



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E
NEUROSCIENZE COGNITIVE**

TEST DI FLUENZA VERBALE COME STRUMENTO DIAGNOSTICO DIFFERENZIALE TRA SOGGETTI DI CONTROLLO E SOGGETTI CON MCI: UNA META- ANALISI

Relatore:

Chiar.mo Prof. PAOLO CAFFARRA

Controrelatore:

Chiar.ma Prof.ssa ANNALISA PELOSI

Laureanda:

ERICA BONOMI

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

Indice

Abstract.....	5
1) Introduzione.....	7
1.1) Mild cognitive impairment.....	7
1.2) Test di fluenza verbale.....	13
1.3) Mild cognitive impairment e fluenza verbale.....	16
2) Materiali e metodi.....	19
2.1) Obiettivi della ricerca e contesto scientifico.....	19
2.2) Strategia di ricerca.....	20
2.3) Criteri di eleggibilità e selezione degli studi.....	21
2.4) Modalità di raccolta dati e metodi di analisi.....	22
2.5) Risultati.....	25
3) Discussione.....	41
3.1) Sintesi delle evidenze.....	41
3.2) Conclusioni.....	42
4) Bibliografia.....	44

ABSTRACT

La compromissione cognitiva lieve, o mild cognitive impairment (MCI) è un'entità diagnostica che definisce lo stato di funzionamento cognitivo che si pone in una posizione intermedia tra l'invecchiamento fisiologico e la demenza. Tale entità nosologica è stata proposta inizialmente nel 1997 dal gruppo di ricerca di Petersen, che ne ha definito i criteri diagnostici e, successivamente, ne ha individuato anche diversi sottotipi. Le stime di prevalenza sono molto variabili; tuttavia, l'adozione di criteri maggiormente uniformi ha portato a una stima di prevalenza del mild cognitive impairment che si pone tra il 5.9% e il 7.1% circa nella popolazione di età superiore ai 60 anni. La condizione di mild cognitive impairment può andare in contro a tre diverse evoluzioni: può esserci un ritorno a un funzionamento cognitivo normale, può rimanere stabile oppure, può progredire in demenza. La progressione in demenza è riscontrata in meno della metà dei soggetti. Il tasso annuo di conversione da mild cognitive impairment a demenza stimato varia dall'1.9% al 9.6% nel contesto clinico e dall'1.6% al 4.9% negli studi di popolazione. Il tasso di conversione complessivo dalla condizione di mild cognitive impairment a quella di funzionamento cognitivo normale è stato stimato aggirarsi attorno al 26% (Vanacore et al., 2017).

L'obiettivo di questa tesi è di verificare, mediante una metanalisi, se l'utilizzo del test di fluenza verbale costituisca un metodo efficace di discriminazione tra soggetti di controllo e soggetti con mild cognitive impairment. In particolare, si è voluto verificare se tale capacità discriminativa fosse differente nella versione semantica e in quella fonologica del test.

Per effettuare tale ricerca si è svolta pertanto una metanalisi su un totale di 46 studi, selezionati sulla base di precisi criteri di inclusione. Ognuno di questi studi prevedeva un confronto tra la performance a un test di fluenza verbale di un gruppo di controllo e quella di un gruppo con mild cognitive impairment.

Complessivamente, i risultati mostrano che il test di fluenza verbale costituisce un valido strumento diagnostico differenziale per la distinzione tra soggetti di controllo e pazienti con MCI, sia nella sua versione semantica sia in quella fonologica.

1. INTRODUZIONE

1.1 Mild Cognitive Impairment

Il concetto di “mild cognitive impairment” (MCI) è stato proposto come entità nosologica che potesse descrivere la condizione che si pone tra l’invecchiamento sano e quello patologico, andando a delineare un continuum cognitivo che ha come estremi da un lato funzionamento cognitivo normale e dall’altro la patologia dementigena.

Dagli anni '90 in poi, infatti, gli studiosi hanno iniziato a mettere in discussione il fatto di considerare il declino cognitivo come fisiologicamente associato all’invecchiamento. Questa condizione di declino è stata successivamente associata a una serie di disturbi, tra i quali il mild cognitive impairment, proposto inizialmente da Flicker e colleghi nel 1991. Questo cambio di prospettiva ha portato a considerare il calo nelle prestazioni cognitive associato all’età non necessariamente come inevitabile, ma come una condizione che può essere dovuta a uno specifico disturbo, e pertanto potenzialmente trattabile. L’introduzione della nozione di mild cognitive impairment ha permesso inoltre ai clinici di identificare una fascia di popolazione clinica a rischio per quanto riguarda la progressione verso una condizione di demenza (Ritchie et al., 2012). L’utilizzo della diagnosi di MCI è stato tuttavia anche criticato con l’accusa di “medicalizzare” dei comportamenti e delle prestazioni cognitive che rientrano nel range di normalità (Moreira et al., 2008; Stephan et al., 2008).

Inizialmente, il MCI è stato considerato unicamente come fase prodromica della demenza di Alzheimer; attualmente rappresenta invece la fase precoce delle diverse forme di demenza (ad es. demenza di Alzheimer, demenza fronto-temporale, demenza da corpi di Lewy, demenza da Parkinson), oppure la condizione di declino cognitivo senza specifica causa (Ritchie et al., 2012).

Si tratta di una sindrome definita da criteri clinici, cognitivi e funzionali; pertanto, la sua diagnosi richiede il giudizio di un clinico (Albert et al., 2011).

L'importanza di definire un'entità diagnostica che descrivesse la presenza di sintomi di lieve compromissione cognitiva, e che potessero predire un eventuale insorgere di demenza, è stata in primo luogo sottolineata da alcuni autori a metà del secolo scorso. Kral (1958; 1962) è stato il primo a introdurre un termine diagnostico per definire i cambiamenti nelle prestazioni mnemoniche associate all'età. Egli coniò il termine "benign senescent forgetfulness" (BSF), per indicare un lieve declino cognitivo, in contrapposizione a un più severo cambiamento "maligno" nella memoria, entrambi distinti dalla normale prestazione cognitiva. Kral non definì però dei criteri per la diagnosi di queste condizioni. Nonostante la questione fosse stata messa in evidenza, la mancanza di misure oggettive per diagnosticare il grado di compromissione cognitiva e i problemi metodologici dei primi trial clinici hanno inizialmente impedito l'affermarsi del concetto. Le prime opportunità di confrontare l'invecchiamento sano e quello patologico si devono alla categorizzazione di Blackford e La Rue (1989), i quali, confrontando per la prima volta soggetti della stessa età, li divisero in due gruppi sulla base della loro prestazione ai test cognitivi somministrati (Molinuevo, 2010). Sempre negli anni '80, un gruppo di lavoro del National Institute of Mental Health (NIMH) ha proposto il concetto di compromissione di memoria associata all'età ("age associated memory impairment", AAMI), definendolo in quanto entità diagnostica (Crook et al., 1986). I criteri per la diagnosi di AAMI includevano: la presenza di un declino di memoria soggettivo; evidenza oggettiva di perdita di memoria (evidenziata con un punteggio a un test di memoria standardizzato di almeno una deviazione standard inferiore alla media per l'età); un adeguato funzionamento intellettuale; assenza di demenza o di altra patologia che comprometta la memoria. L'AAMI può essere considerato come una condizione intermedia tra l'invecchiamento sano e lo stato di demenza (Hanninen & Soininen, 1997).

Questi primi tentativi di definire l'invecchiamento patologico hanno aperto la strada all'attuale concettualizzazione del mild cognitive impairment. Tale entità diagnostica è stata definita clinicamente dal gruppo di Petersen della Mayo Clinic di Rochester nel 1997, che ne ha esplicitato i criteri diagnostici: (1) disturbo soggettivo di memoria (preferibilmente confermato da un familiare), (2) funzionamento cognitivo generale nella norma, (3) assenza di altri disturbi cognitivi o ripercussioni sul funzionamento nella vita quotidiana, (4) compromissione oggettiva della memoria per età e scolarità e (5) assenza di demenza (Petersen, 1997). Questi primi criteri sono andati successivamente a definire, in particolare, il sottotipo amnestico del mild cognitive impairment. La definizione del concetto di mild cognitive impairment ha così permesso di identificare una tipologia di pazienti che presentano un alto rischio di sviluppare una forma di demenza (Portet, 2006).

Successivamente, il gruppo di Petersen ha proposto una classificazione del mild cognitive impairment in sotto-tipologie, caratterizzate da un diverso profilo neuropsicologico. Il sottogruppo più comune è rappresentato dall'MCI amnestico (aMCI), più frequente dell'MCI non amnestico (naMCI) in rapporto 2:1. Il primo rappresenta la condizione nella quale la compromissione cognitiva, necessaria per la diagnosi, riguarda il dominio della memoria, e rappresenta tendenzialmente la fase prodromica della demenza di Alzheimer. L'MCI amnestico viene poi ulteriormente suddiviso in aMCI a singolo dominio, se la compromissione esclusivamente a carico della memoria, e aMCI a dominio multiplo, in caso contrario. L'MCI non amnestico è caratterizzato dalla compromissione di un dominio non mnemonico, come le funzioni esecutive, il linguaggio o le abilità visuo-spaziali; si divide a sua volta in naMCI a dominio singolo e naMCI a dominio multiplo (Isordia-Martínez, 2014).

Anche il gruppo di ricerca della National Institute on Aging and the Alzheimer's Association ha sviluppato dei criteri per la diagnosi di mild cognitive impairment come fase sintomatica

prodromica della demenza di Alzheimer (aMCI) (Albert et al., 2011). I criteri delineati dagli autori sono pressoché identici a quelli forniti in precedenza dal gruppo di Petersen (1999).

Ritchie e Ritchie (2012) hanno evidenziato i fattori che rendono il mild cognitive impairment un'entità diagnostica problematica per quanto riguarda l'operazionalizzazione dei criteri. In primo luogo, gli autori sostengono che i test tipicamente usati per la diagnosi di MCI non siano sufficientemente sensibili per discriminare le diverse sotto-tipologie che possono caratterizzare la condizione. Inoltre, ritengono inadeguato l'utilizzo di un cut-off di 1.5 o 2 deviazioni standard sotto la media per quanto riguarda l'identificazione di prestazioni cognitive ai test neuropsicologici deficitarie rispetto all'età e al livello di scolarità, condizione necessaria per la diagnosi di MCI secondo i più frequentemente utilizzati criteri diagnostici. Questa contestazione è giustificata dall'ampia variabilità tra soggetti che viene normalmente riscontrata nei punteggi ai test cognitivi. Infine, viene criticato anche il criterio diagnostico che richiede l'assenza di compromissioni nel funzionamento quotidiano, essendo i test utilizzati nelle valutazioni essenzialmente dei test comportamentali, e data l'associazione esistente tra difficoltà nella vita quotidiana e i biomarker dell'MCI.

I pazienti con MCI che svilupperanno AD sperimentano molto spesso una compromissione della memoria episodica. Pertanto, per individuare i soggetti con un alto rischio di sviluppare una demenza di Alzheimer negli anni successivi, Albert e collaboratori (2011) suggeriscono la somministrazione di una serie di test che vadano a indagare questa dimensione, come il Free and Cued Selective Reminding Test, il Rey Auditory Verbal Learning Test, il California Verbal Learning Test, oltre che alcuni subtest della Wechsler Memory Scale che implicano il richiamo, immediato e distanziato, di materiale verbale e non verbale (Albert et al., 2011).

Per quanto riguarda l'onset dell'MCI, è stato osservato come questa condizione presenti una fase preclinica, caratterizzata da un declino cognitivo accelerato, che può avere inizio anche 3-4 anni prima della diagnosi (Howieson, 2007). Tuttavia, essendo la malattia di Alzheimer una

condizione che si sviluppa in maniera lenta e progressiva, senza la presenza di eventi che ne definiscano l'onset in maniera precisa, l'individuazione del momento di transizione tra la condizione di normalità e quella patologica risulta difficile nella pratica clinica (Albert et al., 2011).

Nel processo di valutazione clinica per un'eventuale diagnosi di mild cognitive impairment risulta fondamentale, in primo luogo, effettuare un colloquio finalizzato a indagare la storia clinica del paziente, che coinvolga familiari e altri significativi. Inoltre, è raccomandato l'utilizzo di test cognitivi di screening, tra i quali il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) viene indicato come test di elezione per l'MCI (Jongsiriyanyong, 2018). Tuttavia, il MoCA non risulta adeguato a indagare i domini specificamente interessati dalla compromissione cognitiva, impedendo così di determinare la precisa sottocategoria di MCI. Per un'analisi più approfondita si effettua una valutazione neuropsicologica, che può durare dai 90 minuti alle 3 ore e che va a indagare diversi domini cognitivi (memoria, funzioni esecutive, linguaggio, attenzione, abilità visuo-spaziali...), oltre che i diversi fattori che possono influenzare la performance del paziente, come l'umore o altre condizioni mediche (Anderson, 2019). Albert e collaboratori (2011) suggeriscono che la valutazione delle funzioni cognitive compromesse nel mild cognitive impairment, oltre alla memoria, si estenda alle funzioni esecutive (a esempio pianificazione, problem solving, shifting), al linguaggio (fluenza, denominazione, comprensione), all'attenzione e alle abilità visuo-spaziali, e che tale valutazione venga effettuata con test quali il Trial Making Test, il Boston Naming Test, il test di fluenza verbale (semantica e fonologica), la copia di figure e il Digit Span.

Per rendere attendibile una diagnosi di MCI è importante che la compromissione per ogni singolo dominio cognitivo sia verificata con test diversi, data l'alta probabilità per un soggetto di ottenere punteggi al di sotto del cut-off, generalmente individuato in 1.5 deviazioni standard al di sotto della media, in almeno uno dei test utilizzati. Il concetto di mild cognitive impairment

non viene inoltre operazionalizzato in maniera fissa, causando un'elevata variabilità nelle stime della sua prevalenza e della sua evoluzione prognostica. Tutto ciò si aggiunge alla variabilità nelle stime soggettive di compromissione di memoria, che costituiscono uno dei criteri cardine per la diagnosi di mild cognitive impairment (Anderson, 2019). La sintomatologia depressiva, la cui presenza nella condizione di mild cognitive impairment è stimata aggirarsi intorno al 32% dei casi, risulta essere uno dei principali fattori che concorrono a determinare questa eterogeneità (Vanacore et al., 2017). Un altro problema relativo ai test neuropsicologici riguarda il fatto che, mentre correzioni per l'età e la scolarità sono spesso disponibili, per pochi di essi sono state indicate norme per l'utilizzo con individui di età superiore ai 90 anni (Albert et al., 2011).

Le stime di prevalenza del mild cognitive impairment sono piuttosto variabili a causa dei fattori precedentemente esposti; vanno infatti dal 3% al 42% a seconda degli studi (Vanacore et al., 2017). Piuttosto recentemente, un consorzio internazionale ha tentato di produrre una stima più affidabile della prevalenza di questa condizione, uniformando i criteri utilizzati. ne è emersa una stima che va dal 5.9% nella popolazione di età superiore ai 60 anni, con un incremento che arriva al 7.1% nella fascia di popolazione tra gli 80 e gli 89 anni (Sachdev et al., 2015).

È stato osservato che la modalità migliore per l'accuratezza nella diagnosi di mild cognitive impairment è quella di applicare un approccio multimodale. Questo si traduce nell'affiancare alla somministrazione di batterie di test cognitivi l'utilizzo di metodi neurofisiologici e l'analisi di marcatori biologici. L'identificazione di soggetti con MCI mediante il solo esame neuropsicologico, infatti, può essere poco attendibile data la possibilità che la compromissione cognitiva non sia rilevabile a livello comportamentale. Alcune delle possibili tecniche per indentificare biomarker indicativi di processi neurodegenerativi, come la risonanza magnetica (MRI), la tomografia a emissione di positroni (PET) o l'analisi del liquido cerebrospinale, presentano delle criticità, quali l'invasività della procedura, l'impossibilità di applicarle a tutti

i pazienti e i costi elevati. In alternativa, altri metodi neurofisiologici adeguati allo scopo, e che presentano meno controindicazioni, sono la spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso (fNIRS), che permette di rilevare i cambiamenti emodinamici a livello corticale in associazione all'attività cerebrale, l'elettroencefalografia (EEG) e l'elettrocardiogramma (ECG), in particolare la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) da esso ricavabile. Queste metodiche possono essere usate in combinazione con compiti cognitivi per studiare l'attività cerebrale e i cambiamenti emodinamici implicati nell'esecuzione di questi task. Si può adottare un approccio unimodale, o applicarli in maniera combinata e simultanea. Un approccio multimodale sembra essere quello più adeguato a una corretta rilevazione e classificazione della condizione di mild cognitive impairment (Grassler et al., 2021).

1.2 Test di fluenza verbale

La fluenza verbale fa riferimento alla capacità di generare parole, in modalità orale o scritta, in un determinato intervallo di tempo, generalmente di un minuto. I vincoli nello svolgimento del test possono essere di tipo semantico, con istruzioni relative alla generazione di parole appartenenti a determinate categorie semantiche, oppure di tipo fonemico, con parole da generare sulla base delle lettere indicate. Questo tipo di test è frequentemente inserito all'interno delle valutazioni neuropsicologiche per indagare il livello di funzionamento cognitivo relativo al linguaggio e alle funzioni esecutive, e presenta vantaggi relativi alla facilità e alla velocità della sua somministrazione (Alegret et al., 2018). Inoltre, il fatto che il suo svolgimento non richieda il coinvolgimento di abilità motorie, lo rende applicabile anche con pazienti che presentano disturbi del movimento. Oltre a quella semantica e fonologica, ne esiste anche una versione alternata, i cui dati normativi sono stati ottenuti nella popolazione italiana da Costa e collaboratori (2014). In questa variante, al soggetto viene richiesto di generare parole alternando continuamente criteri semantici (parole appartenenti a una data categoria) e fonologici (parole

che iniziano con una data lettera). Il test si compone infatti di tre subtest: fluenza semantica, fluenza fonologica, fluenza semantica/ fonologica alternate. Generalmente, i soggetti sperimentano maggiori difficoltà nella performance nel test alternato, rispetto ai due subtest di fluenza singola.

Il test di fluenza verbale è presente in strumenti di screening come l'Addenbrook's Cognitive Assessment, il Dementia Rating Scale e l'Edinburgh Cognitive Assessment. Il test di fluenza semantica, in particolare, è riscontrabile in diverse batterie per l'età evolutiva e adulta (Batteria di Valutazione Neuropsicologica, Batteria per la Valutazione del Linguaggio, NEPSY-II, Batteria per le Funzioni Esecutive nell'Addiction, per citarne alcune). La versione fonologica è inserita nella batteria MDB (Mental Deterioration Battery), i cui dati normativi sono stati pubblicati da Carlesimo e altri (1996), e nella Frontal Assessment battery (FAB). Test di produzione di parole che inizino con un determinato fonema erano impiegati anche nei test di intelligenza di Thurstone sin dal 1949 (Novelli et al., 1986).

Il test di fluenza verbale viene utilizzato in ambito diagnostico per la rilevazione di diversi tipi di malattie neurodegenerative, come la demenza di Alzheimer, la demenza da Parkinson o la demenza frontotemporale. Esistono evidenze dell'utilità di tale test non solo per la discriminazione tra soggetti sani e soggetti con compromissioni cognitive, ma anche per rilevare i soggetti con MCI la cui condizione progredirà in demenza (Alegret et al., 2018).

Tipicamente, viene generato un maggior numero di parole nella versione semantica del test, presumibilmente perché il raggruppamento automatico in categorie semantiche ne facilita il processo di recupero (Teng et al., 2013). Studi longitudinali su soggetti sani hanno dimostrato come questo vantaggio nella performance semantica persista nel tempo (Vaughan et al., 2016). I soggetti con demenza di Alzheimer presentano invece una tendenza opposta, con un numero di parole generate significativamente inferiore nella versione semantica, rispetto alla versione fonologica (Henry et al., 2004). Questa compromissione semantica appare stabile nel corso

dell'aggravarsi della condizione di demenza (Henry et al., 2004), e correlata all'atrofia e all'assottigliamento del lobo temporale (Ahn et al., 2011).

Entrambe le versioni del test coinvolgono abilità come la velocità di processazione e funzioni esecutive come l'organizzazione, il recupero e l'inibizione; il test di fluenza semantica, in particolare, coinvolge anche i processi di associazione semantica (Chasles et al., 2019). La componente esecutiva risulta determinante nello svolgimento di tale compito, in particolare la flessibilità necessaria a generare una serie di risposte rispettando le specifiche istruzioni. Inoltre, sono implicate funzioni cognitive considerate appannaggio della memoria di lavoro: le strategie di recupero verbale associate ai compiti dell'esecutivo centrale, e i processi inibitori, grazie ai quali è possibile sopprimere eventuali interferenze causate da risposte precedenti o da associazioni automatiche (semantiche o fonologiche). Il paradigma di fluenza verbale prevede inoltre alcune restrizioni, come l'esclusione di nomi propri, di numeri e di varianti morfologiche di parole già pronunciate, aggravando così il carico del processo di monitoraggio e del controllo esecutivo (Bialystok, 2011; Lezak et al., 2004). Essere in grado di svolgere un compito di fluenza verbale richiede inoltre l'integrità del magazzino di memoria semantica, e dell'accesso allo stesso (Auriacombe et al., 2006). Data la rilevanza dell'integrità delle funzioni esecutive sia nella versione semantica che in quella fonologica del test di fluenza verbale, lesioni del lobo frontale si traducono in un peggioramento della performance analogo nelle due tipologie di test (Henry e Crawford, 2004). La versione semantica/fonologica alternata (Costa et al., 2013) consente di indagare operazioni mentali ancora più complesse, che vanno a coinvolgere la capacità di adeguarsi alle mutevoli richieste ambientali, e di cambiare rapidamente il set mentale in relazione alle stesse.

Come affermano Henry et al., la fluenza verbale rappresenta “una modalità eccellente di valutare come i soggetti organizzano il loro pensiero” e “l'abilità di organizzare gli output come cluster di parole significativamente correlate” (Balthazar et al., 2007).

Generalmente, si considera come misura della fluenza verbale la quantità di parole corrette generate dal soggetto. Tuttavia, trattandosi, come affermato in precedenza, di un compito che coinvolge domini diversi, risulta utile adottare anche un approccio qualitativo, andando a indagare aspetti come perseverazioni, errori di intrusione, produzione di parole specifiche o generali di una categoria (Crowe, 1992; Kozora e Cullum, 1995; A. Martin e Fedio, 1983; Ober et al., 1986). Troyer et al. (1997) propongono una modalità di valutazione della performance di fluenza verbale, analizzandone due componenti fondamentali: il clustering, ovvero la capacità di produrre parole appartenenti a una determinata categoria, semantica o fonologica, e lo switching, ossia l'abilità di spostarsi su una nuova sottocategoria. Il clustering si basa maggiormente su processi associati ai lobi temporali, come la memoria verbale, mentre lo switching su processi frontali quali la flessibilità e lo shifting. Lo studio di Troyer et al. (1997) ha mostrato come questi due processi rappresentino componenti dissociabili della fluenza semantica. In particolare, lo switching risulta particolarmente rilevante per la performance nel test di fluenza fonologica, mentre per la variante semantica i due processi assumono un'importanza paragonabile.

1.3 Mild cognitive impairment e fluenza verbale

La presenza di una compromissione semantica nella condizione di MCI amnestico è ormai supportata da numerose evidenze, ma gli studi che sono andati a indagare la differenza nella performance ai test di fluenza verbale tra soggetti sani e soggetti con MCI hanno riportato risultati contrastanti (Chasles, 2019). Esistono infatti studi che riportano evidenze di compromissione della fluenza verbale in pazienti con MCI, alcuni in riferimento alla sola fluenza semantica, altri a entrambi le versioni. (Hodges et al., 2006; Nutter-Upham et al., 2008). Altri ancora, contrariamente, riportano un profilo relativo alla fluenza verbale non

differenziabile tra soggetti sani e pazienti con MCI amnestico (Brandt e Manning, 2009; Rinehardt et al., 2014).

Tuttavia, tali discrepanze possono in parte derivare da differenze nell'operationalizzazione del concetto di mild cognitive impairment, a causa dell'adozione di parametri variabili per quanto concerne i punteggi di cut-off e i criteri di inclusione, oltre che nella modalità di fornire le istruzioni del test e nello scoring dello stesso, dal livello di compromissione cognitiva, da quello di scolarizzazione, dall'età e dalla presenza di eventuali compromissioni cognitive in altri domini (Chasles et al., 2019).

Un altro aspetto controverso riguarda la presenza di un'effettiva discrepanza tra i punteggi ottenuti al test di fluenza semantica e quelli ottenuti al test di fluenza fonologica nella fase precoce della demenza di Alzheimer. Alcuni studi hanno infatti indicato una maggiore compromissione semantica rispetto a quella fonologica (Henry et al., 2004), mentre altri sostengono che non esista un'effettiva differenza tra la discrepanza semantica/fonologica nei soggetti sani e quella presente nei soggetti che stanno sviluppando una demenza di Alzheimer (Laws et al., 2010).

L'analisi della somiglianza tra le parole prodotte a un test di fluenza verbale costituisce una buona strategia per rilevare una compromissione cognitiva (Metarugcheep et al., 2022). Hoffman e collaboratori (2010) hanno proposto quattro parametri per l'analisi della produzione verbale spontanea: la proporzione di esitazioni, la velocità di articolazione, il ritmo del discorso e gli errori grammaticali. In particolare, dalla loro analisi emerge che la proporzione di esitazioni risulta il migliore parametro, tra quelli proposti, per identificare la demenza di Alzheimer. Esistono inoltre dei metodi di riconoscimento automatico della produzione verbale, che consentono di estrarne caratteristiche quali la durata delle pause e dei silenzi (Tóth et al., 2015). Metarugcheep e collaboratori concludono che l'analisi del clustering, del grado di somiglianza tra le parole prodotte e dei pattern di pause e silenzi durante l'esecuzione dei test

di fluenza verbale costituiscono dei parametri correlati al declino cognitivo nell'MCI. Uno studio neurofisiologico condotto da Clark e colleghi (2014) ha evidenziato le strutture cerebrali la cui atrofia è correlata alla compromissione nella performance al test di fluenza fonologica in soggetti con MCI e AD, quali le regioni frontali dorsali bilaterali, i nuclei subcorticali, il giro frontale inferiore destro, il lobo temporale inferiore e la giunzione temporo-parietale. Gli stessi autori suggeriscono anche che la causa della compromissione nella fluenza verbale osservata nei soggetti affetti da MCI sia da individuare nei cambiamenti nella struttura e nell'accesso alla memoria semantica.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Obiettivi della ricerca e contesto scientifico

L'obiettivo di questa tesi è di verificare, tramite una metanalisi, l'adeguatezza del test di fluenza verbale nel discriminare i soggetti di controllo dai soggetti con mild cognitive impairment, sulla base del punteggio da essi ottenuto al suddetto test. In particolare, si è voluto verificare quale tra le due versioni del test di fluenza verbale, ovvero quella semantica e quella fonologica, risultasse maggiormente discriminante.

Tale quesito di ricerca è giustificato dalla presenza in letteratura di evidenze contrastanti riguardo all'esistenza o meno di una differenza significativa nelle performance di soggetti di controllo e soggetti con mild cognitive impairment al test di fluenza verbale. Un altro punto poco chiaro è se in quest'ultima categoria diagnostica ci sia una compromissione, se presente, più rilevante della versione semantica o nella versione fonologica del test. Una metanalisi di Henry e collaboratori (2004) ha evidenziato come i soggetti con demenza di Alzheimer, rispetto a controlli sani, ottengano punteggi significativamente inferiori ai test di fluenza semantica rispetto a quelli di fluenza fonologica, risultato che presumibilmente riflette la maggior compromissione del magazzino semantico tipica di questa condizione. Essendo la condizione di mild cognitive impairment considerabile come la fase prodromica della demenza, e in particolare essendo il suo sottotipo amnestico la condizione che precede, con buona probabilità, la manifestazione clinica della demenza di Alzheimer, è ipotizzabile che una simile discrepanza potrebbe essere rilevata anche nei soggetti con mild cognitive impairment.

Chiarire questa questione potrebbe avere delle ricadute cliniche rilevanti, fornendo evidenze potenzialmente utili nella messa a punto di valutazioni neuropsicologiche finalizzate alla rilevazione e alla diagnosi precoce di mild cognitive impairment. Una diagnosi precoce, infatti,

permette di effettuare in tempi più rapidi interventi riabilitativi finalizzati a rallentare, se non a impedire, la progressione di tale condizione diagnostica in demenza.

Il quesito specifico della presente revisione riguarda l'efficienza del test di fluenza verbale nel distinguere tra soggetti di controllo e soggetti con mild cognitive impairment, sulla base del loro scoring al suddetto test. In particolare, l'oggetto di analisi e di confronto è costituito dalla media di parole corrette generate in un minuto da ognuno dei due gruppi. La presenza di una differenza significativa nella performance dei due gruppi costituirebbe un'evidenza dell'utilità del contributo del test di fluenza verbale nella rilevazione di soggetti con mild cognitive impairment, e va pertanto a costituire la stima dell'effetto che si vuole indagare. Nello specifico, si è anche andati ad effettuare un'analisi per sottogruppi, per verificare se esista una differenza nell'abilità discriminante del test tra la sua versione semantica (parole generate sulla base di una categoria semantica) e quella fonologica (generazione di parole che iniziano con una data lettera o fonema).

2.2 Strategia di ricerca

Il protocollo che è stato seguito per la revisione è il PRISMA statement (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), una revisione della linea guida QUORUM Statement (Quality Of Reporting Of Meta-analyses) (Moher et al., 2015).

Abbiamo condotto una ricerca sistematica tramite i database elettronici "PubMed", "PsycINFO", "Scopus" e "Google Scholar", utilizzando i seguenti termini di ricerca: "mild cognitive impairment", "verbal fluency", "semantic fluency" e "phonemic fluency", sia singolarmente sia in tutte le possibili combinazioni. Non sono state adottate restrizioni riguardanti la lingua o il paese. Successivamente, abbiamo completato manualmente la ricerca selezionando studi presenti nella bibliografia dei lavori trovati tramite database. Gli studi selezionati sono tutti pubblicati a partire dal 1997, data scelta in quanto anno di pubblicazione

dei criteri di Petersen e colleghi per la diagnosi di Mild Cognitive Impairment (MCI). Tutti i lavori utilizzati per la presente revisione prevedono infatti l'effettuazione della diagnosi di MCI per il gruppo clinico sulla base di tali criteri. Sono stati presi in considerazione solo studi dove fosse presente un confronto tra un gruppo di controllo e un gruppo rappresentato da soggetti con diagnosi di MCI alla performance a un test di fluenza verbale (semantica, fonologica o entrambe). L'oggetto di analisi è il numero di parole prodotte in 60 secondi da ognuno dei gruppi di confronto. Questa prima fase di identificazione ha portato alla selezione di 71 articoli. Al momento della ricerca, non erano presenti in letteratura revisioni sistematiche sulla differenza nella performance ai test di fluenza verbale tra soggetti di controllo e soggetti con diagnosi di MCI.

2.3 Criteri di eleggibilità e selezione degli studi

I criteri di inclusione degli studi prevedevano: anno di pubblicazione dal 1997 in poi; presenza del dato relativo al confronto tra soggetti di controllo e soggetti con MCI a un test di fluenza verbale; numerosità dei singoli campioni (soggetti di controllo e soggetti con MCI) maggiore o uguale a 20 oppure analisi statistica effettuata mediante utilizzo di test parametrici; durata del test di fluenza verbale esplicitata e corrispondente a 60 secondi.

Sia il processo di selezione sia il processo di raccolta dati sono stati effettuati dall'autore di questa tesi, e successivamente controllati da un revisore indipendente.

Dai singoli studi sono stati estratti i dati relativi alla media di parole corrette prodotte in 60 secondi dai soggetti del gruppo di controllo e dai soggetti del gruppo con diagnosi di mild cognitive impairment, e le relative deviazioni standard. A partire da questi dati, è stato calcolato per ogni studio il coefficiente di effect size g di Hedges. La scelta del coefficiente è giustificata dalla presenza di studi con campioni di piccole dimensioni.

2.4 Modalità di raccolta dati e metodi di analisi

Come anticipato nel precedente paragrafo, come misura dell'efficacia del test di fluency verbale nella rilevazione di soggetti con mild cognitive impairment è stata scelta la differenza tra la media di parole generate nel gruppo di controllo e nel gruppo con mild cognitive impairment. Per questo motivo la metanalisi è stata realizzata analizzando e comparando tale differenza nei diversi studi presi in considerazione. Gli intervalli di confidenza sono stati posti al 95%.

Per l'analisi dei dati presenti negli studi è stato adottato un modello ad effetti randomici (random-effect model). Questa scelta deriva dal fatto che, date le caratteristiche degli studi, ci si aspetta ragionevolmente la presenza di una considerevole eterogeneità tra gli studi. Tali differenze tra gli studi riguardano per esempio la modalità di somministrazione del test, sia nella versione semantica (utilizzo di categorie semantiche diverse), sia in quella fonologica (utilizzo di differenti lettere o fonemi); le caratteristiche dei gruppi di controllo (giovani o anziani) e dei gruppi clinici (MCI amnestici o non amnestici, a dominio singolo o multiplo, converters e non converters). Queste considerazioni portano ad assumere la presenza di differenze reali tra gli effect sizes degli studi selezionati. Pertanto, un modello ad effetti randomici, il quale non assume la presenza di un singolo vero effect size, bensì di una distribuzione di veri effect sizes, riflette presumibilmente la realtà dei dati in maniera più adeguata. L'obiettivo di tale modello non è quindi quello di stimare un singolo effect size di tutti gli studi, ma di ricavare la media della distribuzione degli effetti.

Il software utilizzato per l'analisi è R studio, versione 4.0.2 (2020-06-22).

L'eterogeneità, definibile come il grado di dissomiglianza tra i risultati degli studi individuali, è stata testata sia attraverso il test chi quadrato Q di Cochran (1954), sia attraverso l'indice di eterogeneità I^2 di Higgins e Thompson (2002), il quale deriva dal test Q e rappresenta la proporzione di inconsistenze dei singoli studi che non può essere spiegata dall'errore di campionamento.

Quando si effettua una metanalisi è importante valutare il rischio di bias che possono andare a influire sulla stima cumulativa, come quello di pubblicazione. Con il termine bias di pubblicazione si fa riferimento al fatto che la probabilità di uno studio di essere pubblicato è influenzata dai suoi risultati (Rothstein, Sutton, and Borenstein 2005); in particolare, è più probabile che uno studio sia pubblicato se i suoi risultati sono statisticamente significativi o se confermano l'ipotesi iniziale (Schmucker et al. 2014; Scherer et al. 2018; Chan et al. 2014; Dechartres et al. 2018). Nella presente metanalisi, abbiamo esaminato alcune caratteristiche dei dati che possono essere indicative del rischio di bias di pubblicazione.

In particolare, abbiamo adottato metodi che si basano sull'effetto dei piccoli studi, data la loro presenza all'interno del set di studi selezionati per questa revisione. Tali metodi assumono che gli studi piccoli siano più propensi ad essere soggetti a bias di pubblicazione, e calcolano gli indicatori di tale bias basandosi sulla relazione tra l'effect size osservato nello studio e la sua precisione, rappresentata dallo standard error. Studi piccoli, infatti, presenteranno più facilmente un maggior standard error, forniranno pertanto in maniera meno probabile risultati significativi e saranno perciò maggiormente soggetti al bias di pubblicazione.

L'effetto dei piccoli studi, rappresentativo del rischio di bias di pubblicazione, è stato valutato con il test di regressione di Egger (Egger et al., 1997) e con un funnel plot, che fornisce anche una rappresentazione dell'eterogeneità degli studi. Il funnel plot è uno scatter plot che presenta, nell'asse x, l'effect size osservato dei singoli studi e, sull'asse y, il loro errore standard. Se non c'è bias di pubblicazione, i punti del grafico dovrebbero formare un imbuto rovesciato tendenzialmente simmetrico. In caso contrario, si può presumere l'esistenza di una significativa eterogeneità tra gli studi.

Per indagare in che modo il pattern del set di dati si relazionasse alla significatività statistica, si è utilizzato un "contour-enhanced funnel plot" (Peters et al., 2008), che costituisce un mezzo per distinguere il bias di pubblicazione da altre fonti di eventuale asimmetria.

Alcuni degli studi inseriti nella metanalisi forniscono più di un dato relativo al confronto tra la media di parole prodotte al test di fluenza verbale nei due gruppi (controlli ed MCI), questo a causa della presenza di più gruppi di controllo (ad esempio controlli giovani e controlli anziani) oppure di più gruppi clinici (ad esempio MCI amnestici o non amnestici, a dominio singolo o a dominio multiplo, convertiti successivamente in demenza o stabili). La presenza di tali cluster di studi va tenuta in considerazione, in quanto va a minare l'assunto di indipendenza dei dati, fondamentale per il pooling degli effect sizes in una metanalisi; questo è noto come "unit of analysis error". La dipendenza dei dati va in questo modo a costituire una terza fonte di variabilità degli effect sizes, che va ad aggiungersi all'errore di campionamento e alla variabilità tra gli studi, e che dovrà essere integrata nel modello della metanalisi. Per questa metanalisi è stato pertanto adottato un modello a tre livelli, sulla base del quale è stata calcolata una stima della media della distribuzione degli effect sizes. La versione multilivello del test I² di Higgins e Thompson (Cheung 2014) degli studi è stata applicata per stimare la percentuale di eterogeneità attribuibile alla differenza di effect sizes between clusters e within clusters. Si sono così ottenuti due valori di I², che quantificano la percentuale di varianza associata al secondo livello (tra gli studi) e al terzo livello (tra i cluster di studi). Si è inoltre effettuato un confronto tra il fit del modello a tre livelli e quello del modello a due livelli, per verificare se la complessità aggiunta all'analisi data dall'utilizzo di un modello multilivello risultasse giustificata.

Si è poi successivamente effettuata un'analisi dei sottogruppi per verificare se esistesse una differenza nell'effetto riscontrato nelle due tipologie di test di fluenza verbale, ovvero quella semantica e quella fonologica. A tale scopo abbiamo adottato un modello a effetti misti a tre livelli, ponendo la tipologia di test come variabile di moderazione.

Le analisi precedentemente descritte sono state inoltre replicate in maniera analoga per effettuare un'ulteriore metanalisi riguardante la differenza della performance media al test di

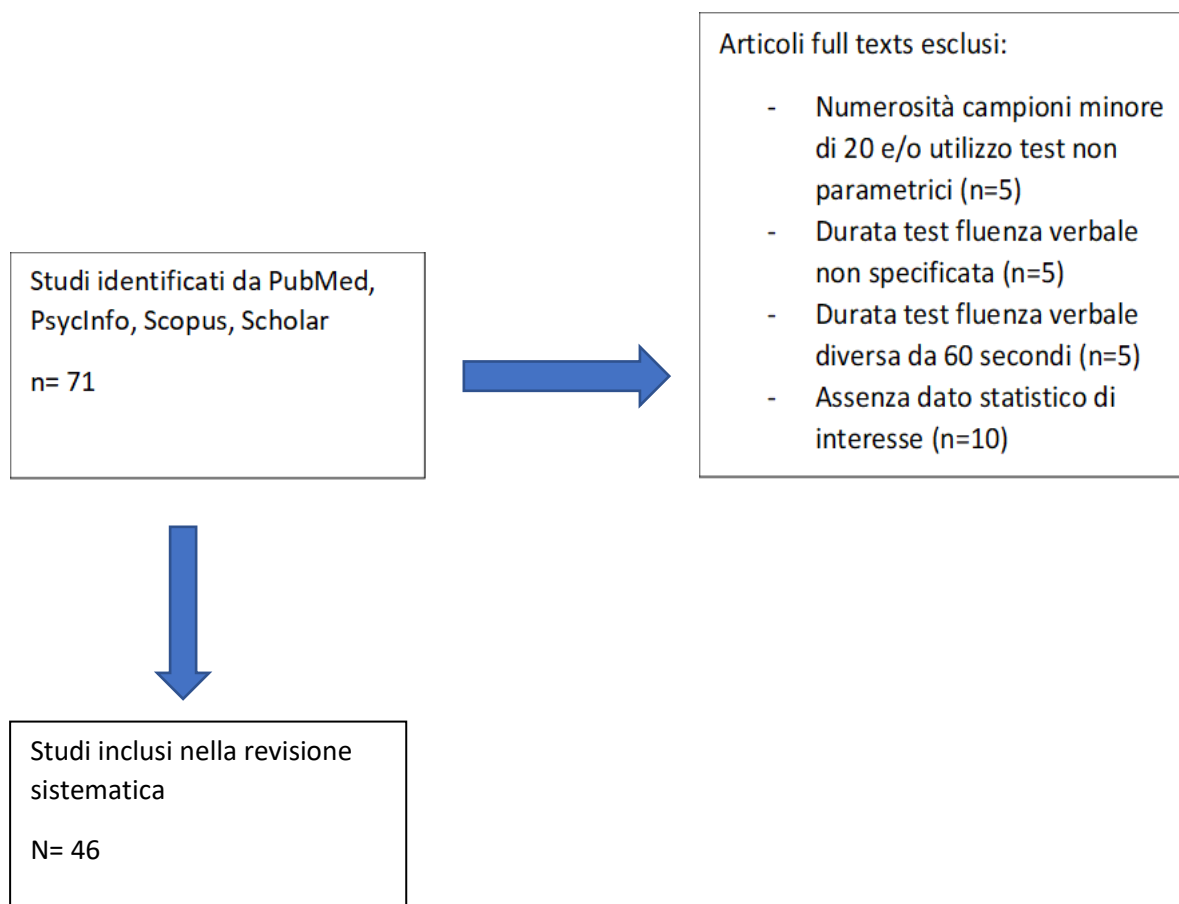
fluenza verbale tra il gruppo clinico MCI e il gruppo clinico AD, qualora fosse disponibile tale dato negli studi selezionati.

2.5 Risultati

Dalla ricerca mediante database elettronici sono stati identificati 71 potenziali studi. Non sono stati aggiunti ulteriori studi provenienti da altre fonti. Sono stati esclusi in totale 25 articoli sulla base della lettura dell'intero elaborato qualora non rispettassero i requisiti di inclusione precedentemente citati: 10 per assenza del dato relativo alla differenza tra la media di parole prodotte al test di fluenza verbale tra i due gruppi confronto, 5 per numerosità insufficiente dei campioni e/o utilizzo di test non parametrici, 5 per durata del test di fluenza verbale non specificata e 5 per durata del test di fluenza verbale diversa da 60 secondi.

In conclusione, sono stati inclusi nella metanalisi 46 studi (Fig.1). Essendo presenti, in buona parte degli studi, più confronti tra un gruppo di controllo e un gruppo con MCI, a causa della presenza di più gruppi di controllo (es. giovani e anziani) oppure di più gruppi diagnostici (es. a-MCI e naMCI), in ultima analisi sono stati considerati per la presente metanalisi un totale di 122 confronti.

Figura 1. Flowchart del processo di selezione degli studi:



Di seguito, vengono riportate le caratteristiche principali degli studi selezionati, oltre che la relativa citazione bibliografica (Tab.1). Come osservabile nella tabella, alcuni studi prevedevano, oltre al confronto di interesse tra gruppo di controllo e gruppo con mild cognitive impairment, anche il confronto con altre tipologie di gruppi clinici.

Tabella 1. Studi inclusi nella metanalisi

Studio	Gruppo diagnostico	Età campione (media ± sd)	Criteri diagnostici MCI (compatibili con)	Versione test fluency verbale	Sottogruppi	Referenze
Ackl et al., 2005	22 CON 19 aMCI 18 AD	CON=63.9±7.7 MCI=66.1±7.8 AD=68.4±10.9	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	semantica	-	Ackl, N., Ising, M., Schreiber, Y. A., Atiya, M., Sonntag, A., & Auer, D. P. (2005). Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. <i>Neuroscience letters</i> , 384(1-2), 23-28.
Alegret et al., 2018	568 CON 885 MCI 367 mild AD	CON=63.3±7.8 MCI=71.7±8.9 Mild AD=79.0±7.6	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Alegret, M., Peretó, M., Pérez, A., Valero, S., Espinosa, A., Ortega, G., ... & Boada, M. (2018). The role of verb fluency in the detection of early cognitive impairment in Alzheimer's disease. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> , 62(2), 611-619.
Alexopoulos et al., 2010	76 CON 75 MCI 56 AD 22 FTLD	CON= 69.64±7.53 MCI= 67.83±8.01 AD= 72.0±8.18	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	dato unico (semantica+ fonologica)	-	Alexopoulos, P., Ebert, A., Richter-Schmidinger, T., Schöll, E., Natale, B., Aguilar, C. A., ... & Kornhuber, J. (2010). Validation of the German revised Addenbrooke's cognitive examination for detecting mild cognitive impairment, mild dementia in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. <i>Dementia and geriatric cognitive disorders</i> , 29(5), 448-456.
Balthazar et al., 2007	15 CON 15 aMCI 15 mild AD	CON= 69.40±7.28 MCI= 66.26±10.27 AD= 75.66±7.65	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	semantica	-	Balthazar, M. L. F., Cendes, F., & Damasceno, B. P. (2007). Category verbal fluency performance may be impaired in amnesic mild cognitive impairment. <i>Dementia & Neuropsychologia</i> , 1, 161-165.
Beinhoff et al., 2005	57 CON 48 MCI 66 AD 61 MD	CON= 63.5±7.5 MCI= 66.4±7.1 AD= 65.9±7.3 MD= 63.4±8.0	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	semantica	-	Beinhoff, U., Hilbert, V., Bittner, D., Grön, G., & Riepe, M. W. (2005). Screening for cognitive impairment: a triage for outpatient care. <i>Dementia and geriatric cognitive disorders</i> , 20(5), 278-285.
Brandt et al., 2009	40 CON 74 MCI 29 AD	CON=74.57±5.73 a-sdMCI=25, a- mdMCI=27, naMCI=22 AD=76.34±5.78	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	MCI: 25 a-sd-MCI, 27 a-md-MCI, 22 naMCI	Brandt, J., & Manning, K. J. (2009). Patterns of word-list generation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. <i>The Clinical Neuropsychologist</i> , 23(5), 870-879.
Clark et al., 2014	44 CON 80 MCI 41 AD	CON= 70.5±7.1, MCI-N= 71.5±6.2, MCI-C= 72.8±6.3 AD= 72.5±6.0	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	semantica	MCI: 36 non converters, 44 converters	Clark, D. G., Kapur, P., Geldmacher, D. S., Brockington, J. C., Harrell, L., DeRamus, T. P., ... & Marson, D. C. (2014). Latent information in fluency lists predicts functional decline in persons at risk for Alzheimer disease. <i>Cortex</i> , 55, 202-218.
Clark et al., 2016	51 CON 107 MCI	CON= 68.9±7.9, MCI-N= 68.7±8.6, MCI-C=73.8±7.9	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	MCI= 83 non converters, 24 converters	Clark, D. G., McLaughlin, P. M., Woo, E., Hwang, K., Hurtz, S., Ramirez, L., ... & Apostolova, L. G. (2016). Novel verbal fluency scores and structural brain imaging for prediction of cognitive outcome in mild cognitive impairment. <i>Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring</i> , 2, 113-122.

Studio	Gruppo diagnostico	Età campione (media ± sd)	Criteri diagnostici MCI (compatibili con)	Versione test fluenza verbale	Sottogruppi	Referenze
Cooper et al., 2004	23 CON 23 aMCI 23 AD	CON= 67.7+/-6.6, MCI= 69.0+/-6.2, AD= 69.0+/-6.4	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Cooper, D. B., Lacritz, L. H., Weiner, M. F., Rosenberg, R. N., & Cullum, C. M. (2004). Category fluency in mild cognitive impairment: reduced effect of practice in test-retest conditions. <i>Alzheimer Disease & Associated Disorders</i> , 18(3), 120-122.
Cuetos et al., 2009	40 CON 20 SMC 40 MCI 40 AD	CON= 74.6+/-5.58, SMC= 71.85+/-6.77, MCI= 76.88+/-5.5, AD= 76.75+/-4.94	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Cuetos, F., Rodríguez-Ferreiro, J., & Menéndez, M. (2009). Semantic markers in the diagnosis of neurodegenerative dementias. <i>Dementia and geriatric cognitive disorders</i> , 28(3), 267-274.
Fang et al., 2013	51 CON 75 aMCI 25 mild AD	CON= 68.16 ± 8.18, MCI= 69.52 ± 9.69, AD= 73.32 ± 8.13	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-fonologica	-	Fang, R., Wang, G., Huang, Y., Zhuang, J. P., Tang, H. D., Wang, Y., ... & Ren, R. J. (2014). Validation of the Chinese version of Addenbrooke's cognitive examination-revised for screening mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. <i>Dementia and geriatric cognitive disorders</i> , 37(3-4), 223-231.
Holtzer et al., 2020	454 CON 60 MCI		Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica		Holtzer, R., Jacobs, S., & Demetriou, E. (2020). Intraindividual variability in verbal fluency performance is moderated by and predictive of mild cognitive impairments. <i>Neuropsychology</i> , 34(1), 31.
Johns et al., 2018	13 CON 13 aMCI		Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica		Johns, B. T., Taler, V., Pisoni, D. B., Farlow, M. R., Hake, A. M., Kareken, D. A., ... & Jones, M. N. (2018). Cognitive modeling as an interface between brain and behavior: Measuring the semantic decline in mild cognitive impairment. <i>Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale</i> , 72(2), 117.
Karrash et al., 2005	15 CON 15 aMCI 15 AD	CON=68.1+/-3.9, MCI= 67.5+/-9.2, AD= 71.9+/-5.8	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Karrasch, M., Sinervä, E., Grönholm, P., Rinne, J., & Laine, M. (2005). CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> , 111(3), 172-179.
Khatoonabadi et al., 2021	60 CON 30 MCI 30 AD	CON=74.32±9.41, MCI=75.07±7.94, AD=74.47±8.80	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Khatoonabadi, A. R., Aghajanzadeh, M., Maroufizadeh, S., Vahabi, Z., & Safaeian, A. (2021). Developing a Persian Verbal Fluency Test and Comparing the Results Between Healthy Persian Speakers and Persian Speakers Patients With Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. <i>Iranian Rehabilitation Journal</i> , 19(4), 387-398.
Kim et al., 2014	655 CON 366 MCI 494AD/NAD	CON= 69.5±7.5, MCI= 71.1±6.8, D= 72.0±8.0	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	MCI=282 aMCI, 84 naMCI	Kim, J. W., Lee, D. Y., Seo, E. H., Sohn, B. K., Choe, Y. M., Kim, S. G., ... & Woo, J. I. (2014). Improvement of screening accuracy of mini-mental state examination for mild cognitive impairment and non-alzheimer's disease dementia by supplementation of verbal fluency performance. <i>Psychiatry Investigation</i> , 11(1), 44.

Studio	Gruppo diagnostico	Età campione (media ± sd)	Criteri diagnostici MCI (compatibili con)	Versione test fluenza verbale	Sottogruppi	Referenze
Kramer et al., 2006	35 CON 22 aMCI 33 mild AD	CON= 73.0+-5.3, MCI= 75.0+-6.1, AD= 73.4+-9.2	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H. J., & Miller, B. L. (2006). Multiple cognitive deficits in amnesic mild cognitive impairment. <i>Dementia and geriatric cognitive disorders</i> , 22(4), 306-311.
Kwon et al., 2016	25 CON 10 MCI	CON= 74.84+-2.54, MCI= 74.30+-3.02	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Kwon, S. Y., & Ha, J. W. (2016). Cued and Un-Cued Semantic Category Fluency in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. <i>Dementia and Neurocognitive Disorders</i> , 15(1), 7-14.
Levinoff et al., 2006	40 CON 73 aMCI 40 AD	CON= 74.1+-7.1, MCI= 74.0+-7.3, AD= 78.8+-5.9	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Levinoff, E. J., Phillips, N. A., Verret, L., Babins, L., Kelner, N., Akerib, V., & Chertkow, H. (2006). Cognitive estimation impairment in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. <i>Neuropsychology</i> , 20(1), 123.
Linz et al., 2019	32 CON 24 MCI 19 SCI	CON= 68.1+-7.2, MCI= 70.8+-5.6, SCI= 66.0+-6.7	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Linz, N., Fors, K. L., Lindsay, H., Eckerström, M., Alexandersson, J., & Kokkinakis, D. (2019, June). Temporal analysis of the semantic verbal fluency task in persons with subjective and mild cognitive impairment. In <i>Proceedings of the Sixth Workshop on Computational Linguistics and Clinical Psychology</i> (pp. 103-113).
Lonie et al., 2009	24 CON 47 aMCI 35 AD 18 DS	CON=70.8+-7.8, aMCI= 73.9+-6.4, AD=74.7+-6.6, D=73.3+-6.3	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Lonie, J. A., Herrmann, L. L., Tierney, K. M., Donaghey, C., O'Carroll, R., Lee, A., & Ebmeier, K. P. (2009). Lexical and semantic fluency discrepancy scores in aMCI and early Alzheimer's disease. <i>Journal of neuropsychology</i> , 3(1), 79-92.
López-Higes et al, 2014	43 CON 22 MCI		Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	López-Higes, R., Prados, J. M., Del Río, D., Galindo-Fuentes, M., Reinoso, A. I., & Lozano-Ibáñez, M. (2014). Fluidez verbal semántica de animales en el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico. <i>Revista de Neurologia</i> , 58(11), 493-499.
Marra et al., 2021	262 CON 251 aMCI 292 AD (mild e moderate)	CON=68.1+-11.62, aMCI=72.5+-7.29, AD=72.7+-8.53, 73.9+-6.73	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Marra, C., Piccininni, C., Masone Iacobucci, G., Caprara, A., Gainotti, G., Costantini, E. M., ... & Quaranta, D. (2021). Semantic memory as an early cognitive marker of Alzheimer's disease: role of category and phonological verbal fluency tasks. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> , 81(2), 619-627.
Muangpaisan et al., 2007	30 CON 77 aMCI	CON= 63.7 + 7.3, MCI= 66.3 + 7.9	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Muangpaisan, W., Intalapaporn, S., & Assantachai, P. (2011). Digit span and verbal fluency tests in patients with mild cognitive impairment and normal subjects in Thai-community. <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> , 93(2), 224.
Mueller et al., 2015	237 CON 46 aMCI	CON= 52.9+-6.6, aMCI= 54.3+-5.9	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Mueller, K. D., Kosciak, R. L., LaRue, A., Clark, L. R., Hermann, B., Johnson, S. C., & Sager, M. A. (2015). Verbal fluency and early memory decline: results from the Wisconsin registry for Alzheimer's prevention. <i>Archives of Clinical Neuropsychology</i> , 30(5), 448-457.

Studio	Gruppo diagnostico	Età campione (media ± sd)	Criteri diagnostici MCI (compatibili con)	Versione test fluenza verbale	Sottogruppi	Referenze
Murphy et al., 2006	46 CON 33 aMCI 33 AD	CON= 76.3+5.4, MCI= 76.6+5.4, AD= 76.3+5.7	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Murphy, K. J., Rich, J. B., & Troyer, A. K. (2006). Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. <i>Journal of the International Neuropsychological Society</i> , 12(4), 570-574.
Nascimbeni et al., 2015	10 CON 13 MCI	CON= 72+3.87, MCI= 76+3.9	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-fonologica	-	Nascimbeni, A., Caruso, S., Salatino, A., Carezza, M., Rigano, M., Raviolo, A., & Ricci, R. (2015). Dual task-related gait changes in patients with mild cognitive impairment. <i>Functional neurology</i> , 30(1), 59.
Nevado et al., 2021	83 CON 81 MCI	CON= 73.30+4.74, MCI= 74.47+4.27	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Nevado, A., Del Rio, D., Martin-Aragoneses, M. T., Prados, J. M., & Lopez-Higes, R. (2021). Preserved semantic categorical organization in mild cognitive impairment: A network analysis of verbal fluency. <i>Neuropsychologia</i> , 157, 107875.
Nutter-Upham et al., 2008	37 CON 37 aMCI	CON= 71.09+5.51, MCI= 71.76+6.66	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Nutter-Upham, K. E., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Roth, R. M., Wishart, H. A., Pare, N., & Flashman, L. A. (2008). Verbal fluency performance in amnesic MCI and older adults with cognitive complaints. <i>Archives of Clinical Neuropsychology</i> , 23(3), 229-241.
Oh et al., 2019	23 CON 26 MCI	CON= 70.07+5.93, MCI= 72.85+5.64	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Oh, S. J., Sung, J. E., Choi, S. J., & Jeong, J. H. (2019). Clustering and switching patterns in semantic fluency and their relationship to working memory in mild cognitive impairment. <i>Dementia and neurocognitive disorders</i> , 18(2), 47-61.
Peter et al., 2016	30 MCI 20 aMCI	CON= 69.8 ± 4.9, MCI= 71.8 ± 4.8	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Peter, J., Kaiser, J., Landerer, V., Köstering, L., Kaller, C. P., Heimbach, B., ... & Klöppel, S. (2016). Category and design fluency in mild cognitive impairment: Performance, strategy use, and neural correlates. <i>Neuropsychologia</i> , 93, 21-29.
Price et al., 2012	33 CON 33 aMCI	CON= 75.52+6.17, MCI= 77.61+7.20	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Price, S. E., Kinsella, G. J., Ong, B., Storey, E., Mullaly, E., Phillips, M., ... & Perre, D. (2012). Semantic verbal fluency strategies in amnesic mild cognitive impairment. <i>Neuropsychology</i> , 26(4), 490.
Quaranta et al., 2019	29 CON 34 aMCI	CON= 72.5 ± 4.59, MCI= 73.1 ± 4.30	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	MCI= 24 non converters, 10 converters	Quaranta, D., Piccininni, C., Caprara, A., Malandrino, A., Gainotti, G., & Marra, C. (2019). Semantic relations in a categorical verbal fluency test: an exploratory investigation in mild cognitive impairment. <i>Frontiers in psychology</i> , 10, 2797.
Radanovic et al., 2009	70 CON 70 MCI 38 AD	CON= 72.4+4.3, MCI= 72.3+5.5, AD= 74.4+4.2	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Radanovic, M., Diniz, B. S., Mirandez, R. M., da Silva Novaretti, T. M., Flacks, M. K., Yassuda, M. S., & Forlenza, O. V. (2009). Verbal fluency in the detection of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease among Brazilian Portuguese speakers: the influence of education. <i>International Psychogeriatrics</i> , 21(6), 1081-1087.

Studio	Gruppo diagnostico	Età campione (media ± sd)	Criteri diagnostici MCI (compatibili con)	Versione test fluenza verbale	Sottogruppi	Referenze
Rinehardt et al., 2014	34 CON 68 MCI 34 AD	CON=75.21±5.3, aMCI=74.65±6.0, naMCI=74.24±6.7, AD=74.59±5.9	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	MCI= 34 aMCI, 34 naMCI	Rinehardt, E., Eichstaedt, K., Schinka, J. A., Loewenstein, D. A., Mattingly, M., Fils, J., ... & Schoenberg, M. R. (2014). Verbal fluency patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. <i>Dementia and geriatric cognitive disorders</i> , 38(1-2), 1-9.
Serna et al., 2015	123 CON 71 MCI 98 DEM	CON= 71.22 ± 5.16, MCI= 73.10 ± 5.17, D= 78.32 ± 6.7	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Serna, A., Contador, I., Bermejo-Pareja, F., Mitchell, A. J., Fernandez-Calvo, B., Ramos, F., ... & Benito-Leon, J. (2015). Accuracy of a brief neuropsychological battery for the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment: An analysis of the NEDICES cohort. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> , 48(1), 163-173.
Teng et al., 2013	111 CON 138 aMCI 72 naMCI 78 AD	CON= 70.3+8.0, aMCI= 73.8+8.2, naMCI= 72.3+8.5, AD= 76.3+7.9	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	MCI= 138 aMCI, 78 naMCI	Teng, E., Leone-Friedman, J., Lee, G. J., Woo, S., Apostolova, L. G., Harrell, S., ... & Lu, P. H. (2013). Similar verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. <i>Archives of Clinical Neuropsychology</i> , 28(5), 400-410.
Tessaro et al., 2020	25 CON 24 MCI 18 AD	CON= 67.76+4.91, MCI= 70.54+6.05, AD= 73.89+4.75	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	-	Tessaro, B., Hermes-Pereira, A., Schilling, L. P., Fonseca, R. P., Kochhann, R., & Hübner, L. C. (2020). Verbal fluency in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in individuals with low educational level and its relationship with reading and writing habits. <i>Dementia & Neuropsychologia</i> , 14, 300-307.
Troger et al., 2021	29 CON 29 aMCI	CON= 71.10 ± 4.74, MCI= 73.21 ± 4.77	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Tröger, J., Lindsay, H., Mina, M., Linz, N., Klöppel, S., Kray, J., & Peter, J. (2022). Patients with amnesic MCI fail to adapt executive control when repeatedly tested with semantic verbal fluency tasks. <i>Journal of the International Neuropsychological Society</i> , 28(6), 620-627.
Vaughan et al., 2018	302 CON 161 MCI	CON= 71.6+8.1, MCI= 71.3+8.0	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica -fonologica	MCI= 55 non converters, 101 converters	Vaughan, R. M., Coen, R. F., Kenny, R., & Lawlor, B. A. (2018). Semantic and phonemic verbal fluency discrepancy in mild cognitive impairment: Potential predictor of progression to Alzheimer's disease. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> , 66(4), 755-759.
Vita et al., 2013	45 CON 60 aMCI	yCON= 42.68+7.38, oCON= 69.50+3.72, MCI= 71.33+6.39	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	CON= 25 "young", 20 "old"	Vita, M. G., Marra, C., Spinelli, P., Caprara, A., Scaricamazza, E., Castelli, D., ... & Quaranta, D. (2014). Typicality of words produced on a semantic fluency task in amnesic mild cognitive impairment: linguistic analysis and risk of conversion to dementia. <i>Journal of Alzheimer's disease</i> , 42(4), 1171-1178.

Studio	Gruppo diagnostico	Età campione (media ± sd)	Criteri diagnostici MCI (compatibili con)	Versione test fluenza verbale	Sottogruppi	Referenze
Wajman et al., 2018	78 CON 33 aMCI 48 a-md-MCI 39 AD 22 LBD 16 bvFTD	CON= 70.29+-6.59, aMCI= 71.36+-7.28, a-md-MCI= 72.85+- 7.47, AD= 75.03+- 4.18, LBD= 72.05+- 5.87, bvFTD= 61.88+-4.79	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	MCI= 33 aMCI, 48 a-md-MCI	Wajman, J. R., Cecchini, M. A., Bertolucci, P. H. F., & Mansur, L. L. (2019). Quanti-qualitative components of the semantic verbal fluency test in cognitively healthy controls, mild cognitive impairment, and dementia subtypes. <i>Applied Neuropsychology: Adult</i> , 26(6), 533-542.
Wakefield et al., 2014	30 CON 30 MCI 30 AD	yCON=18.63+-0.67, oCON=69.90+- 10.24, MCI=67.77+- 10.53, AD= 69.00+- 10.97	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	CON= "young" controls, "older" controls	J Wakefield, S., J McGeown, W., F Shanks, M., & Venneri, A. (2014). Differentiating normal from pathological brain ageing using standard neuropsychological tests. <i>Current Alzheimer Research</i> , 11(8), 765-772
Zamarian et al., 2007	20 CON 18 MCI	CON=66.6+-1.5, MCI= 68.0+-6.9	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Zamarian, L., Semenza, C., Domahs, F., Benke, T., & Delazer, M. (2007). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: effects of shifting and interference in simple arithmetic. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> , 263(1-2), 79-88.
Zhang et al., 2019	107 CON 107 MCI 27 AD	CON=69.6 ± 5.4, MCI=69.7 ± 5.7, AD=72 ± 7.9	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Zhang, J., Wang, L., Deng, X., Fei, G., Jin, L., Pan, X., ... & Zhong, C. (2019). Five-Minute cognitive test as a new quick screening of cognitive impairment in the elderly. <i>Aging and disease</i> , 10(6), 1258.
Zhao et al., 2013	374 CON 92 MCI 65 AD 65 VaD 76 VCIND	CON= 66.26 ± 7.16, MCI= 67.55 ± 6.26, AD= 72.29 ± 9.54, VaD= 71.66 ± 9.54, VCIND= 64.74 ± 7.56	Mayo Clinic Rochester criteria of Petersen	-semantica	-	Zhao, Q., Guo, Q., & Hong, Z. (2013). Clustering and switching during a semantic verbal fluency test contribute to differential diagnosis of cognitive impairment. <i>Neuroscience bulletin</i> , 29, 75-82.

Quelli riportati nel Forest Plot in Figura 2 sono i risultati ricavati dalla metanalisi ottenuta analizzando i risultati degli 87 confronti inclusi. Come anticipato, è stata effettuata una metanalisi a tre livelli, data la presenza di più cluster di dati provenienti da uno stesso studio. L'analisi ha fornito un effect size medio stimato come $g = 1.173$, 95% CI[0.771- 1.575]. La differenza tra le medie standardizzata risulta significativa ($p < .0001$). Le varianze stimate sono $\tau^2_{\text{Level 3}} = 1.506$ e $\tau^2_{\text{Level 2}} = 0.398$. Per la stima dell'eterogeneità tra studi (τ^2) è stata adottata la procedura della "Restricted Maximum Likelihood".

Il test Q per l'eterogeneità è risultato significativo [$Q_{121} = 799.28$, $p < .0001$], indicando una differenza significativa tra gli effect sizes degli studi inseriti nella metanalisi. Tale eterogeneità è quantificata da un valore di I^2 pari a 95.4% [94.8%; 95.8%].

Il confronto mediante ANOVA tra il modello a tre livelli e quello a due livelli, nel quale è stata azzerata l'eterogeneità apportata dalla presenza di cluster di studi, ha mostrato che il modello multilivello presenta una migliore aderenza rispetto al modello più semplice. Il valore Akaike Information Criterion (AIC) è infatti minore per il modello a tre livelli; inoltre, il Likelihood Ratio Test (LRT) che confronta i due livelli risulta significativo. La maggiore complessità aggiunta dall'adottare un modello a più livelli sembra pertanto giustificata.

Per la valutazione del rischio di bias di pubblicazione, come anticipato, si è adottato un approccio che considerasse in particolare il maggior rischio al quale vanno incontro, in questo senso, gli studi caratterizzati da piccoli campioni, essendo essi in larga parte presenti all'interno del set di studi selezionati per la presente metanalisi. In particolare, viene di seguito presentato un funnel plot (Fig.3), che mette in relazione l'effect size osservato nei singoli studi, espresso come la differenza tra le medie standardizzata (sull'asse x) e il relativo standard error (asse y), che rappresenta una misura della precisione dello studio.

Figura 2. Forest plot dei risultati della metanalisi relativa al confronto tra controlli e MCI

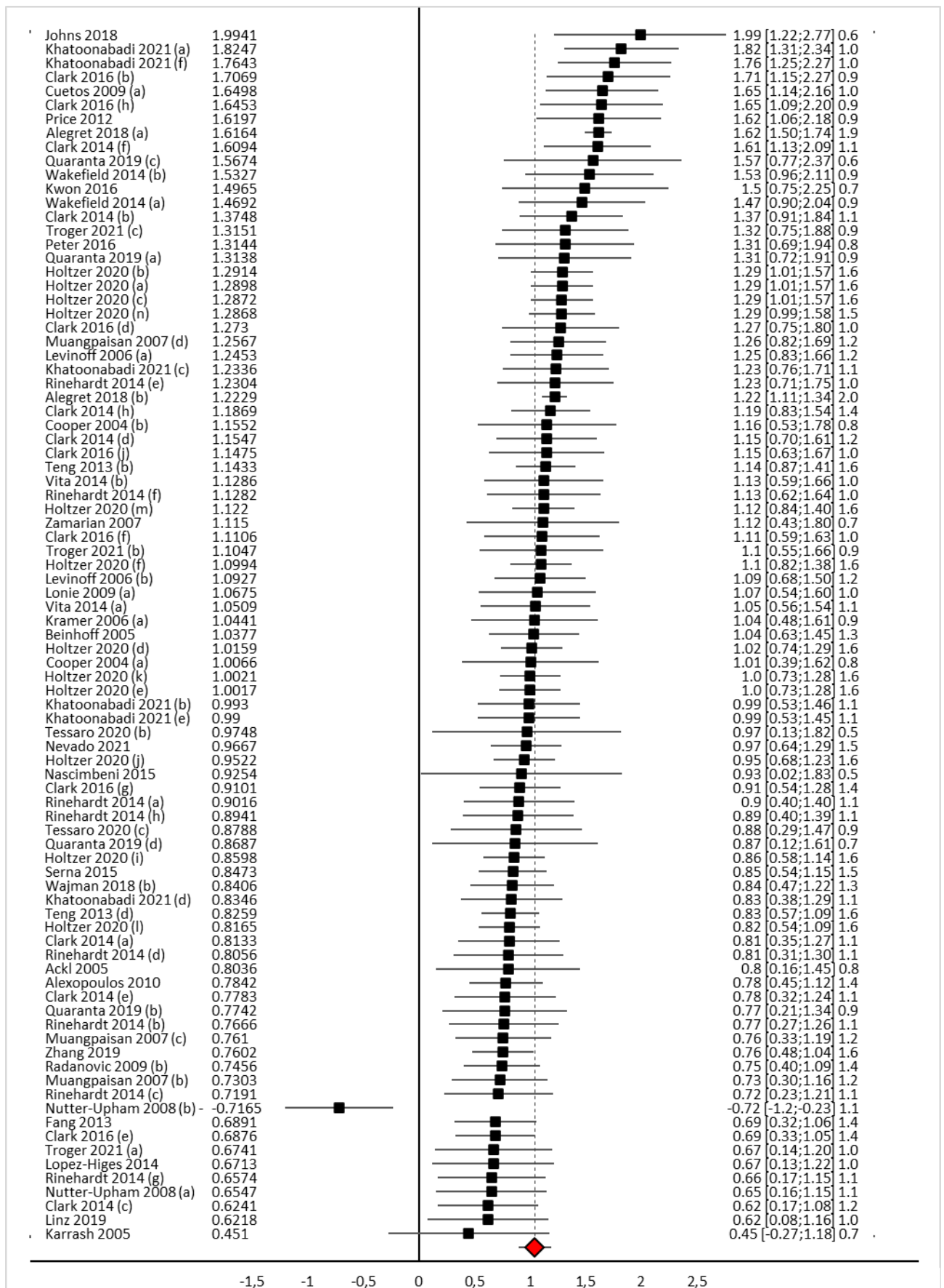
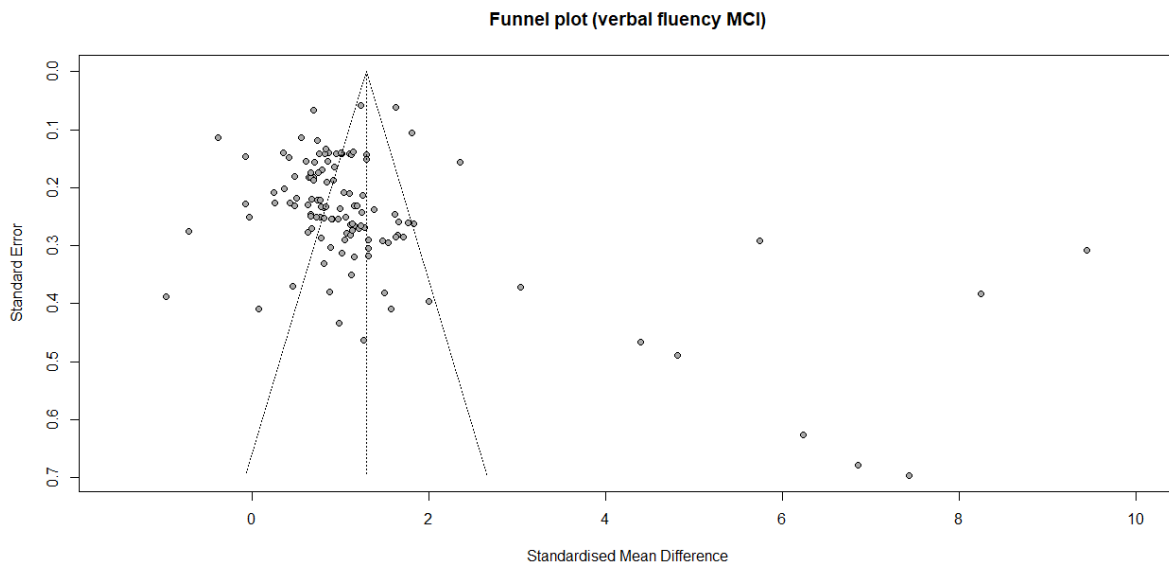


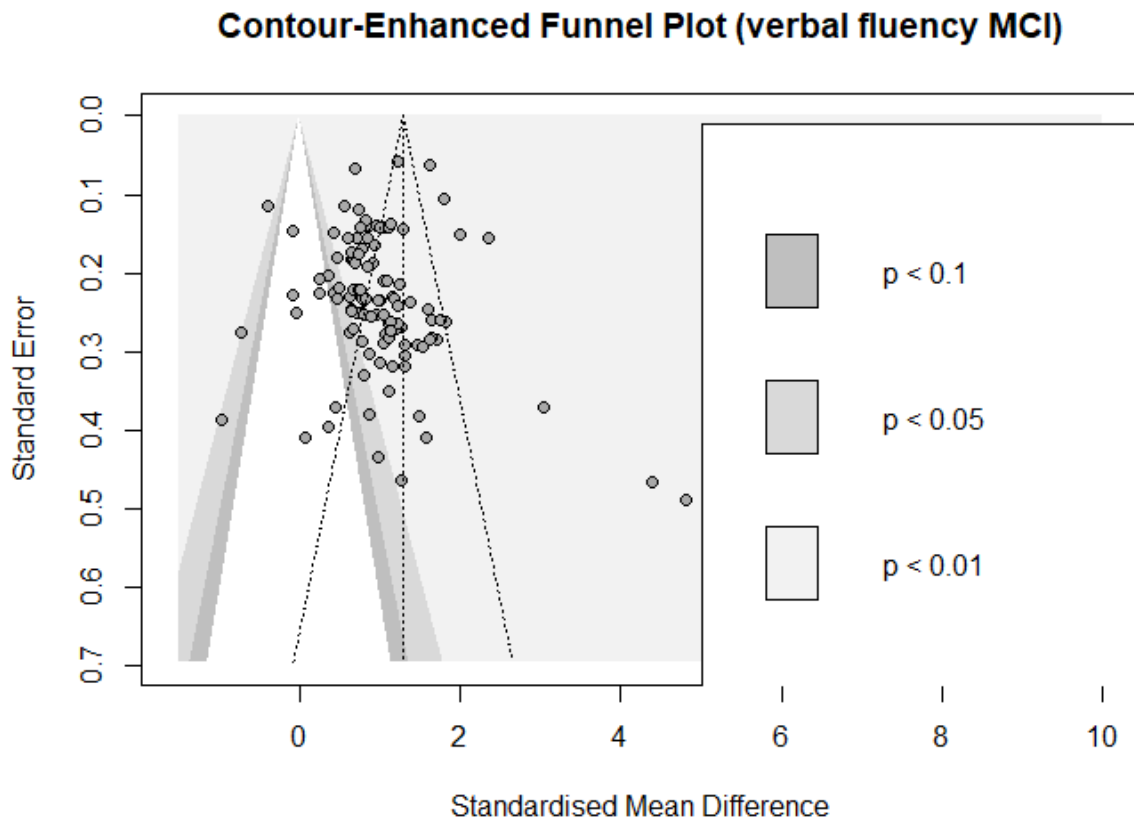
Figura 3. Funnel plot rappresentativo del rischio di bias di pubblicazione



La linea verticale rappresenta l'effect size medio. Nella parte destra del grafico sono presenti studi con un effect size molto alto, che non trova un'adeguata controparte nella parte sinistra del grafico. Complessivamente, il set di dati presenta un pattern asimmetrico che potrebbe essere indicativo di bias di pubblicazione.

Di seguito viene presentato anche un "contour-enhanced funnel plot", un funnel plot che include colori indicativi della significatività di ogni studio inserito nel grafico (Fig.4):

Figura 4. Contour-enhanced funnel plot relativo al rischio di bias di pubblicazione



Il grafico mostra che esiste un gruppo di studi che, pur avendo un ampio standard error, presentano risultati significativi. Un aspetto potenzialmente problematico è che tutti gli studi selezionati, ad eccezione di due, ricadono nella regione al di sotto della soglia di significatività ($p < 0.05$). Forse, il fatto che tali studi presentassero risultati significativi ha reso maggiormente probabile la loro pubblicazione.

Complessivamente, l'analisi dei grafici porta all'osservazione di un'asimmetria nella distribuzione degli studi all'interno del funnel plot, la quale potrebbe essere causata da un bias di pubblicazione. Tuttavia, tale bias è solo una delle possibili fonti di asimmetria; non si può pertanto giungere alla conclusione che costituisca quella principale. Va innanzitutto considerato che nella costruzione di un funnel plot viene presupposto che la dispersione degli effect sizes sia causata da errori nel campionamento, mentre non viene considerata l'eterogeneità tra gli

studi. Inoltre, un'asimmetria all'interno di un funnel plot può anche presentarsi semplicemente per caso. (Page et al., 2020).

Il test di regressione di Egger per la quantificazione dell'asimmetria riscontrata nel funnel plot è risultato significativo, evidenziando la presenza di un'effettiva asimmetria indicante bias di pubblicazione:

Eggers' test of the intercept

intercept	95% CI	t	p
1.888	0.08 - 3.69	2.051	0.042

È stata infine effettuata un'analisi per sottogruppi, al fine di verificare se esistesse una differenza nell'effect size medio stimato tra gli studi che prevedevano l'utilizzo di un test di fluenza semantica e quello con test di fluenza fonologica. Il "test of moderators" risulta non significativo [$F_{[2;119]} = 1.58, p = 0.209$]; pertanto, la differenza tra la prestazione del gruppo di controllo e quella del gruppo clinico al test di fluenza verbale non appare significativamente differente a seconda che ne venga applicata la versione fonologica o la versione semantica.

Nonostante gli stringenti criteri di inclusione adottati, l'analisi dei possibili outliers ha portato all'identificazione di 35 confronti che, a causa dei loro valori estremi, potrebbero aver distorto la stima dell'effect size ottenuta. Abbiamo pertanto replicato le analisi sugli 87 confronti rimasti dopo aver eliminato gli outliers. Non considerando tali confronti, il valore di I^2 , che rappresenta l'eterogeneità degli effect sizes, scende dal 95.4% al 68.4% [60.6%; 74.6%], pur rimanendo significativo il test Q per l'eterogeneità ($Q_{86}=272.02, p < 0.0001$). La differenza standardizzata tra le medie risulta anche in questo caso significativa ($p < 0.0001$), e stimata attorno al valore di $g=1.046$ [0.973; 1.119].

È stata anche replicata, su questo dataset, un'analisi finalizzata a verificare un eventuale effetto della tipologia di test di fluenza verbale utilizzato (semantico o fonologico) sulla rilevazione della differenza tra la media dei punteggi ottenuti dai gruppi di controllo e la media dei punteggi

ottenuti dai gruppi con MCI. Il “test of moderators”, con il tipo di test posto come variabile di moderazione, ha riportato una differenza non significativa ($F_{[2;84]} = 1.24, p = 0.294$).

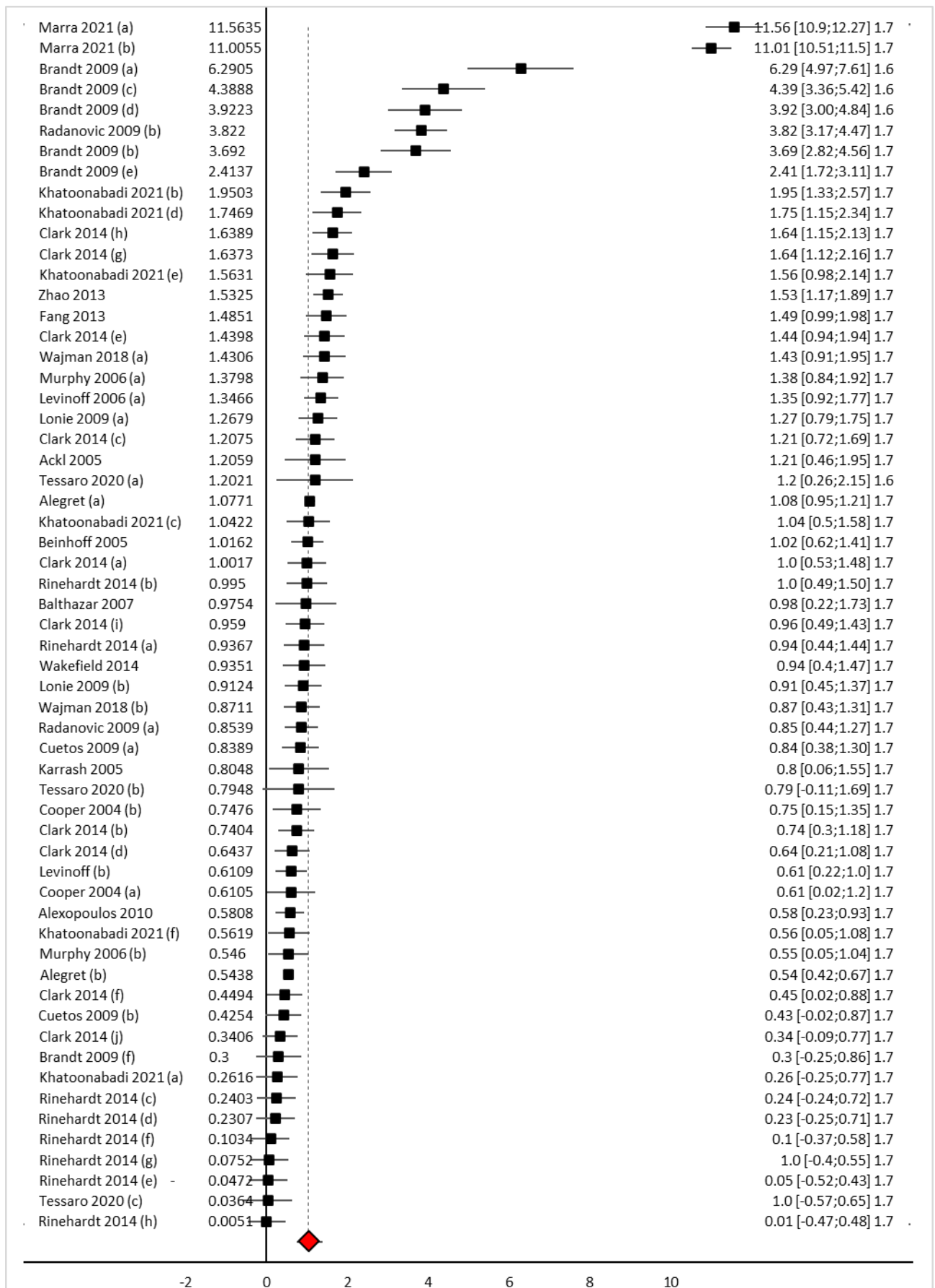
Sono state inoltre effettuate due metanalisi distinte mediante la creazione di due subset di dati, uno relativo ai soli confronti effettuati mediante test di fluenza semantica, e l'altro contenente le misurazioni ricavate dalla sola somministrazione di test di fluenza fonologica.

La metanalisi relativa alla fluenza semantica ha mostrato che la differenza tra la prestazione media dei due gruppi al test risulta significativa ($p < 0.0001$), con un effect size stimato pari a $g = 1.104$ [1.017; 1.191]). Il test Q per l'eterogeneità risulta significativo [$Q_{55} = 156.38, p < 0.0001$], con il quantificatore di eterogeneità I^2 pari al 64.8% [53.3%; 73.5%].

Per quanto riguarda il sottogruppo fonologico, la media di parole corrette generate sembra differire significativamente tra il gruppo di controllo e il gruppo clinico ($p < 0.0001$), con una media della distribuzione degli effect size stimata di $g = 0.959$ [0.826; 1.093]). anche in questo caso gli effect size degli studi risultano significativamente eterogenei ($Q_{29} = 97.78, p < 0.0001$), con un $I^2 = 70.3\%$ [57.1%; 79.5%].

Come base per un possibile studio futuro, è stata inoltre effettuata una metanalisi aggiuntiva, relativa al confronto tra i gruppi con diagnosi di MCI e i gruppi con diagnosi di AD nel numero di parole prodotte al test di fluenza verbale, qualora tale confronto fosse disponibile. Per questa seconda metanalisi sono stati considerati 59 dati di confronto derivanti da 22 studi. Di seguito viene presentato il forest plot relativo ai risultati ottenuti (Fig.5).

Figura 5. Forest plot dei risultati della metanalisi relativa al confronto tra MCI e AD



La metanalisi a tre livelli ha evidenziato una differenza significativa nel punteggio ottenuto dalla due categorie diagnostiche al test di fluenza verbale ($g=1.527$ [0.969; 2.085]; $p<.0001$). Il test Q per l'eterogeneità è risultato significativo ($Q_{58} = 868.493$, $p<.0001$). Tale eterogeneità è quantificata da un indicatore I^2 pari al 98.0% [97.8%; 98.3%].

Anche in questo, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa a seconda che venisse applicata la versione semantica o la versione fonologica del test di fluenza verbale (test of moderators: $F_{[1;35]}= 1.57$, $p = 0.219$).

Come nella prima metanalisi, è stata effettuata l'individuazione di studi che potessero costituire dei potenziali outliers; tale processo ha portato all'esclusione di 21 dati di confronto dalla metanalisi. La replica dell'analisi sui 38 dati rimasti ha rivelato anche in questo caso una differenza standardizzata tra le medie significativa ($g= 1.069$; [0.905; 1.233]; $p<.0001$). In questo dataset, gli effect size degli studi considerati sono risultati non significativamente differenti [$Q_{36} = 20.376$, $p = 0.983$]. Il quantificatore di eterogeneità I^2 scende infatti al 55.9% [36.6%; 69.4%] nel modello senza outliers, rispetto al valore di 98.0% [97.8%; 98.3%] nel modello iniziale.

Utilizzando sempre questi dati, sono state inoltre effettuate due metanalisi distinte sui subset di dati relativi al test di fluenza semantica e di fluenza fonologica. Per quanto riguarda la fluenza semantica, la metanalisi a tre livelli su 32 confronti ha rivelato anche in questo caso una differenza standardizzata significativa tra le medie dei punteggi dei due gruppi clinici al test ($g= 1.109$; [0.932; 1.287]; $p <.0001$). Gli effect sizes degli studi risultano non significativamente eterogenei [$Q_{31}= 16.262$, $p = 0.986$]. Un risultato analogo, anche se più debolmente significativo, è stato ottenuto con la metanalisi sui 5 confronti ottenuti mediante l'utilizzo del test di fluenza fonologica ($g= 0.815$; [0.209; 1.422], $p =0.021$). Anche in questo caso il test Q per l'eterogeneità è risultato non significativo ($Q_4= 2.547$, $p = 0.636$).

3. DISCUSSIONE

3.1 Sintesi delle evidenze

La metanalisi dimostra che somministrare un test di fluenza verbale permette di discriminare tra soggetti di controllo e pazienti con mild cognitive impairment. Il punteggio medio, infatti, dato dal numero di parole corrette generate dai soggetti in un minuto, è significativamente diverso tra i due gruppi ($g=1.046$).

Inoltre, un'ulteriore analisi relativa agli strumenti cognitivi utilizzati dimostra che tale differenza non risulta significativamente diversa a seconda che venga applicata la versione semantica o quella fonologica del test.

Le due metanalisi condotte separatamente sul sottogruppo semantico e su quello fonologico mostrano una differenza significativa nella media di parole generate correttamente dal gruppo di controllo e dal gruppo clinico, sia quando viene applicata la versione semantica del test ($g=1.104$), sia quando ne viene somministrata la versione fonologica ($g= 0.959$).

Considerando gli studi che presentavano il dato di interesse, un'ulteriore metanalisi è stata effettuata, con metodologia analoga, per quanto riguarda il confronto tra la produzione media di parole nei gruppi con diagnosi di MCI e quella nei gruppi con diagnosi di AD. La metanalisi a tre livelli, una volta eliminati gli outliers, evidenzia una differenza significativa tra i due gruppi nella performance media al test di fluenza verbale ($g= 1.069$).

Anche in questo caso si è voluto verificare se l'applicazione di una versione del test piuttosto che l'altra generasse una differenza significativa nella capacità discriminativa del test tra queste due categorie diagnostiche. Tale analisi, con la tipologia di test posta come variabile di moderazione, non ha evidenziato alcuna differenza significativa tra l'utilizzo della versione semantica e di quella fonologica.

Le due metanalisi condotte separatamente sui sottogruppi semantico e fonologico mostrano una differenza significativa tra il numero di parole prodotte dai due gruppi clinici sia quando viene somministrato il test di fluenza semantica ($g= 1.109$) sia quando ne viene applicata la versione fonologica ($g= 0.815$).

3.2 Conclusioni

In letteratura esistono evidenze contrastanti riguardo a un'effettiva differenza tra la performance di soggetti sani e quella di pazienti con MCI ai test di fluenza verbale; tale discrepanza è, in buona parte, presumibilmente dovuta a una mancata omogeneità nell'operationalizzazione del concetto di MCI tra i vari studi. Nel presente lavoro sono stati adottati dei criteri stringenti nel processo di selezione degli studi, garantendo così un'uniformità diagnostica tale da permettere una buona generalizzazione delle evidenze ottenute.

I risultati di questa tesi tendono a indicare che il test di fluenza verbale può costituire un valido strumento diagnostico da inserire all'interno di valutazioni neuropsicologiche standardizzate; in particolare in questa sede si fa riferimento al suo utilizzo come strumento diagnostico differenziale per la discriminazione tra soggetti di controllo e pazienti affetti da mild cognitive impairment (MCI), e tra pazienti con MCI e pazienti con demenza di Alzheimer (AD).

Il presente studio non è tuttavia esente da alcune possibili limitazioni metodologiche date dall'eterogeneità degli studi presi in considerazione, principalmente per quanto riguarda l'ampia variabilità della numerosità dei campioni presi in considerazione.

Un altro aspetto controverso in letteratura riguarda l'esistenza di un'effettiva discrepanza tra l'abilità semantica e l'abilità fonologica nelle fasi precoci della demenza di Alzheimer. La presente metanalisi non ha mostrato differenze significative tra l'utilità del test di fluenza semantica e il test di fluenza fonologica come strumenti differenziali tra soggetti sani e pazienti con MCI. Tuttavia, una generalizzazione di questo risultato risulta limitata dalla presenza di

diversi sottotipi di MCI nei gruppi clinici di alcuni degli studi considerati. Ulteriori studi potrebbero approfondire la validità di questo test come strumento diagnostico differenziale per quanto riguarda i diversi sottotipi di MCI.

In base all'ulteriore metanalisi effettuata sui confronti tra MCI e AD, sembrerebbe emergere che le due tipologie di test costituiscano due strumenti ugualmente efficaci. Ulteriori studi potrebbero approfondire la validità di questa affermazione per quanto riguarda la loro utilità come strumenti diagnostici differenziali tra la condizione di AD e la sua fase prodromica.

BIBLIOGRAFIA

- Ackl, N., Ising, M., Schreiber, Y. A., Atiya, M., Sonntag, A., & Auer, D. P. (2005). Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, *384*(1-2), 23-28.
- Ahn, H.-J., Seo, S. W., Chin, J., Suh, M. K., Lee, B. H., Kim, S. T., Im, K., Lee, J.-M., Lee, J.-H., Heilman, K. M., & Na, D. L. (2011). The cortical neuroanatomy of neuropsychological deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A surface-based morphometric analysis. *Neuropsychologia*, *49*, 3931–3945.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *7*(3), 270-279.
- Alegret, M., Peretó, M., Pérez, A., Valero, S., Espinosa, A., Ortega, G., Hernandez, I., Mauleón, A., Rosende-Roca, M., Vargas, L., Rodriguez-Gomez, O., Abdelnour, C., Berthier, M. L., Bak T. H., Ruiz A., Tàrraga L., & Boada, M. (2018). The role of verb fluency in the detection of early cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *62*(2), 611-619.
- Alexopoulos, P., Ebert, A., Richter-Schmidinger, T., Schöll, E., Natale, B., Aguilar, C. A., Gourzis, P., Weih, M., Pernecky, R., Diehl-Schmid, J., Kneib, T., Förstl, H., Kurz, A., Kurz, A., Danek, A., & Kornhuber, J. (2010). Validation of the German revised

- Addenbrooke's cognitive examination for detecting mild cognitive impairment, mild dementia in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29(5), 448-456.
- Anderson, N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, 24(1), 78-87.
- Auriacombe, S., Lechevallier, N., Amieva, H., Harston, S., Raoux, N., & Dartigues, J. F. (2006). A longitudinal study of quantitative and qualitative features of category verbal fluency in incident Alzheimer's disease subjects: results from the PAQUID study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(4), 260-266.
- Balduzzi, S., Rücker, G., & Schwarzer, G. (2019). How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *British Medical Journal: Mental Health*, 22(4), 153-160.
- Balthazar, M. L. F., Cendes, F., & Damasceno, B. P. (2007). Category verbal fluency performance may be impaired in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia & Neuropsychologia*, 1, 161-165.
- Beinhoff, U., Hilbert, V., Bittner, D., Grön, G., & Riepe, M. W. (2005). Screening for cognitive impairment: a triage for outpatient care. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(5), 278-285.
- Bialystok, E. (2011). How analysis and control lead to advantages and disadvantages in bilingual processing. In C. Sanz & R. P. Leow (Eds.), *Implicit and explicit language learning: conditions, processes, and knowledge in SLA and Bilingualism*. Washington, DC: Georgetown University Press.
- Blackford, R.C., & La Rue, A. (1989). Criteria for diagnosing age associated memory impairment: proposed improvements from the field. *Developmental Neuropsychology*, 5, 295-296.

- Brandt, J., & Manning, K. J. (2009). Patterns of word-list generation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist, 23*, 870–879.
- Chan, A-W., Song, F., Vickers, A., Jefferson, T., Dickersin, K, Gøtzsche, P. C., Krumholz, H. M., Ghersi, D., & Van Der Worp, B. (2014). Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *The Lancet, 383* (9913), 257–266.
- Chasles, M. J., Tremblay, A., Escudier, F., Lajeunesse, A., Benoit, S., Langlois, R., Joubert S., Rouleau, I. (2020). An examination of semantic impairment in amnesic MCI and AD: What can we learn from verbal fluency?. *Archives of Clinical Neuropsychology, 35*(1), 22-30.
- Cheung, M., & Chan, W. (2009). A two-stage approach to synthesizing covariance matrices in meta-, analytic structural equation modeling. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal, 16* (1), 28–53.
- Clark, D. G., Kapur, P., Geldmacher, D. S., Brockington, J. C., Harrell, L., DeRamus, T. P., Blanton, P. D., Lokken, K., Nicholas, A. P., & Marson, D. C. (2014). Latent information in fluency lists predicts functional decline in persons at risk for Alzheimer disease. *Cortex, 55*, 202-218.
- Clark, D. G., McLaughlin, P. M., Woo, E., Hwang, K., Hurtz, S., Ramirez, L., Eastman J., Dukes R-M., Kapur P., DeRamus T. P., & Apostolova, L. G. (2016). Novel verbal fluency scores and structural brain imaging for prediction of cognitive outcome in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 2*, 113-122.
- Clark, D. G., Wadley, V. G., Kapur, P., DeRamus, T. P., Singletary, B., Nicholas, A. P., Blanton P. D., Lokken K., Deshpande H., Marson D., & Deutsch, G. (2014). Lexical factors and cerebral regions influencing verbal fluency performance in MCI. *Neuropsychologia, 54*, 98-111.

- Cochran, W. G. (1954). Some methods for strengthening the common χ^2 tests. *Biometrics*, *10* (4), 417–451.
- Cooper, D. B., Lacritz, L. H., Weiner, M. F., Rosenberg, R. N., & Cullum, C. M. (2004). Category fluency in mild cognitive impairment: reduced effect of practice in test-retest conditions. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *18*(3), 120-122.
- Costa, A., Bagoj, E., Monaco, M., Zabberoni, S., De Rosa, S., Papantonio, A. M., Mundi C., Caltagirone C., & Carlesimo, G. A. (2014). Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. *Neurological Sciences*, *35*(3), 365-372.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D., & Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change—report of a national institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology*, *2*(84), 261-276.
- Crowe, S. F. (1992). Dissociation of two frontal lobe syndromes by a test of verbal fluency. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *14*(2), 327-339.
- Cuetos, F., Rodríguez-Ferreiro, J., & Menéndez, M. (2009). Semantic markers in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *28*(3), 267-274.
- Dechartres, A., Atal, I., Riveros, C., Meerpohl, J., & Ravaud, P. (2018). Association between publication characteristics and treatment effect estimates: a meta-epidemiologic study. *Annals of Internal Medicine*, *169* (6), 385–393.
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test. *British Medical Journal*, *315* (7109), 629–634.
- Fang, R., Wang, G., Huang, Y., Zhuang, J. P., Tang, H. D., Wang, Deng Y-L., Xu W., Chen S-D., Y., & Ren, R. J. (2014). Validation of the Chinese version of Addenbrooke's

- cognitive examination-revised for screening mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 37(3-4), 223-231.
- Grässler, B., Herold, F., Dordevic, M., Gujar, T. A., Darius, S., Böckelmann, I., Müller N. G., & Hökelmann, A. (2021). Multimodal measurement approach to identify individuals with mild cognitive impairment: Study protocol for a cross-sectional trial. *British Medical Journal*, 11(5), e046879.
- Hänninen, T., & Soininen, H. (1997). Age-associated memory impairment. *Drugs & aging*, 11(6), 480-489.
- Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T.A., & Ebert, D.D. (2021). *Doing Meta-Analysis with R: A Hands-On Guide*. Chapman & Hall/CRC Press. ISBN 978-0-367-61007-4.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18 (2), 284–295.
- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42(9), 1212-1222.
- Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21 (11), 1539–1558.
- Hodges, J. R., Erzinclioglu, S., & Patterson, K. (2006). Evolution of cognitive deficits and conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: A very-long-term follow-up study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 380–391. doi:10.1159/000092534.
- Hoffmann, I., Nemeth, D., Dye, C. D., Pákási, M., Irinyi, T., & Kálmán, J. (2010). Temporal parameters of spontaneous speech in Alzheimer's disease. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 12(1), 29-34.

- Holtzer, R., Jacobs, S., & Demetriou, E. (2020). Intraindividual variability in verbal fluency performance is moderated by and predictive of mild cognitive impairments. *Neuropsychology, 34*(1), 31.
- Howieson, D. B., Carlson, N. E., Moore, M. M., Wasserman, D., Abendroth, C. D., Payne-Murphy, J., & Kaye, J. A. (2008). Trajectory of mild cognitive impairment onset. *Journal of the International Neuropsychological Society, 14*(2), 192-198.
- Isordia Martínez, J., Góngora Rivera, F., Leal Bailey, H., & Ortiz Jiménez, X. A. (2014). Mild cognitive impairment. *Medicina Universitaria, 16*(62), 28-36.
- Johns, B. T., Taler, V., Pisoni, D. B., Farlow, M. R., Hake, A. M., Kareken, D. A., Unverzagt, F. V., & Jones, M. N. (2018). Cognitive modeling as an interface between brain and behavior: Measuring the semantic decline in mild cognitive impairment. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue Canadienne de Psychologie Expérimentale, 72*(2), 117.
- Jongsiriyanyong, S., & Limpawattana, P. (2018). Mild cognitive impairment in clinical practice: a review article. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias, 33*(8), 500-507.
- Karrasch, M., Sinervä, E., Grönholm, P., Rinne, J., & Laine, M. (2005). CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica, 111*(3), 172-179.
- Khatoonabadi, A. R., Aghajanzadeh, M., Maroufizadeh, S., Vahabi, Z., & Safaeian, A. (2021). Developing a Persian verbal fluency test and comparing the results between healthy Persian speakers and Persian speakers patients with Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Iranian Rehabilitation Journal, 19*(4), 387-398.
- Kim, J. W., Lee, D. Y., Seo, E. H., Sohn, B. K., Choe, Y. M., Kim, S. G., Park, S. Y., Choo, I. H., Youn, J. C., Kim K. V., & Woo, J. I. (2014). Improvement of screening accuracy of

- mini-mental state examination for mild cognitive impairment and non-alzheimer's disease dementia by supplementation of verbal fluency performance. *Psychiatry Investigation*, 11(1), 44.
- Kozora, E., & Cullum, C. M. (1995). Generative naming in normal aging: Total output and qualitative changes using phonemic and semantic constraints. *The Clinical Neuropsychologist*, 9(4), 313-320.
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86(6), 257.
- Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H. J., & Miller, B. L. (2006). Multiple cognitive deficits in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 306-311.
- Kwon, S. Y., & Ha, J. W. (2016). Cued and Un-cued semantic category fluency in older adults with mild cognitive impairment. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 15(1), 7-14.
- Laws, K. R., Duncan, A., & Gale, T. M. (2010). 'Normal' semantic–phonemic fluency discrepancy in Alzheimer's disease? A meta-analytic study. *Cortex*, 46(5), 595-601.
- Levinoff, E. J., Phillips, N. A., Verret, L., Babins, L., Kelner, N., Akerib, V., & Chertkow, H. (2006). Cognitive estimation impairment in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 20(1), 123.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). Oxford University Press.
- Linz, N., Fors, K. L., Lindsay, H., Eckerström, M., Alexandersson, J., & Kokkinakis, D. (2019, June). Temporal analysis of the semantic verbal fluency task in persons with subjective and mild cognitive impairment. In *Proceedings of the Sixth Workshop on Computational Linguistics and Clinical Psychology* (pp. 103-113). Minnesota: Minneapolis. Disponibile online presso: <https://aclanthology.org/W19-3012/>

- Lonie, J. A., Herrmann, L. L., Tierney, K. M., Donaghey, C., O'Carroll, R., Lee, A., & Ebmeier, K. P. (2009). Lexical and semantic fluency discrepancy scores in aMCI and early Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology*, 3(1), 79-92.
- López-Higes, R., Prados, J. M., Del Río, D., Galindo-Fuentes, M., Reinoso, A. I., & Lozano-Ibáñez, M. (2014). Fluidez verbal semántica de animales en el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico. *Revista de Neurologia*, 58(11), 493-499.
- Marra, C., Piccininni, C., Masone Iacobucci, G., Caprara, A., Gainotti, G., Costantini, E. M., Callea, A., Venneri A., & Quaranta, D. (2021). Semantic memory as an early cognitive marker of Alzheimer's disease: role of category and phonological verbal fluency tasks. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81(2), 619-627.
- Martin, A., & Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*, 19(1), 124-141.
- Metarugcheep, S., Punyabukkana, P., Wanvarie, D., Hemrungronj, S., Chunharas, C., & Pratanwanich, P. N. (2022). Selecting the most important features for predicting Mild Cognitive Impairment from Thai Verbal Fluency Assessments. *Sensors*, 22(15), 5813.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman, D. G. PRSIMA Group (2015). Linee guida per il reporting di rvisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement. *Evidence*,7(6): e1000114. Doi: 10.4470/E1000114
- Molinuevo, J. L., Valls-Pedret, C., & Rami, L. (2010). From mild cognitive impairment to prodromal Alzheimer disease: A nosological evolution. *European Geriatric Medicine*, 1(3), 146-154.
- Moreira, T., Hughes, J. C., Kirkwood, T., May, C., McKeith, I. and Bond, J. (2008). What explains variations in the clinical use of mild cognitive impairment (MCI) as a diagnostic category? *International Psychogeriatrics*, 20, 697–709.

- Muangpaisan, W., Intalapaporn, S., & Assantachai, P. (2011). Digit span and verbal fluency tests in patients with mild cognitive impairment and normal subjects in Thai-community. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 93(2), 224.
- Mueller, K. D., Kosciak, R. L., LaRue, A., Clark, L. R., Hermann, B., Johnson, S. C., & Sager, M. A. (2015). Verbal fluency and early memory decline: results from the Wisconsin registry for Alzheimer's prevention. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(5), 448-457.
- Murphy, K. J., Rich, J. B., & Troyer, A. K. (2006). Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(4), 570-574.
- Nascimbeni, A., Caruso, S., Salatino, A., Carezza, M., Rigano, M., Raviolo, A., & Ricci, R. (2015). Dual task-related gait changes in patients with mild cognitive impairment. *Functional Neurology*, 30(1), 59.
- Nevado, A., Del Rio, D., Martin-Aragoneses, M. T., Prados, J. M., & Lopez-Higes, R. (2021). Preserved semantic categorical organization in mild cognitive impairment: A network analysis of verbal fluency. *Neuropsychologia*, 157, 107875.
- Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., & Laiacona, M. (1986). Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su sogetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 47(4), 477-506.
- Nutter-Upham, K. E., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Roth, R. M., Wishart, H. A., Pare, N., & Flashman, L. A. (2008). Verbal fluency performance in amnesic MCI and older adults with cognitive complaints. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(3), 229-241.
- Ober, B. A., Dronkers, N. F., Koss, E., Delis, D. C., & Friedland, R. P. (1986). Retrieval from semantic memory in Alzheimer-type dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8(1), 75-92.

- Oh, S. J., Sung, J. E., Choi, S. J., & Jeong, J. H. (2019). Clustering and switching patterns in semantic fluency and their relationship to working memory in mild cognitive impairment. *Dementia and Neurocognitive Disorders, 18*(2), 47-61.
- Page, M. J, Sterne, J. A. J. P. Y., & Egger, M. (2020). Investigating and dealing with publication bias and other reporting biases in meta-analyses of health research: a review. *Research Synthesis Methods, 12*(2), 248-259.
- Peter, J., Kaiser, J., Landerer, V., Köstering, L., Kaller, C. P., Heimbach, B., Hüll M., Bormann, T., & Klöppel, S. (2016). Category and design fluency in mild cognitive impairment: Performance, strategy use, and neural correlates. *Neuropsychologia, 93*, 21-29.
- Peters, J. L., Sutton, A., Jones, D. R., Abrams, K. R., & Rushton, L. (2008). Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *Journal of Clinical Epidemiology, 61*(10), 991–996.
- Petersen, R.C., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E., Kokmen, E., et al. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology, 56*, 303–308.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., et al. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics, 9*, 65–69.
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., Vellas, B., Touchon, J., & MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC. (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 77*(6), 714-718.

- Price, S. E., Kinsella, G. J., Ong, B., Storey, E., Mullaly, E., Phillips, M., Pagnadasa-Fox, L. & Perre, D. (2012). Semantic verbal fluency strategies in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *26*(4), 490.
- Quaranta, D., Piccininni, C., Caprara, A., Malandrino, A., Gainotti, G., & Marra, C. (2019). Semantic relations in a categorical verbal fluency test: an exploratory investigation in mild cognitive impairment. *Frontiers in Psychology*, *10*, 2797.
- Radanovic, M., Diniz, B. S., Mirandez, R. M., da Silva Novaretti, T. M., Flacks, M. K., Yassuda, M. S., & Forlenza, O. V. (2009). Verbal fluency in the detection of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease among Brazilian Portuguese speakers: the influence of education. *International Psychogeriatrics*, *21*(6), 1081-1087.
- Reverberi, C., Cherubini, P., Baldinelli, S., & Luzzi, S. (2014). Semantic fluency: Cognitive basis and diagnostic performance in focal dementias and Alzheimer's disease. *Cortex*, *54*, 150-164.
- Rinehardt, E., Eichstaedt, K., Schinka, J. A., Loewenstein, D. A., Mattingly, M., Fils, J., Duara R., & Schoenberg, M. R. (2014). Verbal fluency patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *38*(1-2), 1-9.
- Ritchie, K., & Ritchie, C. W. (2012). Mild cognitive impairment (MCI) twenty years on. *International Psychogeriatrics*, *24*(1), 1-5.
- Rothstein, H. R., Sutton, A. J., & Borenstein, M. (2005). *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*. John Wiley & Sons.
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Thalamuthu, A., Andrews, G., Brayne, C., Matthews, F. E., Blossom, C. M. S., Lipton R. B., Katz, M. J., Ritchie, K., Carrièr, I., Ancelin M-L., Lam L. C. W., Wong, C. H. I., Fung, A. W. T., Guaita, A., ... & Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). (2015). The

- prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration. *PloS one*, *10*(11), e0142388.
- Scherer, R. W, Meerpohl, J. J., Pfeifer, N., Schmucker, C., Schwarzer, G., & von Elm, E. (2018). *Full publication of results initially presented in abstracts. Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1* (11). Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000005.pub4>
- Schmucker, C., Schell, L. K., Portalupi, S., Oeller, P., Cabrera, L., Bassler, D., Schwarzer, G., Scherer, R. W., Antes, G., von Elm, E., & Meerpohl, J. J. (2014). Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. *PLoS ONE*, *9* (12), e114023.
- Serna, A., Contador, I., Bermejo-Pareja, F., Mitchell, A. J., Fernandez-Calvo, B., Ramos, F., Villarejo, A., ... & Benito-Leon, J. (2015). Accuracy of a brief neuropsychological battery for the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment: An analysis of the NEDICES cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, *48*(1), 163-173.
- Stephan, B. C., Brayne, C., McKeith, I. G., Bond, J. And Matthews, F. E. (2008). Mild cognitive impairment in the older population: who is missed and does it matter? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(8), 863-871.
- Teng, E., Leone-Friedman, J., Lee, G. J., Woo, S., Apostolova, L. G., Harrell, S., Ringman J. M., Lu, P. H. (2013). Similar verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *28*(5), 400-410.
- Tessaro, B., Hermes-Pereira, A., Schilling, L. P., Fonseca, R. P., Kochhann, R., & Hübner, L. C. (2020). Verbal fluency in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in individuals with low educational level and its relationship with reading and writing habits. *Dementia & Neuropsychologia*, *14*, 300-307.

- Tóth, L., Gosztolya, G., Vincze, V., Hoffmann, I., & Szatlóczki, G. (2015). Automatic detection of mild cognitive impairment from spontaneous speech using ASR. *Proceedings of Interspeech*, 2694-2698. Doi: 10.21437/Interspeech.2015-568
- Tröger, J., Lindsay, H., Mina, M., Linz, N., Klöppel, S., Kray, J., & Peter, J. (2022). Patients with amnesic MCI fail to adapt executive control when repeatedly tested with semantic verbal fluency tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 28(6), 620-627.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, 11(1), 138.
- Tsantali, E., Economidis, D., & Tsolaki, M. (2013). Could language deficits really differentiate Mild Cognitive Impairment (MCI) from mild Alzheimer's disease?. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 57(3), 263-270.
- Kral, V. D. (1958). Neuro-psychiatric observations in an old peoples home studies of memory dysfunction in senescence. *Journal of Gerontology*, 13(2), 169–176.
- Vanacore, N., Di Pucchio, A., Lacorte, E., Bacigalupo, I., Mayer, F., Grande, G., Cesari, M., Canevelli, M. (2017). From mild cognitive impairment to dementia: what is the role of public health? *Recenti Progressi in Medicina*, 108(5), 211-215.
- Vaughan, R. M., Coen, R. F., Kenny, R., & Lawlor, B. A. (2018). Semantic and phonemic verbal fluency discrepancy in mild cognitive impairment: Potential predictor of progression to Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(4), 755-759.
- Vita, M. G., Marra, C., Spinelli, P., Caprara, A., Scaricamazza, E., Castelli, D., Canulli, S., Gainotti, G., & Quaranta, D. (2014). Typicality of words produced on a semantic

- fluency task in amnesic mild cognitive impairment: linguistic analysis and risk of conversion to dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(4), 1171-1178.
- Wajman, J. R., Cecchini, M. A., Bertolucci, P. H. F., & Mansur, L. L. (2019). Quanti-qualitative components of the semantic verbal fluency test in cognitively healthy controls, mild cognitive impairment, and dementia subtypes. *Applied Neuropsychology: Adult*, 26(6), 533-542.
- Wakefield, S. J., McGeown, W. J., , Shanks, M. F., & Venneri, A. (2014). Differentiating normal from pathological brain ageing using standard neuropsychological tests. *Current Alzheimer Research*, 11(8), 765-772
- Zamarian, L., Semenza, C., Domahs, F., Benke, T., & Delazer, M. (2007). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: effects of shifting and interference in simple arithmetic. *Journal of the Neurological Sciences*, 263(1-2), 79-88.
- Zhang, J., Wang, L., Deng, X., Fei, G., Jin, L., Pan, X., Cai, L., Albano, A. D., Zhong, C. (2019). Five-Minute cognitive test as a new quick screening of cognitive impairment in the elderly. *Aging and Disease*, 10(6), 1258-1269.
- Zhao, Q., Guo, Q., & Hong, Z. (2013). Clustering and switching during a semantic verbal fluency test contribute to differential diagnosis of cognitive impairment. *Neuroscience Bulletin*, 29, 75-82.