

La variabilità delle stime epidemiologiche relative al *mild cognitive impairment* e alle demenze

Laura FRATIGLIONI, Barbara CARACCILO e Katie PALMER

Aging Research Center, Division of Geriatric Epidemiology, Neurotec Department, Karolinska Institutet, Stoccolma, Svezia

Riassunto. - La variabilità nelle stime di occorrenza rappresenta uno degli aspetti fondamentali dell'epidemiologia della demenza e del *mild cognitive impairment* (MCI). In questo articolo sono affrontati due livelli di variabilità che influenzano la ricerca epidemiologica sulla demenza e sull'MCI: il livello concettuale e il livello operativo. In particolare, viene evidenziato come la mancanza di una precisa definizione concettuale dell'MCI determini una maggiore variabilità nelle stime di occorrenza di questo disturbo rispetto alla demenza. Solo quando saranno meglio precisati criteri e scopi del concetto "MCI", tale variabilità potrà diminuire.

Parole chiave: mild cognitive impairment, demenze, epidemiologia.

Summary (*Variability of epidemiological measures in mild cognitive impairment and dementia*). - Variability in occurrence estimates is one of the basic features of the epidemiology of dementia and mild cognitive impairment (MCI). This review will cover two levels of variability that affect epidemiological research on dementia and MCI: the conceptual and the operational level. More specifically, it is highlighted how the lack of a precise definition of MCI leads to a greater variability in the occurrence estimates of this condition, when compared to dementia. Variability will decrease only when more precise criteria and aims of the concept "MCI" will be specified.

Key words: mild cognitive impairment, dementias, epidemiology.

Introduzione

La variabilità delle stime epidemiologiche nel *mild cognitive impairment* (MCI) e nella demenza può essere articolata in cinque punti fondamentali: a) la variabilità nella demenza presenta aspetti diversi dalla variabilità nell'MCI; b) la variabilità nella demenza è bassa, quando non consideriamo le forme lievi o i diversi tipi di demenza; c) la variabilità nell'MCI è elevata, soprattutto a causa di un'imprecisa definizione concettuale; d) la definizione di MCI si trova in una fase di transizione; e) la variabilità nell'MCI diminuirà solo quando saranno stabiliti scopi e criteri più precisi.

Variabilità

La variabilità nelle stime epidemiologiche dell'MCI e di demenza differisce sia quantitativamente che qualitativamente. Per l'MCI il punto critico permane a livello concettuale, in quanto una omogenea e precisa definizione di MCI non è stata ancora

proposta e, tanto meno, universalmente accettata. Per la demenza, si riscontra una concordanza a livello concettuale che, tuttavia, non si traduce ancora in un accordo sul piano operativo nei casi di forme lievi e nella diagnosi differenziale di tipo di demenza.

Variabilità nella demenza

A livello concettuale, la variabilità nelle stime epidemiologiche della demenza è generalmente bassa. Vi è, infatti, una concordanza sostanziale tra i tre sistemi più diffusi di classificazione (DSM-III, DSM-IV e ICD-10) [1-3] circa i criteri che definiscono la demenza. In tutte le tre definizioni sono previsti disturbi di memoria, accompagnati da deficit in altre funzioni cognitive, tali da causare un impedimento sostanziale al normale funzionamento sociale e occupazionale. Nel DSM-IV è stato introdotto un criterio ulteriore, il quale richiede che i deficit osservati rappresentino un declino rispetto ad una condizione cognitiva precedente. Questo aspetto,

Tabella 1. - Conversione in demenza conclamata a tre anni dalla valutazione di baseline nei casi di discordanza tra giudizio clinico e test neuropsicologici [8]

	Diagnosi di baseline discordante	Demenza conclamata (a) al follow-up (n)
Dementi secondo la diagnosi clinica	21	61,9% (13)
Dementi secondo i test neuropsicologici	22	45,4% (10)

(a) Diagnosi di demenza confermata sia dal giudizio clinico che dai punteggi ai test neuropsicologici.

comunque, era normalmente preso in considerazione anche da chi utilizzava i sistemi precedenti al DSM-IV nell'ambito di una diagnosi clinica di demenza.

Nonostante la concordanza sul piano concettuale, esiste una variabilità nelle stime epidemiologiche della demenza, che rispecchia una mancanza di accordo sul piano operativo. Come definiamo i deficit? Con quali strumenti li misuriamo? Quali sono le attività della vita quotidiana che sono compromesse? In uno studio sulla popolazione del Canadian Study of Health and Aging [4] sono state calcolate stime di prevalenza usando algoritmi computerizzati dei criteri diagnostici previsti da diversi sistemi di classificazione: il DSM-III, il DSM-III-R [5], il DSM-IV e l'ICD-10. I risultati hanno mostrato una concordanza accettabile tra il DSM-III-R e il DSM-IV essendo le prevalenze stimate rispettivamente del 17% e 14%. Tuttavia, la variabilità tra il DSM-III (29%) e l'ICD-10 (3%) è risultata elevata. Parte di questa variabilità era dovuta all'uso di algoritmi computerizzati invece di giudizi clinici. Nella realtà della ricerca epidemiologica, il confronto tra nove studi europei sulla prevalenza della demenza [6] ha evidenziato una variabilità soprattutto nelle fasce d'età più alte (dopo gli 80 anni), dove la numerosità campionaria era limitata. Viceversa, nelle fasce d'età in cui si poteva disporre di un campione sufficientemente ampio, la concordanza tra gli studi

risultava accettabile. Limitando anche altre fonti di variabilità legate al disegno di studio, la variabilità nelle stime epidemiologiche di demenza diminuisce ulteriormente, fino ad arrivare ad una buona concordanza, anche tra popolazioni e periodi storici diversi [7].

Quando invece della prevalenza consideriamo stime di incidenza, la variabilità aumenta, probabilmente per difficoltà legate alla diagnosi dei nuovi casi nelle fasi iniziali di malattia [7]. Uno studio condotto sulla popolazione del Kungsholmen Project [8] ha preso in considerazione la variabilità tra misure psicometriche e giudizi clinici nella diagnosi di nuovi casi di demenza. Un campione di soggetti classificati come dementi in base ad una batteria di test neuropsicologici, ma non secondo il giudizio dei clinici, e un gruppo di soggetti che erano invece stati diagnosticati come dementi dai clinici seguendo i criteri del DSM-III-R, ma che risultavano cognitivamente intatti ai test neuropsicologici, sono stati seguiti per tre anni. I risultati mostrano che nessuna delle due strategie diagnostiche è infallibile: buona parte dei soggetti con diagnosi di baseline discordante (45,4% e 61,9%, rispettivamente) svilupparono demenza in un periodo d'osservazione di tre anni (Tab. 1).

Oltre ai casi iniziali di malattia, è problematico anche definire i diversi tipi di demenza, soprattutto quando siamo interessati a distinguere le demenze degenerative, tipo morbo di Alzheimer, dalle demenze vascolari. In Svezia, si sono riscontrate differenze notevoli nelle stime di prevalenza della demenza vascolare. Nello studio di Stoccolma (il Kungsholmen Project), la prevalenza della demenza vascolare è risultata pari al 5% [9] in soggetti di età compresa tra gli 85 e i 79 anni, mentre nello studio di Gothenburg [10] è stata riportata una prevalenza del 14% in soggetti di 85 anni di età. Tuttavia, le stime di prevalenza dell'Alzheimer sono sovrapponibili nei due studi, suggerendo che la discrepanza nelle stime di prevalenza della demenza vascolare è dovuta soprattutto ad un problema di definizione di quest'ultima (Tab. 2).

Tabella 2. - Confronto tra due studi svedesi sulla prevalenza della demenza in soggetti di 85-89 anni d'età

Diagnosi	Stoccolma [9]		Gothenburg [10]	
	Prevalenza (%)	CI (a)	Prevalenza (%)	CI (a)
Demenza	20,4	16,2-25,2	29,8	25,5-34,0
AD (b)	11,8	8,5-15,8	12,9	10,0-15,8
VD (c)	4,9	2,9-7,9	14,0	10,9-17,1
OD (d)	3,7 (*)	1,5-5,9	2,8 (**)	1,4-4,2

(a) 95% confidence interval; (b) Alzheimer's disease; (c) vascular dementia; (d) other dementias; (*) 14 casi di tipo non specificato (1%); (**) 5 casi di tipo non specificato (1%).

Variabilità nell'MCI

La variabilità nelle stime epidemiologiche dell'MCI è maggiore di quella osservata nella demenza a causa dell'imprecisione nella definizione concettuale di MCI. I primi studi che, negli anni Ottanta, hanno trattato questo argomento si riferivano a quella fascia della popolazione che non soddisfaceva i criteri per una diagnosi di demenza ma che non poteva essere definita normale, da un punto di vista cognitivo. Come è stato evidenziato dallo Studio di Faenza [11], che è stato svolto su un'ampia popolazione di anziani, questa fascia di popolazione è quantitativamente non trascurabile, essendo la prevalenza del deficit cognitivo-non demenza (CIND) perfino superiore a quella della demenza tra i 60 ai 75 anni di età (Fig. 1).

Solo dopo gli 80 anni, la demenza diventa la condizione più prevalente. Se questo sia dovuto alla progressione del deficit cognitivo in demenza, non è ancora stato chiarito. Di certo, non tutti i soggetti con CIND sviluppano demenza. In uno studio sulla popolazione del Kungsholmen Project [12], dei soggetti con CIND soltanto un terzo (35%) aveva sviluppato demenza dopo tre anni, mentre una quota consistente (25%) mostrava un miglioramento. In un ulteriore follow-up a tre anni il miglioramento appariva stabile nel tempo, con un ritorno al rischio iniziale di demenza.

Tale eterogeneità negli esiti è accompagnata da una altrettanto spiccata eterogeneità nelle definizioni. Tentare una sintesi non è facile ma, guardando alla

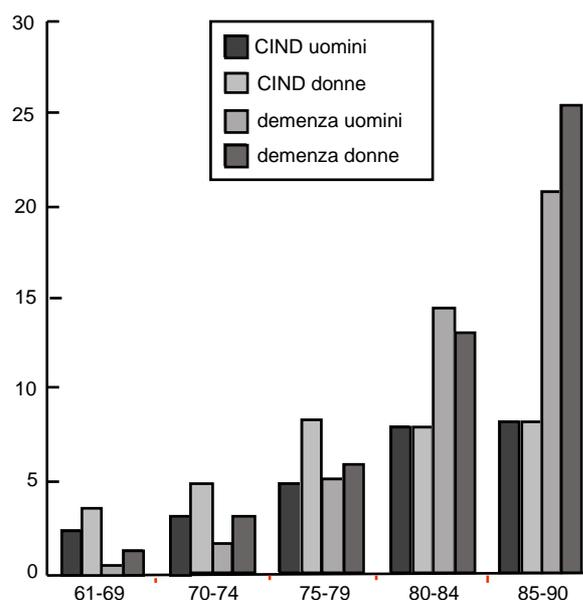


Fig. 1. - Prevalenza per 100 persone di deficit cognitivo-non demenza (CIND) e demenza, distribuzione per età e sesso (dati dallo Studio di Faenza su CIND e demenza [11]).

letteratura, si possono tuttavia individuare due gruppi distinti di definizioni: un gruppo derivato da studi epidemiologici dove prevale un approccio "di popolazione" ed un gruppo derivato da studi clinici in cui prevale una attenzione al singolo caso clinico. L'approccio "di popolazione" tende a massimizzare la sensibilità, ossia, a far rientrare nella definizione di MCI tutti i casi che esibiscono un funzionamento cognitivo al di sotto della norma, ma che non soddisfano i criteri per una diagnosi di demenza. L'approccio "clinico" mira invece a massimizzare la predittività, ossia, ad individuare quei casi di MCI che svilupperanno una demenza entro i successivi 2-3 anni. Al primo gruppo appartengono le definizioni di: *age associated memory impairment* (AAMI) [13], *aging-associated cognitive decline* (AACD) [14] e di *cognitive impairment no dementia* (CIND) [15]. Al secondo gruppo sono riconducibili: la "*questionable dementia*" (QD) della *clinical dementia rating* [16], il *mild cognitive disorder* (MCD) dell'ICD-10 [3], l'*age-related cognitive decline* (ARCD) del DSM-IV [2] e il *mild cognitive impairment* (MCI) [17].

Come atteso, definizioni diverse portano a stime di prevalenza diverse (Tab. 3). Tendenzialmente, la prevalenza calcolata utilizzando definizioni "di popolazione" è più elevata di quella basata su definizioni cliniche. Si passa, infatti, da una prevalenza del 20-30% per AAMI, AACD e CIND [18] ad una prevalenza del 3% per l'MCI [19]. La variabilità nelle stime può rivelarsi elevata non soltanto tra definizioni diverse ma anche all'interno delle singole definizioni. Per esempio, la prevalenza dell'MCI nella definizione di Petersen [17] passa dall'1% al 3%, quando il criterio del deficit soggettivo di memoria e il criterio dell'intatto funzionamento nella vita quotidiana vengono diversamente operazionalizzati [19].

Definizione di MCI

Come abbiamo visto, esiste ancora una notevole incertezza concettuale sulla definizione di MCI. Per aumentare la sensibilità della sua definizione di MCI, lo stesso Petersen [20] ha recentemente frazionato il concetto in tre sottotipi: *MCI-amnestic*, corrispondente alla definizione originaria, con un'insorgenza caratterizzata dal deficit mnesico; *MCI-multidomains*, caratterizzato da deficit lievi in funzioni cognitive diverse; e *MCI-single non memory domain*, caratterizzato da un deficit non-mnesico.

Al variare della definizione di MCI utilizzata, variano anche le stime di prevalenza. Busse *et al.* hanno dimostrato questa variabilità applicando definizioni, criteri, e cut-off diversi per l'MCI in una stessa popolazione [21, 22]. Come si osserva in Tab. 4, escludendo il criterio del deficit cognitivo soggettivo, si

Tabella 3. - Variazione nelle stime di prevalenza dei disturbi cognitivi senza demenza tra definizioni diverse (valori di prevalenza per soggetti di 65 anni d'età o più [18])

Definizioni derivate da un approccio di popolazione	Prevalenza (%) nella popolazione anziana sopra i 65 anni
Age associated memory impairment [13]	7-22
Aging-associated cognitive decline [14]	21-27
Cognitive impairment no dementia [15]	30
Definizioni derivate dal setting clinico	
Clinical dementia rating - questionable dementia [16]	3
International classification of diseases 10th revision - mild cognitive disorder [3]	4
Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, age-related cognitive decline [2]	8
Mild cognitive impairment [17] ^(*)	1-3

(*) Valori di prevalenza riportati in Fisk *et al.* [19].

Tabella 4. - Variazione della prevalenza del *mild cognitive impairment* (MCI) all'interno di una stessa popolazione al variare dei criteri diagnostici e dei *cut-off* (valori di prevalenza per soggetti di 75 anni d'età [22])

Definizione	Variazione dei criteri ^(a)		Definizione	Variazione dei cut-off ^(b)		
	Prevalenza (%)			Prevalenza (%)	-2 DS	-1,5 DS
AACD	8,8					
AACD modified	19,7					
MCI-amnestic	3,1		MCI-amnestic	1,8	2,5	3,1
MCI-amnestic modified	5,1		MCI-amnestic modified	3,1	4,2	5,1
MCI-multidomains	5,7		MCI-multidomains	0,5	1,8	5,7
MCI-multidomains modified	12,1		MCI-multidomains modified	1,1	3,3	12,1
MCI-single non-memory	6,1		MCI-single non-memory	2,6	4,2	6,1
MCI-single non-memory modified	15,4		MCI-single non-memory modified	5,1	9,3	15,4

(a) Per ogni definizione è stata creata una versione "modified", costruita escludendo il criterio del deficit cognitivo soggettivo; (b) valori di prevalenza per prestazioni cognitive inferiori alla media del campione di riferimento, rispettivamente, di 2, 1,5 o 1 deviazioni standard.

ottiene un aumento rilevante nella prevalenza dell'MCI. Viceversa, scegliendo cut-off maggiormente conservativi (-2 SD e -1,5 SD invece di -1 SD dalla media del campione di riferimento) per discriminare i soggetti con MCI dalla popolazione con funzione cognitiva normale, si va incontro ad un decremento nella prevalenza.

MCI: futuri sviluppi

La variabilità nell'MCI può essere ridotta solamente grazie ad un accordo nella comunità scientifica sugli scopi della definizione stessa [23]. Sarà necessario chiarire se in tale definizione si vogliono includere tutti i soggetti con un disturbo cognitivo o soltanto coloro che, con maggiore probabilità, svilupperanno una demenza entro i successivi 2-3 anni. Un recente studio ha simulato nella popolazione del Kungsholmen Project le tre fasi che normalmente portano ad individuare i possibili casi di futura demenza in un setting clinico

[24]. All'inizio il paziente o i suoi familiari riportano al medico di base un disturbo soggettivo di memoria. Il medico di base somministra un facile test di funzionamento cognitivo globale, come la *mini mental state examination* (MMSE) [25]. In caso di prestazione deficitaria al test, la persona è inviata da un esperto per un approfondimento neuropsicologico. La procedura si è rivelata altamente predittiva (90-95%), ma poco sensibile, individuando soltanto il 18% di tutti i soggetti che svilupparono Alzheimer in un periodo di tre anni.

Conclusioni

L'MCI è una condizione eterogenea che rispecchia la mancanza di accordo a livello internazionale sulla popolazione inclusa nella definizione. La presenza di disturbi cognitivi negli anziani non è sempre riconducibile ad un processo neurodegenerativo, ma può essere associata a fattori diversi, tra cui una

patologia cardiovascolare [26] o psichiatrica [27]. Tale eterogeneità richiede marker più sensibili dei test neuropsicologici, nel caso in cui si vogliano identificare solo i casi che svilupperanno una demenza di tipo Alzheimer. Recentemente è stato pubblicato un “consensus paper” [28] dove, partendo dalle attuali conoscenze, sono state identificate le maggiori carenze nelle conoscenze attuali sull’MCI e sono state delineate due linee principali di approfondimento: a) identificazione dei soggetti con deficit cognitivo non riferibile al normale processo di invecchiamento e b) identificazione di marker specifici per quei soggetti con MCI che svilupperanno una demenza di tipo AD. Infine, gli autori del documento delineano chiaramente due diversi livelli di ricerca e possibilmente, in futuro, di intervento: a) il livello di popolazione, diviso in una fase di riconoscimento dei sintomi da parte del soggetto e in un primo esame a livello della struttura sanitaria di base e b) il livello specialistico, dove indagini più approfondite possono essere implementate nei soggetti a più elevato rischio di demenza. Molti studi sono attualmente in corso, ma solo con maggiori conoscenze e strumenti diagnostici più precisi si potrà diminuire la variabilità nella diagnosi di MCI, una variabilità che non affligge soltanto gli studi epidemiologici ma anche tutta la ricerca clinica e di laboratorio [29].

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 27 ottobre 2004.

BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd edition (DSM-III). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- World Health Organization. *The international classification of diseases*. 10th revision (ICD-10). Geneva: WHO; 1992.
- 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(23):1667-74.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd edition, revised (DSM-III-R). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soinen H, Hofman A. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe. A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology* 2000;54(11, Suppl. 5):S4.
- Fratiglioni L, Rocca W. Epidemiology of dementia. In: Boller F, Cappa S (Ed.). *Handbook of neuropsychology: Aging and dementia*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher; 2001. p. 193-216.
- Herlitz A, Small BJ, Fratiglioni L, Almkvist O, Viitanen M, Backman L. Detection of mild dementia in community surveys. Is it possible to increase the accuracy of our diagnostic instruments? *Arch Neurol* 1997;54(3):319-24.
- Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, Viitanen M, Grafstrom M, Holmen K, et al. Prevalence of Alzheimer’s disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education. *Neurology* 1991;41(12):1886-92.
- Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 1993;328(3):153-8.
- De Ronchi D, Berardi D, Menchetti M, Ferrari G, Serretti A, Dalmonte E, Fratiglioni L. Cognitive impairment, and not dementia, is the major problem in the younger old. A comparison of the occurrence of the two disorders in the 60+ old population. *Dement Geriatr Cogn Disord* (in press).
- 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(3):436-42.
- Crook T, Bartus RT, Ferris SH et al. 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.
- Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994;6(1):63-8.
- 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(6):612-9.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin R. A new clinical scale for staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-72.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56(6):303-8.
- Bischkopf J, Busse A, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment - a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(6):403-14.
- Fisk JD, Merry HR, Rockwood K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology* 2003;61(9):1179-84.
- 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(12):1985-92.
- Busse A, Bischkopf 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.
- Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychol Med* 2003;33(6):1029-38.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L. Introduction. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus. *J Intern Med* 2004;256(3):181-2.
- Palmer K, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Detection of Alzheimer’s disease and dementia in the preclinical phase: population based cohort study. *BMJ* 2003;326(7383):245.

25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
26. Qui C, Skoog I, Fratiglioni L. Occurrence and determinants of vascular cognitive impairment. In: Erkinjuntti T, Gauthier S (Ed.). *Vascular cognitive impairment*. London: Taylor & Francis; 2002.
27. Forsell Y, Palmer K, Fratiglioni L. Psychiatric symptoms/syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment. Data from a cross-sectional study. *Acta Neurol Scand* 2003; 179(Suppl.): 25-28.
28. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman 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(3):240-6.
29. Arnaiz E, Almkvist O, Ivnik RJ, Tangalos EG, Wahlund LO, Winblad B, Petersen RC. Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(9):1275-80.