevalence of MCI was determined for the whole cohort, and specific MCI subtypes of MCI were examined on 927 subjects	MCI MCI amnesic-type (> 1.5 SDs below individuals of comparable age and educational level in delayed verbal or nonverbal recall and normal in other cognitive function; nondemented; without intact IADL)	19 6

Reference	Soggetti	Criteri diagnostici	Tasso di prevalenza (%)
		MCI multiple cognitive deficits-type (> 1.5 SDs below individuals of comparable age and educational level in at least one cognitive domain not including memory, or one abnormal test result in at least two other domains; nondemented; without intact IADL)	16
Ganguli et al. (2004) ⁵⁶	1.248 soggetti da voter registration lists aged 65 and older MCI	(1 SD below mean on memory test with normal MMSE: 25+)	3,2
Solfrizzi et al. (2004) ⁴⁰	2.963 soggetti da population-register (including institutions) aged from 65 to 84 years	MCI (1,5 SDs below mean age- and education-adjusted on the MMSE and 10 th percentile below age- and education-adjusted on memory test, without SMC and intact ADL/IADL)	3,2

CIND: Cognitive Impairment No-dementia
 AAM: Age-associated Memory Impairment
 AACD: Aging-associated Cognitive Decline
 CAMDEX: Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination
 MCD: Mild Cognitive Decline
 ICD-10: International Classification of Diseases, 10th Revision
 CDR: Clinical Dementia rating Scale
 ARCD: Age-related Cognitive Decline
 MMSE: Mini-mental State Examination
 CAMCOG: Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination COGNITIVE subscale
 MCI: Mild Cognitive Impairment
 SMC: subjective memory complaint
 IADL: Instrumental Activities of Daily Living

di conversione verso la demenza delle sindromi pre-demenziali variano dall'1-4% ^{45 67} al 40% ³¹. I tassi annui di conversione in demenza di pazienti classificati come "questionable dementia" con la CDR variano dal 6-8% ^{29 68} al 16% ⁶⁹. In particolare, Morris et al. hanno categorizzato clinicamente i soggetti con CDR 0,5 in tre gruppi: CDR 0,5/AD, CDR 0,5/*incipientAD* e CDR 0,5/*uncertain dementia* ³⁰.

Alcuni studi clinici hanno riportato tassi annui di conversione del MCI in AD tra il 10% e il 15% ^{27 70}, mentre altri Autori hanno rilevato tassi superiori al 40% ²⁸. L'ILSA ha riportato un tasso di progressione verso la demenza di 3,8/100 *persons-years* ⁴⁰. Questi risultati concordano con altri studi *population-based* condotti su MCI (4%) e AAMI (3%) ^{38 64}. I tassi di progressione dell'ILSA sono risultati invece essere più bassi di quelli degli studi del LEILA75+ (11% per MCI e 8% per MCI-modified) ⁵⁴. L'esclusione nell'ILSA dei criteri diagnostici del "subjective memory complaint" e delle ADL non compromesse potrebbero aver influito sui tassi di prevalenza e conversione verso la demenza ^{71 72}. L'età sembra non influenzare questi tassi, sebbene que-

sto dato potrebbe esser dovuto al ristretto numero di casi che progredivano in demenza.

La progressione dell'ILSA verso la AD, la VaD e verso altri tipi di demenza era 2,3/, 1,3/, e 0,3/100 *persons-years* ⁴⁰. Questi tassi erano più bassi di quelli verso la AD dello studio PAQUID (8,3/100 *persons-years*), ma più alti per gli altri tipi di demenza (0,75/100 *persons-years* includendo la VaD) ⁷³. Molto recentemente, nello studio MoVIES, in un intervallo di 2 anni, i pazienti con aMCI progredivano verso la AD dall'11,1 al 16,7% e progredivano verso le altre forme di demenza fino al 5,0%. Tra coloro che sopravvivevano ai 10 anni di follow-up dopo essere stati diagnosticati come MCI, il 27% sviluppava la demenza (23% sviluppava AD) ⁵⁶.

Petersen et al. hanno ipotizzato che probabilmente il mdMCI progredisce in VaD, mentre aMCI probabilmente progredisce verso la AD ³¹. Nell'ILSA il 33% dei pazienti con MCI prevalente progredivano verso la VaD ⁴⁰. Sulla base di queste suggestioni sarebbe interessante anche conoscere come il mdMCI relazioni con il *Vascular Cognitive Impairment* (VCI), un termine riferito a tutte le forme dal

lieve al grave indebolimento cognitivo associato a CVD, includendo “*vascular CIND*” e “*vascular MCI*”, per esempio, sindromi di pre-demenza con una presunta base vascolare primaria, come anche VaD⁷⁴. Infatti, si crede che il caratteristico profilo neuropsicologico del VCI includa frequentemente un primo indebolimento dell’attenzione e una funzione di controllo esecutiva, con un rallentamento del gesto motorio e del processo di conoscenza, mentre la memoria episodica è relativamente risparmiata paragonata a quella in AD⁷⁵.

Nello studio LEILA75+, i soggetti con una diagnosi di MCI progredivano in demenza ad un tasso dal 10 al 55% su 2,6 anni, in relazione al sottogruppo MCI a cui appartenevano, con l’aMCI che risultava essere quello con il più alto potere predittivo³². Tra tutti i soggetti senza diagnosi di demenza durante la prima fase del CSHA nel 1991, era più probabile che i soggetti CIND avessero un *outcome* negativo rispetto ai soggetti senza declino cognitivo in un follow-up di 5 anni, ed in particolare con un triplicato rischio di progressione verso la demenza (47% vs. 15%)⁷⁶.

I dati mostrati precedentemente, in contrasto con gli studi basati su serie cliniche dove la progressione è più uniforme, suggeriscono che negli studi *population-based* la classificazione MCI è instabile^{40 56 77}.

In aggiunta all’aMCI, altre sindromi potrebbero progredire in demenza. Nello studio MoVIES dal 2 al 3% degli individui precedentemente normali svilupparono MCI in un periodo di 2 anni, tra l’11 e il 21% dei soggetti con MCI restavano MCI e dal 33 al 56% erano non-MCI, metà dei quali ritornavano normali o comunque senza declino cognitivo⁵⁶.

Nel *Kungsholmen Project*, in un campione di popolazione di 1.435 soggetti anziani, il 34% dei soggetti con lieve CIND moriva, il 35% progrediva verso la demenza, l’11% rimaneva stabile e il 25% migliorava cognitivamente dopo un follow-up di 3 anni⁷⁷. Infine nell’ILSA, in un periodo di follow-up di 3,5 anni, nei 124 casi di MCI che non progredivano verso la demenza, 24 pazienti erano ancora MCI, 6 avevano un declino cognitivo ma non erano classificati come dementi e 27 ritornavano ad uno normale stato cognitivo⁴⁰.

L’apparente omogeneità del MCI e la sua progressione verso la AD in campioni clinici potrebbe in realtà essere il risultato del *setting* di reclutamento del campione e di criteri di selezione. Tuttavia in un recente studio clinico, dopo un periodo di follow-up di tre anni, l’11% dei pazienti MCI mostrava un miglioramento cognitivo, il 53% era stabile e il 35% si deteriorava e veniva diagnosticato come demente, suggerendo che il MCI sia un predittore etero-

geneo e che il risultato al follow-up dipenda dalla popolazione presa in esame e da come il MCI viene definito⁷⁸. I soggetti che vengono seguiti da una “*Memory clinic*” sono probabilmente ad un diverso e più avanzato livello di declino cognitivo se paragonati ai soggetti di campioni *population-based* con declino cognitivo, poiché erano in grado di notare un deficit di memoria e cercavano attivamente aiuto. Testare soggetti MCI dal punto di vista neuropsicologico con strumenti che siano sensibili ai cambiamenti nella cognitivtà potrebbe essere il metodo più appropriato per valutare l’evoluzione di questa eterogenea condizione. Attualmente la recente sottoclassificazione MCI attuata secondo le caratteristiche cognitive dei soggetti esaminati (aMCI, snMCI e mdMCI), secondo la presentazione clinica (MCI con parkinsonismo o MCI con CVD) o secondo la probabile eziologia (MCI-AD, MCI-vascolare o MCI-*Lewy Body Disease*) rappresenta un tentativo di controllare questa eterogeneità. Sfortunatamente al momento gli stadi preclinici delle altre forme di demenza, diversamente dalla AD, non sono ben delineati; inoltre non tutti i soggetti con MCI progrediranno verso la demenza ed alcuni soggetto MCI potrebbero essere stabili da un punto di vista cognitivo o ritornare ad uno status cognitivo di normalità^{40 56 77}. Nella Tabella II sono riportati i principali studi *population-based* che esaminano la progressione verso la demenza delle diverse forme della sindrome pre-demenziale.

Conclusioni

La ricerca clinica si è recentemente focalizzata sull’identificazione di diverse condizioni cliniche che potrebbero rappresentare uno stadio sintomatico iniziale delle sindromi demenziali. La prevalenza e l’incidenza delle sindromi pre-demenziali varia come risultato dei diversi criteri diagnostici, come anche di una diversa campionatura e di diverse procedure di accertamento diagnostico utilizzate. L’età, il livello di scolarità e il sesso non influenzano sempre i tassi di prevalenza delle sindromi pre-demenziali. I tassi d’incidenza sembrano poi aumentare con l’età e sono più elevati in soggetti con un basso livello di scolarità.

Tra le altre sindromi pre-demenziali il MCI sembra essere in costrutto attualmente preferibile e meglio caratterizzato da un punto di vista diagnostico, sebbene i tentativi di valutare il MCI in studi *population-based* siano stati ostacolati dalla necessità di adattare retrospettivamente in tali studi i criteri diagnostici⁷⁹. Un’altra possibile fonte di variabilità

Tab. II. Rates of progression to dementia in principal *population-based* studies.

Reference	Subjects at follow-up	Diagnostic criteria	Outcome in follow-up period
Snowdon et al. (1994) ⁶¹	27 AAMI patients from a door-to-door survey aged 65 and older in a 8-year follow-up	AAMI (GDS = 3)	7% dementia
Hanninen et al. (1995) ⁶⁰	176 AAMI subjects from population-register aged from 60 to 77 years in a 3.6-year follow-up	AAMI	9% dementia 7% AD
Cooper et al. (1996) ⁴³	67 subjects from general practitioner lists aged 65 and older in a 2.3-year follow-up	Minimal dementia (CAMDEX)	34% dementia
Ritchie et al. (2001) ³⁸	27 MCI and 174 AACD subjects from general practitioner lists aged 60 and older in a 3-year follow-up	MCI (1 SD below mean on memory test) AACD	11% dementia 29% dementia
Larrieu et al. (2002) ⁷³	40 MCI patients from population-register aged 70 years and older in a 5-year follow-up	MCI (> 1 SD below age and education specific mean on the MMSE and memory test)	8.3% dementia 0.75% other dementia
Busse et al. (2003) ⁵⁴	29 MCI, 47 MCI-modified, 82 AACD, and 183 AACD-modified patients from population-register aged 75 years and older in a 3-year follow-up	MCI (1 SD below age- and education-specific norms on memory test with SMC)	33.3% dementia
		MCI-modified (1 SD below age- and education-specific norms on memory test without SMC)	22.7% dementia
		AACD	47.1% dementia
		AACD-modified Without SMC	36.4% dementia
Solfrizzi et al. (2004) ⁴⁰	139 MCI patients from population-register (including institutions) aged from 65 to 84 years in a 3.5-year follow-up	MCI (1.5 SDs below mean age- and education-adjusted on the MMSE and 10 th percentile below age- and education-adjusted on memory test, without SMC and intact ADL/IADL)	3.8% dementia 2.3% AD 1.3% VaD 0.3 other dementia

AAMI: Age-associated Memory Impairment
 GDS: Global Deterioration Scale
 AD: Alzheimer's disease
 CAMDEX: Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination
 MCD: Mild Cognitive Decline
 ICD-10: International Classification of Diseases, 10th Revision
 CDR: Clinical Dementia rating Scale
 ARCD: Age-related Cognitive Decline
 MMSE: Mini-mental State Examination
 CAMCOG: Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination COGNITIVE subscale
 MCI: Mild Cognitive Impairment
 SMC: subjective memory complaint
 IADL: Instrumental Activities of Daily Living
 ADL: Activities of Daily Living
 VaD: vascular dementia

nella classificazione delle sindromi pre-demenziali è lo status funzionale, un criterio diagnostico ope-

razionale che non è stato standardizzato in studi precedenti⁷¹. I tassi di prevalenza, d'incidenza e di

progressione verso la demenza variano sensibilmente includendo soggetti con IADL non intatte ma senza disfunzione cognitiva⁷¹ o soggetti con ADL non intatte per patologie di tipo non cognitivo^{40,72}. Infine la classificazione delle sindromi pre-demenziali potrebbe essere influenzata dagli strumenti utilizzati per gli accertamenti neuropsicologici. Infatti è stato riportato che il declino delle funzioni esecutive, sebbene non concorde con la storia naturale della AD, potrebbe influenzare tanti soggetti come l'“*isolated memory impairment*”⁸⁰, suggerendo che l'AACD¹⁷ e la recente sotto-classificazione MCI³¹ potrebbero essere ad oggi i migliori costrutti operazionali.

Molti studi hanno suggerito che la maggior parte dei soggetti MCI sarebbero progrediti verso la AD. Comunque i tassi di conversione in AD e in de-

menza variano ampiamente tra i vari studi, in parte a causa delle caratteristiche della popolazione coinvolta e della lunghezza del follow-up. Recenti acquisizioni suggeriscono che negli studi *population-based* la classificazione MCI non è sempre coerente, in disaccordo con gli studi clinici dove la progressione è più uniforme. La distinzione dicotomica del MCI dalla demenza permette di definire clinicamente la progressione da MCI in demenza, ma fallisce nel catturare l'eterogeneità dei risultati osservati o persino l'eterogeneità dello stesso MCI. Criteri clinici standardizzati che includano strumenti validati per accertare il declino funzionale nei suoi primissimi stadi e l'evoluzione eterogenea del MCI sono necessari per una definizione più omogenea e predittiva di sindrome pre-demenziale.

Recentemente sono state proposte una varietà di sindromi pre-demenziali definite clinicamente con differenti criteri diagnostici e differenti nomenclature per descrivere deficit cognitivi sintomatici non-disabilitanti che si manifestano in età avanzata. L'incidenza e la prevalenza delle diverse sindromi pre-demenziali variano come risultato dei diversi strumenti, procedure e criteri diagnostici e dei diversi *setting* utilizzati. I tassi d'incidenza di tutte le pre-demenza aumentano con l'età e sono più elevati in soggetti con un minore grado di educazione, ma l'età, il bagaglio educativo e il sesso non sono concordemente legati ai tassi di prevalenza. C'è un particolare interesse nel *mild cognitive impairment* perché si pensa che questa sindrome di pre-demenza sia una fase prodromica della malattia di Alzheimer. Diversi studi hanno proposto che la maggior parte dei pazienti che rispondono ai criteri del *mild cognitive impairment* progrediranno nella malattia di Alzheimer, ma i tassi di conversione nella malattia di Alzheimer e la demenza variano molto tra i

vari studi. Inoltre la definizione del *mild cognitive impairment* è meno coerente negli studi che si basano sulla popolazione che negli studi clinici, nei quali la progressione in malattia di Alzheimer è dunque più coerente. Per chiarire le fonti delle scoperte discordanti nella letteratura, questa rivista sintetizza gli studi epidemiologici esistenti di tutte le sindromi di pre-demenza clinicamente definite e della loro progressione nella demenza. Tuttavia negli studi *population-based* la classificazione del *mild cognitive impairment* è meno coerente che negli studi clinici, suggerendo che il *mild cognitive impairment* sia un predittore eterogeneo e che il risultato al follow-up dipende da quale popolazione è presa in esame e da come il *mild cognitive impairment* è definito e diagnosticato.

Parole chiave: Demenza • *Mild cognitive impairment* • *Aging-associated cognitive decline* • MCI • AACD • ARCD • AAMI • Malattia di Alzheimer • Demenza vascolare

BIBLIOGRAFIA

- D'Introno A, Panza F, Colacicco AM, Capurso A, Solfrizzi V. *Mild Cognitive Impairment and related entities: role of vascular risk factors*. In: Panza F, Solfrizzi V, Capurso A, eds. *Diet and Cognitive Decline*. NY, USA: Nova Science Publishers, Inc, 2004, pp. 1-33.
- Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, et al. *Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:633-44.
- Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Parigi AD, Capurso SA, et al. *Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors*. *Neurobiol Aging* 2006;27:933-40.
- Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales*. *Lancet* 2001;357:169-75.
- Goldman WP, Price JL, Storandt M, Grant EA, McKeel DW Jr, Rubin EH, et al. *Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease*. *Neurology* 2001;56:361-7.
- Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. *Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change-report of a National Institute of Mental Health work group*. *Dev Neuropsychol* 1986;2:261-76.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. *The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia*. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-9.

- ⁸ Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. *A new clinical scale for the staging of dementia*. Br J Psychiatry 1982;140:566-72.
- ⁹ Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. *CAMDEX. A standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia*. Br J Psychiatry 1986;149:698-709.
- ¹⁰ Gurland BJ, Dean LL, Copeland J, Gurland R, Golden R. *Criteria for diagnosis of dementia in the community elderly*. Gerontologist 1982;22:180-6.
- ¹¹ Morris JC, Edland S, Clark C, Galasko D, Koss E, Mohs R, et al. *The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease*. Neurology 1993;43:2457-65.
- ¹² Andersen K, Lolk A, Nielsen H, Andersen J, Olsen C, Kragh-Sorensen P. *Prevalence of very mild to severe dementia in Denmark*. Acta Neurol Scand 1997;96:82-7.
- ¹³ Andersen K, Nielsen H, Lolk A, Andersen J, Becker I, Kragh-Sorensen P. *Incidence of very mild to severe dementia and Alzheimer's disease in Denmark: the Odense Study*. Neurology 1999;52:85-90.
- ¹⁴ Bischof J, Busse A, Angermeyer MC. *Mild cognitive impairment - a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches*. Acta Psychiatr Scand 2002;106:403-14.
- ¹⁵ Kral VA. *Senescent forgetfulness: benign and malignant*. Can Med Assoc J 1962;86:257-60.
- ¹⁶ Blackford RC, La Rue A. *Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: proposed improvements from the field*. Dev Neuropsychol 1989;5:295-306.
- ¹⁷ Levy R. *Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization*. Int Psychogeriatrics 1994;6:63-8.
- ¹⁸ American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- ¹⁹ Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, et al. *Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging*. J Am Geriatr Soc 2000;48:775-82.
- ²⁰ World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Chapter V, categories F00-F99. Mental, behavioural, and developmental disorders, clinical description and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization 1992.
- ²¹ Zaudig M. *A new systematic method of measurement and diagnosis of "mild cognitive impairment" and dementia according to ICD-10 and DSM-III-R criteria*. Int Psychogeriatr 1992;(Suppl 2):203-19.
- ²² Christensen H, Henderson AS, Jorm AF, Mackinnon AJ, Scott R, Korten AE. *ICD-10 mild cognitive disorder: epidemiological evidence on its validity*. Psychol Med 1995;25:105-20.
- ²³ Ebly EM, Parhad IM, Hogan DB, Fung TS. *Prevalence and types of dementia in the very old: results from the Canadian Study of Health and Aging*. Neurology 1994;44:1593-600.
- ²⁴ Ebly EM, Hogan DB, Parhad IM. *Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging*. Arch Neurol 1995;52:612-9.
- ²⁵ American Psychiatric Association Committee on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd Edition revised (DSM-III-R)*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1987.
- ²⁶ Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. *Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia*. Neurology 1991;41:1006-9.
- ²⁷ Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. *Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome*. Arch Neurol 1999;56:303-8.
- ²⁸ Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, De Kosky ST. *Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology 2001;56:1133-42.
- ²⁹ Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. *Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment*. J Intern Med 2004;256:240-6.
- ³⁰ Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. *Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease*. Arch Neurol 2001;58:397-405.
- ³¹ Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. *Current concepts in mild cognitive decline*. Arch Neurol 2001;58:1985-92.
- ³² Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. *Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity*. Psychol Med 2003;33:1029-38.
- ³³ Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, Barker WW, Duara R. *Mild cognitive impairment: directions for future research*. Neurology 2003;61:438-44.
- ³⁴ Coria F, Gomez de Caso JA, Minguez L, Rodriguez-Artalejo F, Claveria LE. *Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:973-6.
- ³⁵ Koivisto K, Reinikainen KJ, Hanninen T, Vanhanen M, Helkala EL, Mykkanen L, et al. *Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland*. Neurology 1995;45:741-7.
- ³⁶ Richards M, Touchon J, Ledesert B, Richie K. *Cognitive decline in ageing: are AAMI and AACD distinct entities? Int J Geriatr Psychiatry 1999;14:534-40*.
- ³⁷ Hanninen T, Koivisto K, Reinikainen KJ, Helkala EL, Soininen H, Mykkanen L, et al. *Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population*. Age Ageing 1996;25:201-5.
- ³⁸ Ritchie K, Artero S, Touchon J. *Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study*. Neurology 2001;56:37-42.
- ³⁹ Scafato E, Gandin C, Farchi G, Abete P, Baldereschi M, Di Carlo A, et al. and the IPREA Working group. *Italian*

- Project on the Epidemiology of Alzheimer's disease (I.P.R.E.A.): study design and methodology of the cross-sectional survey.* Aging Clin Exp Res 2005;17:29-34.
- ⁴⁰ Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al. for the Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. *Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia.* Neurology 2004;63:1882-91.
- ⁴¹ Solfrizzi V, Panza F, Torres F, Mastroianni F, Del Parigi A, Venezia A, et al. *High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline.* Neurology 1999;52:1524-30.
- ⁴² Christensen H, Henderson AS, Korten AE, Jorm AF, Jacomb PA, Mackinnon AJ. *ICD-10 mild cognitive disorder: its outcome three years later.* Int J Geriatr Psychiatry 1997;12:581-6.
- ⁴³ Cooper B, Bickel H, Schaufele M. *Early development and progression of dementing illness in the elderly: a general-practice based study.* Psychol Med 1996;26:411-9.
- ⁴⁴ Meguro K, Ishii H, Yamaguchi S, Ishizaki J, Sato M, Hashimoto R, et al. *Prevalence and cognitive performances of clinical dementia rating 0.5 and mild cognitive impairment in Japan: the Tajiri Project.* Alzheimer Dis Assoc Disord 2004;18:3-10.
- ⁴⁵ Snowdon J, Lane F. *The prevalence and outcome of depression and dementia in Botany's elderly population.* Int J Geriatr Psychiatry 2001;16:293-9.
- ⁴⁶ Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, et al. *Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population.* Lancet 1997;349:1793-6.
- ⁴⁷ Larrea FA, Fisk JD, Graham JE, Stadnyk K. *Prevalence of cognitive impairment and dementia as defined by neuropsychological test performance.* Neuroepidemiology 2000;19:121-9.
- ⁴⁸ Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, Ogunniyi AO, Gureje O, Perkins A, et al. *Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging.* Neurology 2001;57:1655-62.
- ⁴⁹ Schroder J, Kratz B, Pantel J, Minnemann E, Lehr U, Sauer H. *Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample.* J Neural Transm 1998;54(Suppl):51-9.
- ⁵⁰ Frisoni GB, Fratiglioni L, Fastbom J, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. *Mild cognitive impairment in the population and physical health: data on 1,435 individuals aged 75 to 95.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000;55:M322-8.
- ⁵¹ Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. *Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects.* Acta Neurol Scand 2002;106:148-54.
- ⁵² Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. *Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study.* Neurology 2001;56:1683-9.
- ⁵³ Lopez OL, Jagust WJ, De Kosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. *Prevalence and classification of Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study.* Arch Neurol 2003;60:1385-9.
- ⁵⁴ Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. *Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+).* Br J Psychiatry 2003;182:449-54.
- ⁵⁵ Fisk JD, Merry HR, Rockwood K. *Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment.* Neurology 2003;61:1179-84.
- ⁵⁶ Ganguli M, Dodge HH, Shen C, De Kosky ST. *Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study.* Neurology 2004;63:115-21.
- ⁵⁷ Palmer K, Fratiglioni L, Winblad B. *What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment.* Acta Neurol Scand 2003;179(Suppl):14-20.
- ⁵⁸ O'Brien JT, Beats B. *Do subjective memory complaints precede dementia? A three year follow-up of patients with supposed "benign senescent forgetfulness".* Int J Geriatr Psychiatry 1992;7:481-6.
- ⁵⁹ Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, et al. *Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort.* Ann Neurol 1989;25:317-24.
- ⁶⁰ Hanninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Helkala EL, Reinikainen KJ, Soininen H, et al. *A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia.* J Am Geriatr Soc 1995;43:1007-15.
- ⁶¹ Snowdon J, Lane F. *A longitudinal study of age-associated memory impairment.* Int J Geriatr Psychiatry 1994;9:779-87.
- ⁶² Coria F, Gomez De Caso JA, Duarte J. *Age-associated memory impairment: nosology and outcome.* J Neurol 1992;2(Suppl):66.
- ⁶³ Celsis P, Agniel A, Cardebat D, Demonet JF, Ousset PJ, Puel M. *Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:601-8.
- ⁶⁴ O'Connor DW, Pollitt PA, Jones BJ, Hyde JB, Fellowes JL, Miller ND. *Continued clinical validation of dementia diagnosed in the community using the Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination.* Acta Psychiatr Scand 1991;83:41-5.
- ⁶⁵ Paykel ES, Huppert FA, Brayne C. *Incidence of dementia and cognitive decline in over-75s in Cambridge: overview of cohort study.* Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1998;33:387-92.
- ⁶⁶ Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, Schmand B, Launer IJ, Jolles J, et al. *Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment.* J Neurol 1999;246:477-85.
- ⁶⁷ Reisberg B, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Buttinger C, Sinaiko E, et al. *Longitudinal course of normal aging and progressive dementia of the Alzheimer's type: a prospective study of 106 subjects over a 3.6 year mean interval.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1986;10:571-8.
- ⁶⁸ Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. *Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information.* Arch Neurol 2000;57:675-80.
- ⁶⁹ Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y. *Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome.* J Am Geriatr Soc 1997;45:321-8.

- ⁷⁰ Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadeau G, et al. *Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study*. *Neurology* 1996;46:661-5.
- ⁷¹ Nygard L. *Instrumental activities of daily living: a stepping-stone towards Alzheimer's disease diagnosis in subjects with mild cognitive impairment?* *Acta Neurol Scand* 2003;179(Suppl):42-6.
- ⁷² Boeve B, McCormick J, Smith G, Ferman T, Rummans T, Carpenter T, et al. *Mild cognitive impairment in the oldest old*. *Neurology* 2003;60:477-80.
- ⁷³ Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, et al. *Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort*. *Neurology* 2002;59:1594-9.
- ⁷⁴ O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. *Vascular cognitive impairment*. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
- ⁷⁵ Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. *Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials. Is a focus on subcortical vascular dementia a solution?* *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:262-72.
- ⁷⁶ Tuokko H, Frerichs R, Graham J, Rockwood K, Kristjansson B, Fisk J, et al. *Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia*. *Arch Neurol* 2003;60:577-82.
- ⁷⁷ Palmer K, Wang HX, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. *Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons; results from the Kungsholmen Project*. *Am J Psychiatry* 2002;159:435-42.
- ⁷⁸ Wahlund LO, Pihlstrand E, Jonhagen ME. *Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic*. *Acta Neurol Scand* 2003;179(Suppl):21-4.
- ⁷⁹ Petersen RC. *Challenges of epidemiological studies of Mild Cognitive Impairment*. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:1-2.
- ⁸⁰ Royall DR, Chiodo LK, Polk MJ. *Misclassification is likely in the assessment of mild cognitive impairment*. *Neuroepidemiology* 2004;23:185-91.