



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea triennale in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato finale

La memoria di Lavoro nella Malattia di Huntington

Working memory in Huntington's Disease

Relatrice

Prof.ssa Begliomini Chiara

Laureanda: Sara Calabrese

Matricola: 2046283

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	2
CAPITOLO PRIMO: LA MEMORIA DI LAVORO	3
1.1 CENNI STORICI E MODELLI DELLA MEMORIA DI LAVORO	3
1.2 BASI NEURALI	7
CAPITOLO SECONDO: MALATTIA DI HUNTINGTON E COGNIZIONE	11
2.1 QUADRO CLINICO DELLA MALATTIA DI HUNTINGTON	11
2.2 UN ESEMPIO DI STUDIO SULLA MEMORIA DI LAVORO	13
CAPITOLO TERZO: RIABILITAZIONE	16
3.1 INTERVENTI PER LA RIABILITAZIONE MOTORIA	16
3.2 INTERVENTI PER LA RIABILITAZIONE COGNITIVA	18
CONCLUSIONE	22
BIBLIOGRAFIA	24

ABSTRACT

La malattia di Huntington (HD) è una patologia neurodegenerativa ereditaria che colpisce il sistema nervoso centrale, causando progressivamente la perdita di funzioni motorie, cognitive ed emotive. Negli stati iniziali della malattia di Huntington, il viso, il tronco e gli arti possono muoversi involontariamente e rapidamente. Spesso questi movimenti provano ad essere camuffati attraverso altri movimenti volontari, anche se con il tempo diventano ineluttabili. Le persone malate di Huntington possono camminare in modo ritmato o esageratamente marcato, come burattini; possono fare smorfie, muovere gli arti a scatti e ammiccare più spesso; questo perché i muscoli si contraggono rapidamente, provocando appunto improvvise convulsioni dei muscoli facciali, delle braccia o di altre parti del corpo. I movimenti diventano scoordinati e lenti. Con l'avanzare della malattia, viene colpito tutto il corpo, rendendo estremamente difficile camminare, stare seduti, mangiare, parlare, deglutire e vestirsi.

Anche se i sintomi motori sono stati considerati il tratto distintivo della malattia, anche gli aspetti cognitivi, tra cui la memoria di lavoro, rivestono un ruolo cruciale nel quadro clinico della malattia di Huntington. La memoria di lavoro, una componente essenziale delle funzioni cognitive, è responsabile della temporanea memorizzazione e manipolazione delle informazioni necessarie per svolgere attività quotidiane complesse. Tuttavia, i meccanismi alla base della sua compromissione nella malattia sono ancora poco conosciuti.

Questo elaborato mira a esplorare l'effetto dell'HD sulla memoria di lavoro, concentrandosi su diverse dimensioni, tra cui neuroanatomica, neurofisiologica e cognitiva. Si cercano di delineare i meccanismi sottostanti la compromissione della memoria di lavoro nell'HD, fornendo così una visione più completa di questa importante funzione cognitiva nelle persone affette dalla malattia.

Nel corso della tesi, verranno esaminati alcuni degli studi più recenti che hanno esplorato le alterazioni della memoria di lavoro nei pazienti con HD, analizzando anche il ruolo di fattori quali la gravità della malattia, la presenza di sintomi cognitivi in relazione alla progressione della degenerazione neuronale. Attraverso questo approccio, ci si propone di descrivere le strategie di intervento mirate a migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da questa devastante condizione neurodegenerativa.

INTRODUZIONE

Nella malattia di Huntington (HD) una delle funzioni cognitive spesso compromesse è la memoria di lavoro (WM), che è una componente chiave delle funzioni esecutive e svolge un ruolo cruciale nel mantenimento e nella manipolazione delle informazioni a breve termine necessarie per compiti cognitivi complessi (Hulme et al., 1992).

Il danno alla WM nella malattia di Huntington è collegato alla degenerazione neuronale nelle regioni fronto-striatali (Ray et al., 2008). La perdita di neuroni nei gangli della base, in particolare nello striato (Poletti et al., 2008), interrompe i circuiti che collegano queste strutture alla corteccia prefrontale, una regione del cervello cruciale in quanto riflette le connessioni principali della WM (Levin et al., 1991). Questi deficit possono influenzare la capacità di svolgere compiti quotidiani, come seguire conversazioni in modo efficace, ricordare impegni prestabiliti o eseguire operazioni semplici come fare la spesa.

Le difficoltà nella WM si manifestano in vari modi:

- Ridotta capacità di mantenere informazioni: le persone affette da Huntington possono avere difficoltà a mantenere attivamente in memoria informazioni rilevanti, come numeri o parole, anche per brevi periodi.
- Deficit nella manipolazione delle informazioni: i pazienti possono avere problemi a manipolare le informazioni in memoria a breve termine per eseguire compiti complessi, come fare calcoli mentali o pianificare sequenze di azioni.

Sebbene non esista una cura per la HD, gli interventi di riabilitazione cognitiva mirano a rallentare il deterioramento e a mantenere la funzionalità il più a lungo possibile. La riabilitazione della WM può includere una combinazione di approcci comportamentali (Cruickshank et al., 2015), tecniche di stimolazione cerebrale, come la stimolazione transcranica a corrente continua (Eddy et al., 2017), e spesso anche un supporto tecnologico, come nel caso dei programmi di allenamento computerizzato (Sadeghi, 2017).

In sintesi, la compromissione della WM nella malattia di Huntington è una delle manifestazioni cognitive principali della patologia e ha un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti (Andhale et al., 2022). Lo studio di queste disfunzioni cognitive continua a essere un'area di ricerca attiva, con l'obiettivo di migliorare la comprensione dei meccanismi sottostanti e di sviluppare trattamenti più efficaci.

CAPITOLO PRIMO: LA MEMORIA DI LAVORO

1.1 Cenni storici e modelli della memoria di lavoro

La memoria è la capacità di un sistema di codificare, immagazzinare e recuperare informazioni ottenute ad un primo livello sensoriale. Per quanto riguarda l'immagazzinamento di una quantità limitata di informazioni, si fa riferimento alla memoria a breve termine (*short term memory*, STM), mentre per il recupero e il consolidamento delle stesse entra in gioco la memoria a lungo termine (*long term memory*, LTM). Anche la memoria di lavoro (*working memory*, WM) presuppone un sistema a capacità limitata, che mantiene e memorizza temporaneamente le informazioni e supporta i processi di pensiero umano (Baddeley, 2003), ma si è scoperto essere in grado di manipolare le informazioni, già presenti in memoria, per l'esecuzione di un compito cognitivo complesso (Hulme et al., 1992) e di rielaborare le rappresentazioni già presenti nella LTM (Hasher et al., 1996).

Per arrivare al concetto di memoria di lavoro, bisogna passare attraverso decenni di studi che in un primo momento convergono nel dimostrare l'esistenza di una memoria unitaria, per poi passare alla sua più recente suddivisione in parti che cooperano nella creazione di un tutt'uno multicomponentiale che opera a favore dell'esistenza umana.

Uno dei primi modelli di funzionamento della memoria è quello di Atkinson e Shiffrin (1968, 1971) e concettualizza la memoria come un processo suddiviso in tre stadi:

- 1- Il primo è costituito dalla memoria sensoriale: le informazioni visive, spaziali e uditive percepite sensorialmente, vengono raccolte dall'ambiente esterno per essere trasferite alla memoria a breve termine, dopo essere state filtrate tramite processi attentivi sottostanti che selezionano quelle ritenute significative. L'informazione in questo magazzino decade molto velocemente per cui non si può parlare di una vera e propria capacità di memoria.
- 2- Il secondo stadio è costituito dalla STM che ha delle caratteristiche proprie, come la capacità limitata (circa 7 elementi) e la ritenzione dell'informazione per un brevissimo tempo, che la contraddistinguono dalla memoria a lungo termine.
- 3- Il terzo stadio è quello della LTM: le informazioni che sono state selezionate e processate nella memoria a breve termine possono essere trasferite alla memoria a lungo termine, dove sono conservate per periodi di tempo molto più lunghi; ha una capacità virtualmente illimitata e le informazioni possono essere recuperate quando necessario.

Il passaggio fondamentale in questo modello riguarda la STM, in quanto si compone di alcune strutture utili a capire il concetto di WM (elaborato in seguito). Si ha infatti la prima teorizzazione di un sistema multicomponenziale formato da (Figura 1.1.1):

- un taccuino visuospatiale, che elabora e mantiene le informazioni visive e spaziali;
- un loop articolatorio (prova subvocale per mantenere le informazioni) per le informazioni linguistiche e verbali;
- un esecutivo centrale attentivo, deputato all'integrazione e al controllo dei due servosistemi.

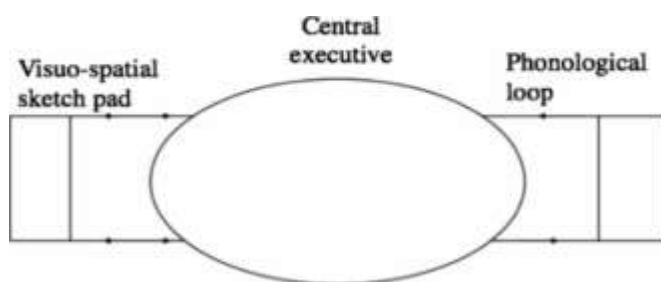


Figura 1.1.1: modello originale della memoria di lavoro di Baddeley e Hitch (1974).

Credit: Baddeley, Annual Review of Psychology, 2012.

Nel magazzino di STM sono presenti dei meccanismi grazie ai quali l'informazione viene elaborata attraverso strategie di codifica specifiche (mnemotecniche) per memorizzare più rapidamente e più facilmente informazioni. Una delle mnemotecniche più conosciute è quella del chunking, ovvero del raggruppamento di informazioni simili tra loro, anche in riferimento a "come suonano" le parole; ad esempio, quando due parole rimano tra loro, il ricordo nel momento della rievocazione è facilitato (Conrad e Hull, 1934), poiché vengono associate e ricordate maggiormente.

Dal modello di Atkinson e Shiffrin in avanti, si pone l'interrogativo relativo alla manipolazione delle informazioni in entrata e il passaggio di queste in LTM; questo vale anche per il processo esattamente inverso, in quanto concretamente è possibile reiterare concetti o abilità contenute nella LTM al momento del bisogno per ottenere una risposta in uscita (Norman, 1968; Shiffrin, 1975). Un esempio è il caso in cui, durante la preparazione di un esame, ci si trovasse a dover ricordare delle nozioni apprese in precedenza per fare dei collegamenti concettuali tra due materie distinte; perciò, sarebbe necessario riportarle alla memoria per poter essere effettivamente usate nel compito da svolgere. La ripetizione subvocalica rimane un concetto chiave per l'apprendimento a lungo termine, e quindi per l'accesso alla LTM: un processo messo in atto volontariamente utile a mantenere le informazioni in memoria (Smith et al., 1995). Risulta essere un processo particolarmente importante perché per ripetere un concetto questo deve essere messo necessariamente al centro dell'attenzione

e, di conseguenza, entra in contatto con le rappresentazioni già presenti in LTM, permettendo l'attivazione di tracce simili. In questo modo le informazioni apprese possono essere richiamate alla memoria nel momento del bisogno facendo appello a più indizi mnestici; questo meccanismo di apprendimento verbale migliora con le ripetizioni successive nel corso del tempo, in modo che i concetti possano essere richiamati in modo seriale (Hebb, 1961).

Successivamente, Craik e Lockhart (1972) assunsero che la mera ritenzione (tramite ripetizione verbale o mentale) di un item nel magazzino a breve termine non fosse garanzia di apprendimento; quindi, la STM sarebbe indipendente dalla ripetizione delle informazioni che si vogliono ricordare. Ad essere cruciale sarebbe la natura dell'elaborazione: un'elaborazione più profonda e articolata porta ad un migliore apprendimento. Inoltre, l'ipotesi di Atkinson e Shiffrin per cui la STM sarebbe indispensabile per l'accesso alla LTM viene smentita da alcune osservazioni empiriche: ad esempio, ci sono pazienti con deficit di STM ma che mantengono la capacità di acquisire nuove informazioni e altri che riescono a svolgere compiti cognitivi complessi (Shallice e Warrington, 1971), come eseguire uno span di cifre contemporaneamente ad un compito di ragionamento (Baddeley e Hitch, 1974). Anche se la STM verbale viene sovraccaricata di informazioni, il soggetto non sbaglia di più nell'esecuzione del compito; tuttavia, la risposta di ragionamento risulta più ritardata man mano che aumentano le cifre da ricordare. Il carico maggiore alla STM dovrebbe ripercuotersi sul compito di ragionamento ma questo non succede: si asserisce che la STM pura sia solo un magazzino in cui sosta l'informazione, non dove viene elaborata.

La STM, quindi, può essere circoscritta a sottoinsieme della WM, dove le informazioni oltre ad essere immagazzinate sono anche manipolate, andando contro al modello precedentemente descritto da Atkinson e Shiffrin. Il modello multicomponentiale (Baddeley e Hitch, 1974) prevede una memoria di lavoro formata da tre parti:

- un sistema di controllo attenzionale centrale (SAS) che orchestra e governa le operazioni svolte dagli altri due sistemi, chiamati servosistemi in quanto sottostanti al controllo attivo dell'esecutivo centrale (Figura 1.1.2);
- due sistemi di immagazzinamento ausiliari che corrispondono alla memoria a breve termine verbale, prende il nome di loop fonologico, e alla memoria a breve termine visuo-spaziale, ovvero il taccuino visuo-spaziale.

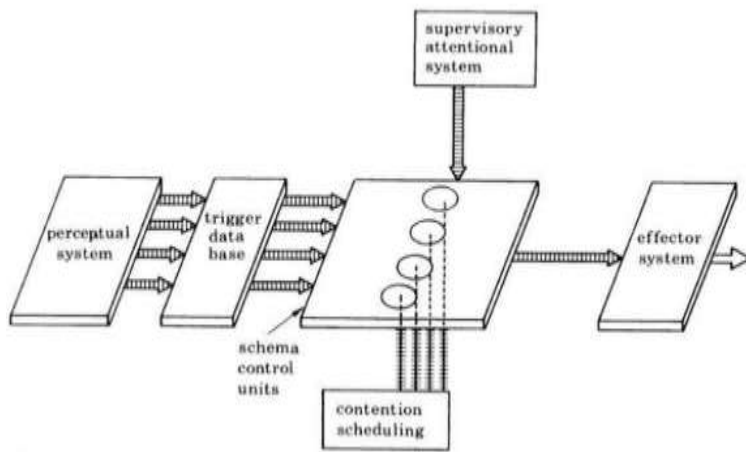


Figura 1.1.2: modello di funzionamento del SAS elaborato da Norman e Shallice nel 1986.

Credit: Norman e Shallice, Research Gate, 2014.

In questo modello vige la separazione tra controllo attentivo e archiviazione temporanea. Baddeley ha incorporato nell'esecutivo centrale un altro modello, che prevede l'esistenza di un sistema attentivo supervisore (Norman e Shallice, 1986), permettendo un'ulteriore divisione in termini di controllo dell'azione: si parla di controllo di processi automatici, che richiedono l'uso di poche risorse cognitive e di pianificazione, e di processi che esigono una focalizzazione attentiva sul compito. Si tratta di un sistema flessibile responsabile del controllo e della regolazione dei processi cognitivi complessi che entra in gioco quando gli schemi automatici non sono sufficienti; interviene per modificare il comportamento, attivando nuove strategie e risolvendo i conflitti tra schemi d'azione in competizione. Pianifica, organizza, monitora piani d'azione e inibisce le risposte inappropriate in favore di comportamenti più adeguati.

Il modello tricomponenziale proposto da Baddeley e Hitch (Figura 1.1.3) sottolinea il fatto che l'informazione che sosta nel taccuino e nel loop fonologico può essere recuperata dalla LTM. Viene introdotto il buffer episodico (Baddeley, 2000), costituito da blocchi integrati in un codice pluridimensionale (unisce informazioni visive e uditive, provenienti da diversi canali sensoriali, questo è il cosiddetto "binding" di informazioni), andando così a fungere da elemento che crea l'unione tra la WM, la percezione e la LTM: permette un collegamento tra l'informazione ottenuta attraverso la percezione e i diversi sistemi che compongono la WM e, conseguentemente, la comunicazione con la LTM per il passaggio dell'informazione. Questo processo è seguito dal "consolidamento" in memoria a lungo termine dell'informazione appena appresa.

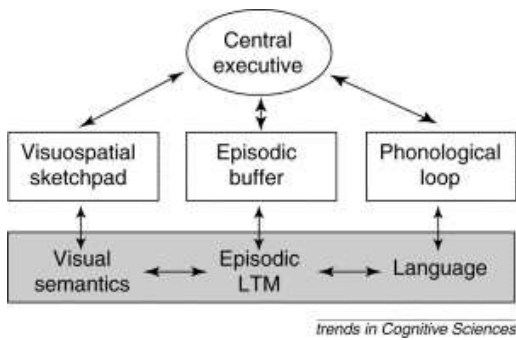


Figura 1.1.3: modello di WM di Baddeley e Hitch (2000) formato da tre componenti: buffer episodico che crea un collegamento con la memoria a lungo termine, loop fonologico per gli input verbali e taccuino visuospatiale per gli input visivi.

Credit: Baddeley, Annual Review of Psychology, 2012.

La WM è trasversale a funzioni cognitive importanti come il linguaggio, il ragionamento, il problem solving, la valutazione dei potenziali esiti delle azioni prima ancora che queste vengano eseguite, nonché la correzione delle stesse sulla base di tale previsione (Baddeley, 1992). È inoltre cruciale per la valutazione dell'azione, dal momento che mantiene le informazioni rilevanti per svolgere un piano d'azione, le elabora e riorganizza per adattarsi a nuove situazioni e risolvere problemi in tempo reale, infine aggiorna le informazioni sulla base del feedback ricevuto. Tiene traccia degli obiettivi permettendo una valutazione continua del progresso dell'azione, si adatta alle circostanze richieste dall'ambiente modificando il piano d'azione se necessario, integra feedback interni ed esterni per migliorare l'esecuzione delle azioni future. Dunque, il suo ruolo è essenziale tanto da essere considerata un costrutto centrale della psicologia cognitiva e, più recentemente, delle neuroscienze cognitive; la caratteristica distintiva della WM è che fornisce uno "spazio di lavoro mentale" (Logie, 2003), dato che può essere manipolata attivamente e aggiornata. Alcuni autori hanno etichettato questo costrutto "Il fulcro della cognizione" (Haberlandt, 1997) e come "il risultato più significativo dell'evoluzione mentale umana" (Goldman-Rakic, 1992).

1.2 Basi neurali

Nel paragrafo precedente, si sono sottolineati gli aspetti più concettuali e astratti della WM, ma quali sono le strutture ed i circuiti nervosi che supportano questa unità operativa essenziale per l'uomo? Una vasta gamma di funzioni esecutive superiori, come il ragionamento, il decision making, la pianificazione, la valutazione e organizzazione delle azioni e dei pensieri, sono svolte dalla WM. Risulta che queste funzioni siano guidate dalla corteccia prefrontale (Levin et al., 1991), una delle regioni più estese della corteccia cerebrale nell'essere umano e anche tra quelle filogeneticamente più recenti. La corteccia prefrontale si trova nel lobo frontale e nell'uomo comprende le aree di Brodmann (Brodmann, 1909) 12/47, 46 nella parte ventrale e le aree 8b e 9 nella porzione dorsale (Figura 1.2.1). Parlando di cognizione e, in particolare, di memoria di lavoro,

è importante fare riferimento alla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) che si estende dall'area 46 dorsale all'area 9 (Petridi, 2000); lesioni a questa regione compromettono l'elaborazione visuospatiale esecutiva ed il monitoraggio e manipolazione delle informazioni all'interno della memoria di lavoro (Funahashi, 2006).

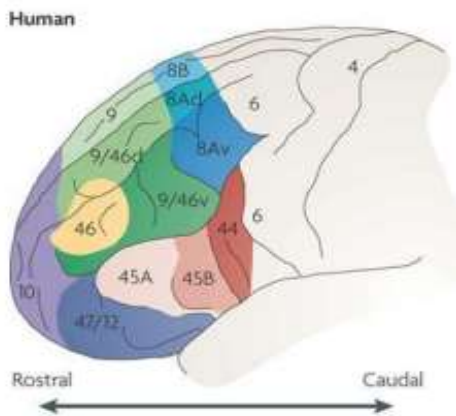


Figura 1.2.1: aree cerebrali che compongono la corteccia prefrontale secondo la mappa citoarchitettonica di Brodmann del 1909.

Fonte: Badre et al., Nature Reviews Neuroscienze, 2009.

È stata osservata una rete frontoparietale bilaterale (Walter et al., 2003): secondo questo studio WM verbale sarebbe supportata dalla corteccia prefrontale ventrale sinistra, mentre WM spaziale dalla corteccia parietale dorsale destra. A differenza della dissociazione di dominio (divisione emisferica completa, dipendente dal tipo di WM verbale o spaziale) dei primi studi sul mantenimento di WM, la scoperta di Walter et al. è stata quantitativa, ovvero riguarda una specializzazione relativa degli emisferi in base al dominio verbale/spaziale. La revisione di Cabeza e Nyberg (2000) mostra invece circuiti neurali sovrapposti per la WM verbale e spaziale. L'area di Brodmann (BA) 6 è attiva bilateralmente per la WM verbale e spaziale. Lo stesso può essere detto per BA 9 e 46 ma solo per compiti che implicano manipolazione delle informazioni; delle aree prefrontali, solo BA 44 sembra essere specifica per la WM verbale. Per le aree parietali (BA 7 e 40), Cabeza e Nyberg concludono che per la WM verbale, l'attivazione tende a essere lateralizzata a sinistra ma bilaterale per la WM spaziale.

Sulla base di queste scoperte si ipotizza quindi una rete WM unitaria per le informazioni spaziali e per quelle verbali (Ray et al., 2008). Attraverso uno studio condotto mediante risonanza magnetica funzionale, durante l'esecuzione di un compito di tipo n-back (richiede di giudicare se lo stimolo corrente sia o meno nella posizione dello stimolo presentato in precedenza) è stato possibile osservare un'attivazione significativa nei circuiti comprendenti giri frontali superiori, medi e inferiori; lobulo parietale superiore e inferiore; cingolato anteriore; giri temporali medi e inferiori; giri occipitali medi e inferiori; e alcune regioni cerebellari. L'attivazione era localizzata nelle regioni fronto-parietali, leggermente maggiore per il compito verbale che per quello spaziale: la WM verbale

ha rivelato un'attivazione statisticamente significativa principalmente nell'emisfero sinistro, che includeva il giro frontale inferiore (BA 44, 45, 46), giro frontale medio (BA 6), giro precentrale (BA 6), giro frontale superiore mediale (BA 6, 8). I risultati dello studio sono in accordo con il concetto di una rete distribuita per operazioni complesse. Come previsto (Cabeza e Nyberg, 2000) sia i domini verbali che spaziali hanno attivato un comune circuito fronto-parietale bilaterale: la sovrapposizione dei due domini aggiunge credibilità al concetto di una WM unitaria. I risultati possono essere spiegati sulla base del fatto che i correlati neurali di WM spaziale sono simili a un circuito WM generico; per adattarsi all'acquisizione del linguaggio, il circuito WM generico ha subito cambiamenti evolutivi nell'emisfero sinistro per consentire lo sviluppo di WM verbale, che attinge a risorse neurali lateralizzate all'emisfero sinistro. Come riportato dallo studio (Ray et al., 2008), si parla di un vero e proprio circuito che interessa principalmente la corteccia prefrontale, la cui funzione principale è il mantenimento delle informazioni durante l'attività di WM; ricerche recenti hanno dimostrato che questa capacità associata al controllo cognitivo (Miller e Cohen, 2001) è propria della corteccia prefrontale perché i neuroni di quest'area codificano informazioni correlate all'oggetto e all'attività che si sta svolgendo e le combinano insieme (Rigotti et al., 2013).

Insieme alla corteccia prefrontale sono coinvolte anche altre importanti aree della corteccia parietale e temporale. La corteccia parietale è stata associata nello specifico ad aspetti esecutivi della WM, come l'attuazione del controllo selettivo dell'attenzione (Awh et al., 2006; Collette et al., 2005). Alcuni studi riportano come questa venga attivata con una lateralizzazione preferenziale a destra soprattutto in compiti di WM spaziale (Owen et al., 2005; Nee et al., 2013); infatti, lesioni alla corteccia parietale destra comportano una compromissione della WM spaziale, diversamente da lesioni alla corteccia parietale sinistra (Koenigs et al., 2009). Le prestazioni nella WM verbale invece, sono maggiormente correlate alla corteccia parietale sinistra (Vallar e Baddeley, 1984) nella sua parte ventrale. Insieme alle regioni prefrontali, la corteccia parietale sinistra è fondamentale nei compiti di WM verbale. Per quanto riguarda il coinvolgimento della corteccia temporale, è stato osservato che lesioni a quest'area influenzino direttamente la WM visiva, lasciando integra quella spaziale (Owen et al., 1996); prove recenti supportano il ruolo cruciale del lobo temporale mediale nell'elaborazione di informazioni visive in compiti di WM (Lee et al., 2022). È stato suggerito che un altro elemento a supporto delle funzioni verbali di WM sia il cervelletto (Nee et al., 2013), anche se normalmente non viene considerato una regione chiave nel circuito di WM.

I gangli della base (nuclei basali) sono un insieme di strutture di nuclei sottocorticali interconnesse situate alla base dell'encefalo. Sono costituiti dallo striato (formato da nucleo caudato

e putamen), dal globo pallido (interno (GPi) ed esterno (GPe)), dal nucleo subtalamico (STN) e dalla substantia nigra (pars reticulata (SNr) e pars compacta (SNc)), che sono interconnessi con la corteccia cerebrale, il talamo e il tronco encefalico (Figura 1.2.2).

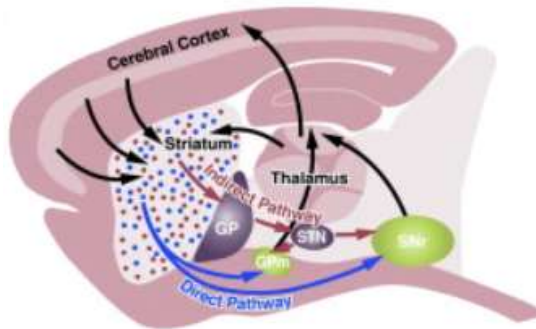


Figura 1.2.2: strutture subcorticali facenti parte dei nuclei della base.

Credit: Kreitzer, 50 CellPress, 2008.

I gangli della base sono coinvolti in una varietà di funzioni, tra cui il movimento volontario, l'apprendimento procedurale, la formazione delle abitudini, la cognizione e l'emozione (Nelson et al., 2014); i difetti nei gangli della base portano a molti disturbi del movimento come il parkinsonismo e le discinesie, così come a disturbi ossessivo-compulsivi e alterazioni dell'umore. Sono estremamente importanti per la socialità umana: contribuiscono a decidere quale tra i possibili comportamenti sia più appropriato da eseguire in un dato momento in base alle circostanze. I gangli della base, in particolare lo striato, supportano la cognizione sociale perché implicati nel circuito della corteccia frontale (Poletti et al., 2008): strutture come lo striato definiscono il significato emotivo dello stimolo e le sue caratteristiche di rinforzo o punizione (per es. pericoloso/non pericoloso). Lo striato collabora con altre strutture corticali e sottocorticali per predisporre le eventuali risposte autonome e motorie necessarie (ad es. affrontare o evitare lo stimolo).

Come vedremo nei prossimi capitoli, questi sintomi sono presenti nella malattia di Huntington; dal punto di vista neuropatologico, i gangli della base e, in particolare, i neuroni spinosi dello striato, sono il tessuto più colpito in questa patologia.

CAPITOLO SECONDO: MALATTIA DI HUNTINGTON E COGNIZIONE

2.1 Quadro clinico della malattia di Huntington

La Malattia o Corea di Huntington (HD) è una patologia neurodegenerativa ereditaria e progressiva che si manifesta in età adulta (35-45 anni) e colpisce con la stessa frequenza sia gli uomini che le donne. È una patologia autosomica dominante: per “autosoma” si intende il coinvolgimento di un cromosoma non sessuale, e per “dominante” si intende la proprietà di un allele, ovvero delle varianti di un gene, di manifestarsi nel fenotipo mascherando o inibendo l’allele recessivo (Mendel, 1865). È sufficiente che il patrimonio genetico dell’individuo contenga una sola copia del gene mutato di uno dei due genitori per ereditare la malattia: ciascun figlio ha una probabilità del 50% di essere affetto. La mutazione consiste nell’espansione di triplette causata da un numero eccessivo di sequenze CAG: il codice genetico per la codifica dell’aminoacido glutammina si trova a livello del gene per la proteina huntingtina (gene HTT essenziale per lo sviluppo del sistema nervoso) e, generalmente, le persone sane presentano meno di 36 ripetizioni di CAG nel gene HTT. Nei malati di Huntington si trovano più di 36 ripetizioni di triplette CAG e questo comporta la produzione di una proteina HTT mutata che si aggrega, deposita e accumula, all’interno dei neuroni causandone la morte progressiva.

George Huntington descrisse per la prima volta questa patologia in modo esauriente all’età di 22 anni, utilizzando il termine “corea” che deriva dal greco e significa “danza” ed è usato in quanto esplicativo dei sintomi distintivi della patologia: chi ne soffre è preda di movimenti coreici, cioè accidentali, rapidi, aritmici e non controllabili che interessano soprattutto arti, viso, collo e tronco. Colpisce il sistema nervoso centrale determinando sintomi motori e a livello cognitivo e comportamentale:

- Coordinazione motoria deficitaria, soprattutto in riferimento a movimenti volontari che risultano essere rallentati (bradicinesia), a favore di quelli involontari; sono presenti contrazioni muscolari veloci e frequenti (spasmi) e rigidità generica dei muscoli, inoltre si verificano una marcata perdita d’equilibrio e quindi un’andatura instabile.
- Declino delle capacità cognitive, comprende il decadimento della memoria a breve termine e di lavoro e spesso la presenza di un linguaggio disorganizzato (disartria).
- Disturbi nella percezione delle emozioni e nella cognizione sociale; la manifestazione delle emozioni è compromessa per le difficoltà di comunicazione attraverso il linguaggio parlato.

I pazienti vanno incontro alla perdita progressiva della loro autonomia e arrivano a richiedere cure sanitarie a tempo pieno; parallelamente anche il comportamento ne risente, apatia, depressione e alterazioni dell'umore sono sintomi al pari di quelli cognitivo-motori (Snowden, 2017). L'aspettativa di vita delle persone affette dalla malattia di Huntington decresce con l'avanzare della patologia: vanno incontro alla morte circa 15-25 anni dopo il manifestarsi dei primi sintomi motori. È possibile definire quattro stadi successivi della malattia: gli stadi 1 e 2 sono classificati come "precoci", mentre gli stadi 3 e 4 come "avanzati" (classificazione di Shoulson, 1979), anche se non è possibile prevedere con esattezza come e quando si manifesteranno i sintomi o come si svilupperà la malattia. Sebbene la diagnosi clinica della malattia si basi sulla manifestazione di anomalie motorie, i disturbi cognitivi e comportamentali associati risultano essere evidenti fino a 15 anni prima del momento in cui viene formulata la diagnosi.

Ci sono stati molti tentativi di categorizzare i deficit nei plurimi domini sintomatici della malattia; in conformità con la diagnosi clinica del declino cognitivo e della demenza, i cinque domini stabiliti nel Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-IV, 1994) sono: amnesia, afasia (alterazione nell'espressione linguistica), aprassia (incapacità di eseguire compiti motori volontari) e distonia (contrazioni muscolari involontarie), agnosia (incapacità di riconoscere gli oggetti) e disfunzioni esecutive (compromissione di abilità cognitive che permettono di controllare azioni complesse). Per quanto riguarda la compromissione cognitiva sono interessate: memoria a lungo termine (semantica ed episodica) e memoria a breve termine, in particolare la WM, in grado di concettualizzare il ruolo della manipolazione e dell'archiviazione temporanea delle informazioni nell'esecuzione di una vasta gamma di compiti cognitivi complessi (Grafico 2.1.1). La WM è quindi uno dei primi domini cognitivi ad essere compromesso nei pazienti con HD ed è già interessata nei portatori di mutazione HD preclinica (Lawrence, 1998; Lemiere, 2004).

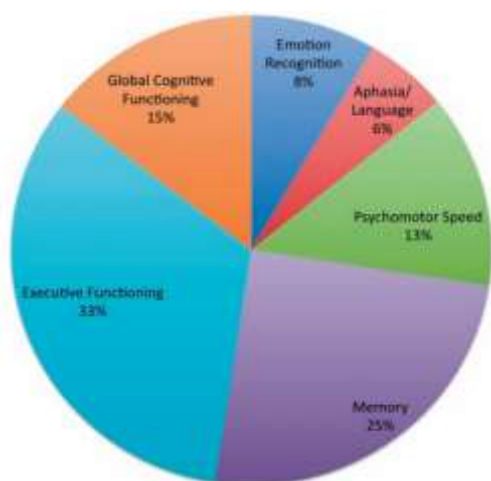


Grafico 2.1.1: proporzioni per ogni dominio cognitivo-comportamentale interessato nella malattia di Huntington.

Credit: Anderson et al., Psychology Press, 2009.

2.2 Un esempio di studio sulla memoria di lavoro

Come già accennato, problematiche in termini di WM sono presenti fin dalle fasi iniziali della malattia (Lemiere, 2004). In vari studi è stata utilizzata la connettività effettiva per esplorare come le aree che supportano le abilità di WM si influenzino tra loro secondo un rapporto causa-effetto, in individui sani e pazienti affetti da HD (Owen et al., 2005). Queste regioni comprendevano la corteccia parietale inferiore sinistra e destra (IPC), la corteccia cingolata anteriore sinistra (ACC), così come le cortecce prefrontali dorsolaterali sinistra e destra (DLPFC). Lo studio di Lahr del 2018 prende in considerazione la corteccia prefrontale dorsolaterale durante l'esecuzione di compiti che interessano la WM, dimostrando come la disfunzione di questa corteccia nello specifico abbia un'attivazione anomala anni prima dell'insorgenza dei primi sintomi motori manifesti della malattia: rigidità muscolare, contrazioni muscolari continue, decelerazione dei movimenti volontari (incapacità di iniziare a muoversi e perdita d'equilibrio).

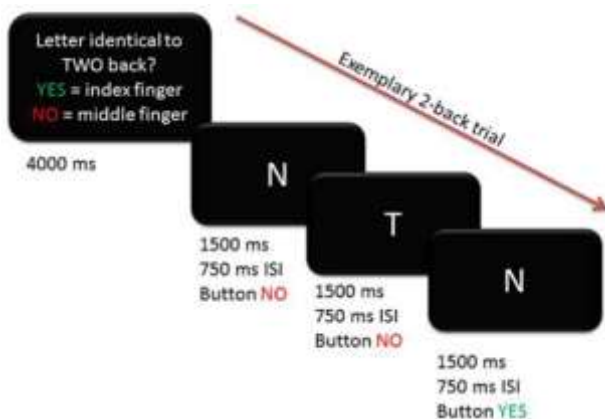


Figura 2.2.1: esempio di prova per la condizione 2-back che illustra la tempistica e la corretta pressione dei pulsanti.

Credit: Lahr, *Frontiers in Neurology*, 2018.

I partecipanti sono stati sottoposti a scansione FMRI durante l'esecuzione di un compito verbale n-back con due livelli di carico WM (1-back e 2-back, Figura 2.1.2). I risultati hanno mostrato che nei pazienti pre-HD, rispetto agli individui sani, si osserva una riduzione dell'attività nella corteccia parietale inferiore (IPC) sinistra e nella corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) sinistra quando il carico cognitivo della WM aumenta (nelle condizioni 1-back e 2-back) rispetto alla baseline (0-back). Ciò indica che, all'aumentare della difficoltà del compito, la DLPFC sinistra tende a essere ipoattivata (Figura 2.2.2). Nei pazienti early-HD, oltre alla riduzione dell'attività nella DLPFC sinistra, si nota una debole connessione della DLPFC destra con il resto della rete di WM, in particolare con la corteccia cingolata anteriore (ACC) e l'IPC. Infine, confrontando le connessioni di WM attivate durante il compito tra pazienti pre-HD ed early-HD, emerge una riduzione più pronunciata dell'attività nella IPC sinistra e nella DLPFC sinistra nei pazienti pre-HD, mentre si

osserva una maggiore attività nella ACC e nella DLPFC destra rispetto ai pazienti early-HD (Figura 2.2.2). Anche rispetto ai portatori di mutazione premanifesta, i pazienti nella fase manifesta della malattia mostrano un'attivazione significativamente più debole della DLPFC destra durante i compiti. La funzione compromessa della corteccia prefrontale laterale potrebbe contribuire sempre più alle disfunzioni esecutive e di memoria osservate nelle fasi iniziali e avanzate della malattia.

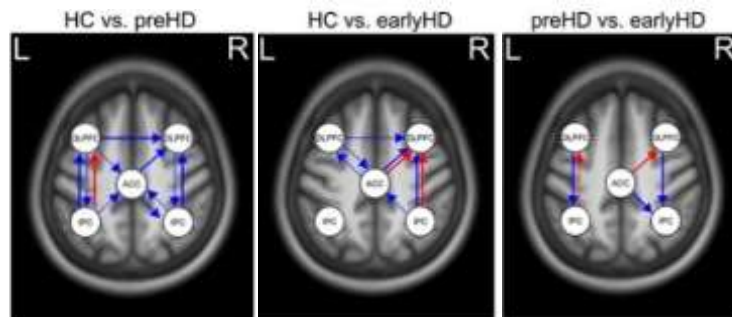


Figura 2.2.2: a partire da sinistra si osserva il confronto tra controlli sani (HC) e preHD, a seguire tra HC e earlyHD ed infine tra preHD e earlyHD.

Credit: Lahr, *Frontiers in Neurology*, 2018.

Si noti che l'attivazione ridotta della DLPFC sinistra negli individui pre-HD si verifica solo a livelli di elaborazione WM 1-back e 2-back (con carico cognitivo maggiore), e non durante la condizione di baseline, fornendo così la prova di un deficit funzionale della DLPFC sinistra correlato all'aumento del carico cognitivo. Per quanto riguarda il tempo di reazione nella pressione del pulsante corrispondente, sia il pre-HD che l'early-HD sono stati significativamente più lenti rispetto all'HC: la malattia avrebbe influenzato la velocità nel gruppo pre-HD senza una concomitante perdita di accuratezza troppo marcata. I pazienti early-HD hanno eseguito in modo significativamente meno accurato (e più lento) il compito *n-back* rispetto sia al gruppo HC che al gruppo pre-HD, indicando una compromissione precoce della funzione WM.

In conclusione, si verificano:

- Pre-HD: ipoattivazione della DLPFC sinistra, soprattutto all'aumento del carico (passaggio da 1-back a 2-back).
- Early-HD: diminuzione ulteriore di attivazione in DLPFC sinistra, ACC e IPC bilaterale a elevati livelli di carico della WM, rivelando un deterioramento complessivo della connettività nelle parti anteriore e posteriore della rete WM.

Ciò supporta l'interpretazione del deterioramento rilevabile nella connettività in DLPFC bilaterale (area di Brodmann BA 9, 46), corteccia prefrontale ventrolaterale (VLPFC; BA 44, 45, 47), corteccia prefrontale anteriore sinistra (BA 10), corteccia parietale superiore e inferiore bilaterale, nelle fasi premanifeste e manifeste iniziali della malattia. Anche in un altro studio sono stati osservati risultati simili a questo somministrando un compito n-back di WM ad individui con HD e individui sani (Wolf et al., 2008); i pazienti con HD erano più lenti e meno accurati dei controlli sani in tutti i livelli di carico WM. Inoltre, i pazienti con HD mostravano un'attivazione inferiore nella corteccia prefrontale dorsolaterale e ventrolaterale sinistra, nella corteccia parietale inferiore sinistra, nello striato e nel cervelletto destro a livelli di carico di WM elevati. In questo studio si è rivelata essere particolarmente interessante la differenza di materia grigia (Figura 2.2.3) tra pazienti HD e controlli sani: le aree del giro frontale medio (BA 9, 46), del lobulo parietale inferiore (BA 40), del giro cingolato, del nucleo caudato (striato) e del talamo mostrano un volume di materia grigia significativamente inferiore.

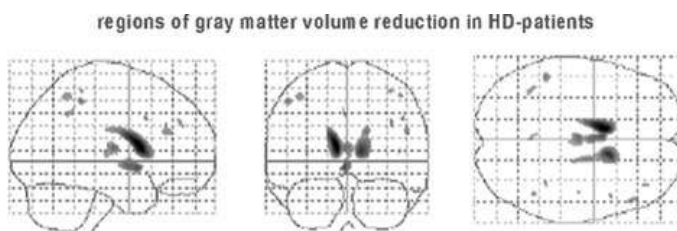


Figura 2.2.3: riduzioni del volume della materia grigia nei pazienti affetti da HD.

Credit: Wolf, Human Brain Mapping, 2009.

In conclusione, si è dimostrato che una scarsa performance cognitiva durante un compito di WM è associata a ipoattivazione (disfunzione) di diverse strutture corticali e sottocorticali in pazienti con deficit cognitivo affetti da HD (Wolf et al., 2008). La compromissione della DLPFC e i circuiti correlati alla WM interrotti forniscono un quadro che potrebbe spiegare i deficit cognitivi e comportamentali manifesti tipici della malattia di Huntington.

CAPITOLO TERZO: RIABILITAZIONE

3.1 Interventi per la riabilitazione motoria nella Malattia di Huntington

La riabilitazione è spesso sotto utilizzata, specie nelle fasi iniziali della malattia quando potrebbe determinare i miglioramenti più evidenti; realisticamente non sarebbe propriamente giusto parlare di riabilitazione, in quanto i pazienti non recuperano le funzionalità motorie e cognitive perdute, piuttosto tendono a mantenerle per un maggior lasso di tempo senza presentare un declino evidente (Rossi et al., 2014).

Gli studi sul trattamento dell'HD in fase precoce e avanzata si sono concentrati sul preservare le funzioni motorie come l'andatura, la coordinazione e l'equilibrio, convergendo nel concludere che la riabilitazione possa avere una sua efficacia (Zinzi et al., 2007). In questo studio, la riabilitazione prevedeva esercizi respiratori e logopedia combinati a terapia fisica ed esercizi di riabilitazione cognitiva per un periodo di ricovero di tre settimane e ripetuti almeno tre volte l'anno, i risultati dimostrano un effettivo miglioramento delle performance motorie misurate attraverso la *Physical Performance Test* (uno strumento per valutare molteplici domini della funzionalità fisica, in questo caso l'equilibrio e la mobilità funzionale). Un altro aspetto importante riguarda la qualità della vita, che appare connessa al livello di attività fisica praticato quotidianamente dalle persone affette (Quinn et al., 2002; Khalil et al., 2013); gli studi condotti supportano l'utilità dei programmi che prevedono lo svolgimento di attività fisiche home-based sotto la guida di un esperto per migliorare l'equilibrio e la coordinazione. Nel caso di malattia neurodegenerative come quella di Huntington, l'esercizio fisico rappresenta un'attività neurotrofica, ovvero agisce da fattore di protezione per quanto riguarda il preservare la microstruttura ed il funzionamento del sistema nervoso adulto: determina una maggiore efficienza nella produzione energetica mitocondriale, nonché permette una riduzione dei meccanismi di infiammazione e migliora la sinaptogenesi (Zigmond et al., 2014). Quindi, un costante esercizio fisico può determinare un ritardo nella comparsa di disturbi motori (nella fase presintomatica e precoce), un mantenimento delle funzioni residue (nella fase intermedia) e limitare l'impatto delle complicanze (nella fase avanzata). Appare quindi fondamentale individualizzare il trattamento riabilitativo sulle problematiche del singolo paziente tenendo conto delle diverse fasi di malattia (Rossi et al., 2014).

La riabilitazione risulta efficace sia per il recupero degli automatismi persi che per la conservazione delle funzioni residue. Ad esempio, nello studio di Khalil (2013) un gruppo di persone con HD manifesto ha seguito un programma di esercizi home-based costituito da attività di

riscaldamento e flessibilità, esercizi di forza, equilibrio e resistenza (passare dalla posizione seduta alla posizione eretta, salire le scale e alzarsi da terra), tecniche di rilassamento e respirazione e stretching. È emerso che, oltre alle difficoltà fisiche già presenti, i problemi cognitivi, indipendentemente dal grado di compromissione fisica, limitavano la capacità di attenersi al programma in modo indipendente.

In un altro studio (Thompson et al., 2013) oltre a confermare l'efficacia di programmi di attività fisica sulla performance motoria, è stato dimostrato come, somministrando un programma di riabilitazione multidisciplinare, composto da esercizi clinici e domiciliari e terapia cognitiva nella fase iniziale-intermedia di HD, si possa ottenere un miglioramento della depressione, misurata attraverso la Beck Depression Inventory 2 (Beck, 1996), e del funzionamento cognitivo globale (misurato attraverso test neuropsicologici). Il programma consisteva in esercizi settimanali di aerobica e di resistenza, come la corsa, il ciclismo, il nuoto o la camminata veloce, per almeno un'ora; il programma di esercizi domiciliari prevedeva esercizi di rafforzamento muscolare autodiretti, come esercizi addominali e con bande elastiche di resistenza o piegamenti e squat senza carichi eccessivi, almeno tre volte a settimana; la stimolazione cognitiva consisteva in una varietà di esercizi di pianificazione verbale e di memoria progettati per migliorare la cognizione e la funzione esecutiva. Con l'utilizzo di questo programma, che comprendeva la riabilitazione generalizzata dei sintomi della malattia, si ottiene un miglioramento nella qualità generale della vita: aumento della stabilità motoria e posturale dato dalla pratica di esercizi aerobici e di rafforzamento muscolare, riduzione di depressione e aumento delle capacità cognitive dovuto al training cognitivo.

Secondo uno studio che prevedeva anch'esso la somministrazione di un programma di riabilitazione multidisciplinare (Cruickshank et al., 2015), è stato osservato un cambiamento in alcune strutture cerebrali (tramite MRI). In particolare, l'immagine mostra un volume di materia grigia significativamente aumentato nel DLPFC bilateralmente e nella coda del nucleo caudato destro dopo 9 mesi di riabilitazione multidisciplinare in individui con HD (rosso-giallo); anche altre strutture corticali come il polo temporale inferiore sinistro e le aree motorie primarie hanno mostrato aumenti nel volume di materia grigia (Figura 3.1.1).

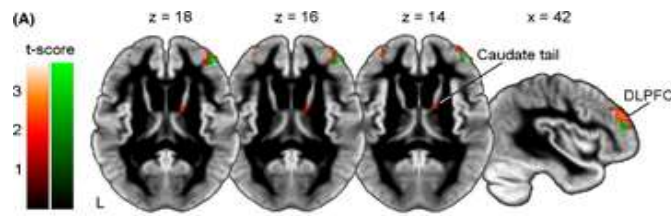


Figura 3.1.1: cambiamenti significativi del volume di materia grigia dopo riabilitazione multidisciplinare in individui con HD manifesta.

Credit: Cruickshank, *Brain and Behaviour*, 2015.

3.2 Interventi per la riabilitazione cognitiva nella Malattia di Huntington

Per quanto riguarda il deterioramento cognitivo, ci sono vari studi che testimoniano come lo stile di vita e il livello di istruzione siano due fattori che influenzano in modo significativo il decorso delle abilità cognitive (Carey et al., 2009); negli individui HD questi fattori assumono un ruolo ancora più importante dal momento in cui possono fare la differenza sulla rapidità di espressione del deterioramento cognitivo proprio della patologia (Lopez-Sendon JL et al., 2011). Anche la quantità e qualità degli input provenienti dall'ambiente ritardano l'insorgenza dei sintomi cognitivi propri dell'HD (Van Dellen et al., 2000; Wood et al., 2010): se l'ambiente esterno è ricco di informazioni stimolanti per la memoria, l'attenzione e il linguaggio, queste abilità cognitive beneficeranno di un rallentamento nel deterioramento della loro funzionalità.

Con riferimento in particolare alla WM, vari studi hanno preso in considerazione dei programmi di stimolazione cognitiva per verificare se si potessero migliorare (o quantomeno preservare) le capacità cognitive di pazienti HD. Un esempio è lo studio di Sadeghi e colleghi del 2017: si dimostra l'utilità del programma intensivo di allenamento computerizzato (Cogmed QM) che interessa in modo preferenziale la WM, con pazienti pre-HD e in fase precoce della malattia. Il programma consisteva in allenamenti di circa un'ora da fare una volta al giorno per cinque giorni a settimana, per un periodo di cinque settimane; comprendeva 12 esercizi mirati a sollecitare la WM visuo-spaziale (ad esempio ricordare la posizione delle caselle evidenziate in precedenza) e la WM verbale (ad esempio ricordare cifre e ripeterle al contrario). Tutti i partecipanti hanno mostrato miglioramenti nei compiti (Figura 3.1.2 e Tabella 3.1.3).

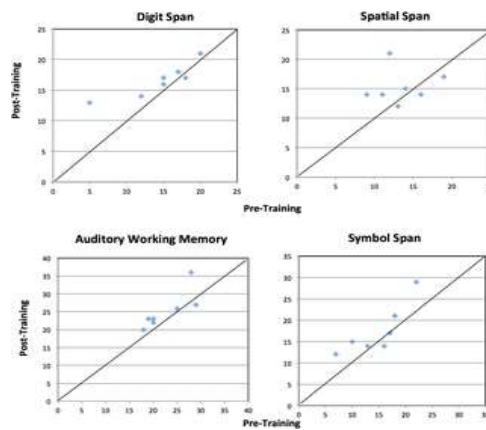


Figura 3.1.2: punteggi grezzi (pre e post allenamento) dei dati nei vari ambiti di WM dati da ognuno dei partecipanti allo studio; i punteggi tracciati sopra la linea diagonale indicano una migliore prestazione al follow-up.

Credit: Mahsa Sadeghi, 2017.

Measure	Baseline Median (SD)	Follow-Up Median (SD)
CRITERION		
Digit Span	15 (4.93)	17 (2.64)
Spatial Span	13 (3.31)	14 (2.93)
NEAR-TRANSFER		
Auditory Working Memory	20 (5.22)	23 (5.28)
Symbol Span	16 (5.00)	15 (5.86)

Tabella 3.1.3: risultati neuropsicologici per i compiti di memoria usando i punteggi grezzi; si nota un miglioramento (dalla baseline al follow-up) per ogni criterio misurato.

Credit: Mahsa Sadeghi, 2017.

I risultati di questo studio forniscono una prova del miglioramento della WM con un intervento di riabilitazione cognitiva computerizzata. L'allenamento appare un aspetto fondamentale per il mantenimento delle funzioni connesse alla WM; infatti, si è osservato come la combinazione tra training cognitivo e tecniche di neuromodulazione non-invasive, come la stimolazione transcranica a corrente continua (TDCS), permetta di migliorare le capacità di WM (Eddy et al., 2017). Infatti, alcuni studi hanno dimostrato come la stimolazione cerebrale non sia efficace senza un allenamento cognitivo concomitante (Filmer et al., 2016). Nello studio svolto da C. Eddy del 2017 i partecipanti con diagnosi di HD sono stati sottoposti a TDCS sulla DLPFC, che nel primo capitolo abbiamo visto essere una delle aree principalmente interessate nel circuito di WM. La TDCS trasmette una lieve corrente elettrica (tra 1 mA e 2 mA) tra due elettrodi, in questo caso mirata alle corteccie dorsolaterali prefrontali e parietali posteriori, come nodi fondamentali all'interno della rete di WM. Questa tecnica, attraverso il flusso di corrente da un elettrodo all'altro, modifica i potenziali di membrana dei neuroni permettendo di modulare l'attività neuronale del cervello, aumentando o diminuendo la

funzionalità dell'area stimolata per un tempo che permane oltre la durata della stimolazione (Reinhart et al., 2017). Si osservano dei miglioramenti nelle prestazioni nei compiti di WM dei partecipanti dopo la stimolazione. I compiti includevano il riordino delle cifre e test n-back computerizzati prima, durante e dopo la stimolazione; prevedevano la memorizzazione di alcune cifre presentate dallo sperimentatore che poi dovevano essere riportate in ordine, oppure (nel caso di un compito n-back) consistevano nel giudicare se lo stimolo corrente fosse uguale o diverso rispetto allo stimolo presentato in precedenza. Si riscontra un miglioramento sulle prestazioni del compito dopo la stimolazione: i risultati indicano che la combinazione di TDCS sulla DLPFC sinistra con l'allenamento cognitivo migliora le prestazioni della WM nell'HD (Eddy et al., 2017).

Aspetti comportamentali legati alla malattia di Huntington

Le terapie farmacologiche oggi disponibili cercano di alleviare o rallentare la comparsa dei sintomi, ma non esiste ancora una cura risolutiva per le persone affette; l'HD rimane oggi senza un intervento curativo. La varietà dei sintomi che caratterizzano la malattia di Huntington costringe i familiari ad assistere per lungo periodo i malati, diventando i testimoni dei miglioramenti della terapia o dell'aggravamento dei sintomi (Wexler et al., 1995). I sintomi motori sono impattanti anche a livello psico-sociale e ostacolano la normale quotidianità per il malato e per i familiari (Andhale et al., 2022). In riferimento al primo capitolo, sappiamo che i primi sintomi spesso interessano i muscoli della bocca e della gola; questo problema genera una difficoltà di comunicazione tale da costringere il malato al ritiro sociale (Gallezot et al., 2022) e ad abbandonarsi all'inevitabilità della malattia. Il corpo striato, interessato dalla neurodegenerazione, è infatti coinvolto non solo nella pianificazione motoria, ma anche nelle funzioni mnesiche e nell'emotività (Snowden et al., 2017; Kiernan et al., 2015): le persone affette dalla malattia di Huntington soffrono di disturbi nella percezione delle emozioni e della cognizione sociale. Sono incapaci di leggere le espressioni facciali e corporee degli altri, per cui decifrare e gestire le situazioni sociali diventa un compito complesso (Trinkler et al., 2013; Bora et al., 2016). Oltre alla percezione, la stessa manifestazione di emozioni è compromessa a causa delle difficoltà di comunicare attraverso il linguaggio parlato (Shannon et al., 2011) e di produrre espressioni facciali (Hayes et al., 2009; Trinkler et al., 2013). Tuttavia, è stato osservato che gli individui con HD non sono compromessi nella comprensione delle emozioni se queste erano presentate in modo non verbale (senza un interlocutore di cui dover interpretare le espressioni facciali): nell'interpretazione di un racconto emozionale ottengono gli stessi punteggi del gruppo di controllo (Hayes et al., 2007). Infatti, i pazienti presentano disturbi del linguaggio che non sono specifici delle emozioni, come la disartria (perdita della capacità di articolare le parole in

maniera normale) o i disturbi dell'inizio del linguaggio (Chan et al., 2019) che li rendono incapaci di comunicare con gli altri e quindi di esprimere correttamente ciò che provano. Questi deficit contribuiscono ulteriormente all'isolamento psico-sociale del paziente, un fattore che si è osservato influire negativamente sulla sintomatologia del paziente (Simpson et al., 2016), e peggiorano di conseguenza il senso di solitudine, la depressione e l'apatia, sintomi che di per sé caratterizzano il quadro clinico.

In riferimento ai malati di Huntington “C'è chi presenta ‘solo’ movimenti scomposti ma mantiene a lungo la sua salute mentale e chi, dopo un periodo di sottili cambiamenti della personalità, si ritrova a dover far i conti con una drammatica psicosi, caratterizzata da aggressività e vertiginosi cali dell'umore che possono condurre addirittura al suicidio” spiega la Professoressa Bentivoglio, sottolineando che gli aspetti comportamentali sono quelli ad avere maggiore impatto sull'equilibrio familiare. Le relazioni familiari spesso sono compromesse dai comportamenti modificati: le alterazioni dell'umore e della personalità, come l'impulsività, l'aggressività, l'ansia o al contrario l'apatia e la depressione, sono motivo di scontro all'interno dell'ambiente familiare (Pasquarelli, 2018). La percentuale di pazienti che manifestano i sintomi psichiatrici oscilla tra il 35 e il 75% e fra questi si riscontrano: irritabilità, apatia, ansia, sintomi ossessivo-compulsivi, depressione, ideazione suicidaria e psicosi (Snowden, 2017). I pazienti possono manifestare aggressività, la quale aumenta, come l'irritabilità, con la progressione dello stadio di malattia; i pazienti che hanno mostrato più aggressività in uno studio sono risultati individui di sesso maschile e di giovane età con una storia pregressa di depressione e tentativi di suicidio (Van Duijn et al., 2014). L'ansia è frequente, ed è presente circa nel 42% dei casi, spesso in comorbidità con la depressione (Snowden, 2017); in particolare si possono manifestare sintomi di ansia generalizzata, ansia sociale, disturbo di panico e disturbo post-traumatico da stress (Anderson et al., 2018). L'apatia si aggrava in proporzione allo stadio di malattia: il paziente si sente demotivato (Naarding et al., 2009) e questo stato di disinteresse globale è dominante soprattutto nelle fasi terminali della malattia (Epping et al., 2016). L'apatia spesso sfocia in una diagnosi di depressione. Più della metà dei pazienti con corea di Huntington ottengono una diagnosi di depressione, il che fa pensare alla depressione come un tratto intrinseco della patologia (Gubert et al., 2020). Inoltre, l'andamento della depressione nella popolazione generale può essere episodico o cronico (Favaro et al., 2021), mentre nella malattia di Huntington presenta delle fluttuazioni che non sembrano direttamente correlate allo stadio di malattia (Galts et al., 2019); tuttavia, si registra un picco della sintomatologia depressiva negli stadi precoci, che sfuma man mano che la malattia progredisce (Paulsen et al., 2005).

CONCLUSIONI

La WM, per come descritta in questo elaborato, risulta avere certamente un ruolo importante nella determinazione della malattia di Huntington: il focus di questo lavoro è stato chiarirne la progressione proporzionalmente all'andamento della malattia e spiegare le modalità con le quali si manifesta, in particolare nelle persone affette da questa patologia. Nonostante la sintomatologia motoria della malattia di Huntington sia la più visibile, è emerso come la WM risulti essere uno dei primi domini cognitivi ad essere compromesso nei pazienti con HD, a partire dalla fase preclinica (Lawrence, 1998; Lemiere, 2004). Questo dato diventa particolarmente importante dal momento in cui la WM è interessata in funzioni cognitive importanti come il linguaggio, il ragionamento, il problem solving ed è considerata cruciale per la valutazione dell'azione. Nella vita quotidiana ha un ruolo fondamentale e la compromissione di questa memoria porta la persona affetta dalla malattia a non essere più autosufficiente nello svolgimento dei compiti, anche dei più banali.

Nello studio sperimentale affrontato nel capitolo secondo, è stato spiegato il cambiamento nelle connessioni tra le aree interessate nel circuito neurale di WM, facendo un confronto tra individui sani, individui pre-HD e individui early-HD. Oltre ai risultati ottenuti nello studio, si evince che il deterioramento delle strutture corticali e sottocorticali di WM sia alla base della scarsa performance cognitiva di individui pre-HD e, maggiormente, early-HD. Le aree interessate al deterioramento cognitivo risultano essere: DLPFC bilaterale (area di Brodmann BA 9, 46), corteccia prefrontale ventrolaterale (VLPFC; BA 44, 45, 47), corteccia prefrontale anteriore sinistra (BA 10), corteccia parietale superiore e inferiore bilaterale.

Tuttavia, sono presenti altre aree nel circuito neurale di WM che subiscono un cambiamento che si riflette anche in ambito emotivo e comportamentale. Una di queste è lo striato che, oltre ad agire come un meccanismo di controllo per le rappresentazioni nella corteccia prefrontale e di pianificazione motoria, è interessato anche nella percezione delle emozioni e nella cognizione sociale (Snowden et al., 2017). Il deterioramento di quest'area determina una condizione d'isolamento psico-sociale del paziente e un peggioramento, di conseguenza, di senso di solitudine, depressione e apatia, che sono sintomi presenti nel quadro clinico della patologia. Con il progredire della malattia si determinano quindi cambiamenti emozionali, cognitivi e comportamentali associati all'estensione della neurodegenerazione, che interessa altre regioni cerebrali come il talamo, il globo pallido e il cervelletto.

Con l'analisi svolta nel suddetto elaborato si osserva inoltre che non esiste ancora una terapia risolutiva per la malattia di Huntington. Tuttavia, le funzioni motorie come l'andatura, la coordinazione e l'equilibrio possono essere rallentate nel loro declino attraverso programmi di attività fisica home-based (Khalil et al., 2013); questo al pari delle funzioni cognitive legate alla WM che possono essere mantenute attraverso la somministrazione di programmi cognitivi computerizzati (Sadeghi et al., 2017) o con l'uso di stimolazione trans-cranica a corrente continua (Eddy et al., 2017).

Attualmente, la malattia richiede visite regolari in ospedale per tenere sotto controllo queste problematiche, con la somministrazione di diversi test neurologici, psichiatrici e cognitivi; questo implica un costo sia finanziario che umano. A livello familiare si innescano profondi livelli di sofferenza e disagio anche a causa della carenza di servizi socio-assistenziali e previdenziali di supporto; questo obbliga la famiglia a farsi carico delle ingenti spese che richiedono le cure assistenziali di chi soffre di questa patologia, creando scompensi psicologici, sociali ed economici (Luppi e Del Rio, 2018). È essenziale che il sistema, sanitario, sociale e assistenziale se ne faccia carico; a tal proposito è stato presentato il Libro bianco "Huntington. Da affare di famiglia a questione pubblica" scritto dalla comunità Huntington con il supporto di Roche e a cura di Osservatorio Malattie Rare; vengono evidenziate alcune richieste propriamente economiche poste direttamente dalle persone affette da questa malattia: la maggiore adeguatezza delle strutture sanitarie preposte alla cura e dell'assistenza domiciliare (sanitaria e sociale) e la gestione delle politiche di welfare per tutelare il reddito familiare. Queste comprendono aiuti economici alle famiglie con persone con malattie invalidanti come quella di Huntington, ad esempio stanziando dei fondi rivolti esclusivamente a queste famiglie, e la pianificazione di un piano di formazione rivolto a clinici e operatori sanitari per gestire nel miglior modo possibile questa grave patologia.

BIBLIOGRAFIA

- A., Baddeley. "Working Memory." *Current Biology*, 2010: 136-140.
- A., Baddeley. "Working Memory: Theories, Models, and Controversies." *Annual Review of Psychology*, 2012: 1-29.
- A., Montoya. "Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease." *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 2006: 21-29.
- A., Owen. "Planning and Spatial Working Memory: a Positron Emission Tomography Study in Humans." *European Journal of Neuroscience*, 1996: 353-364.
- Anderson K., Van Duijn E., Craufurd D. "Clinical Management of Neuropsychiatric Symptoms of Huntington Disease: Expert-Based Consensus Guidelines on Agitation, Anxiety, Apathy, Psychosis and Sleep Disorders." *Journal of Huntington's Disease*, 2018: 355-366.
- Awh E., Vogel E. "Interactions between attention and working memory." *Neuroscience*, 2006: 201-208.
- Badre D., D'Esposito F. "Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical?" *NatRevNeurosci.*, 2009: 659-669.
- Ben-Yehudah G., Guediche S., Fiez J.A. "Cerebellar contributions to verbal working memory: beyond cognitive theory." *Cerebellum*, 2007: 193-201.
- Bjekić j., Živanović M., Filipovic S. "Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Memory Enhancement." *Neuroscience*, 2021.
- Bora E., Velakoulis D. "Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis." *Behavioural Brain Research*, 2016: 131-140.
- Butters N., Sax D., Montgomery K. "Comparison of the Neuropsychological Deficits Associated With Early and Advanced Huntington's Disease." *Arch Neurol.*, 1978: 585-589.
- Cabeza R., Nyberg L. "Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies." *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2000: 1-47.

- Collette F., Laurence O. "Involvement of both prefrontal and inferior parietal cortex in dual-task performance." *Cognitive Brain Research*, 2005: 237-251.
- Cruickshank T., Thompson J. "The effect of multidisciplinary rehabilitation on brain structure and cognition in Huntington's disease: an exploratory study." *Brain and Behaviour*, 2015: 1-10.
- D., Wagner. "Working Memory Contributions to Human Learning and Remembering." *Neuron.*, 1999: 19-22.
- Del Rio G., Luppi M. *I racconti dell'Huntington. Voci per non perdersi nel bosco*. Milano: FrancoAngeli s.r.l., 2018.
- Eddy C., Shapiro S., Clouter A. "Transcranial direct current stimulation can enhance working memory in Huntington's disease." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2017: 75-82.
- Epping E., Kim J., Craufurd D. "Longitudinal Psychiatric Symptoms in Prodromal Huntington's Disease: A Decade of Data." *American Journal of Psychiatry* 173, no. 2 (2016): 184-192.
- Fiez, A. "Cerebellar Contributions to Cognition." *Neuron.*, 1996: 13-15.
- Gallezot C., Rachid R., Titeux H. "Expression of emotions through spoken language in Huntington's disease." *Cortex*, 2022: 150-161.
- Galts C., Bettio L., Jewett D. "Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2019: 56-84.
- Georgiou-Karistianis N., Poudel G. "Functional and connectivity changes during working memory in Huntington's disease: 18 month longitudinal data from the IMAGE-HD study." *Brain and Cognition*, 2013: 80-91.
- Gubert C., Renoir T., Hannan A. "Why Woody got the blues: The neurobiology of depression in Huntington's disease." *Neurobiology of Disease*, 2020: 104958.
- Hayes C., Stevenson R. "Disgust and Huntington's disease." *Neuropsychologia*, 2007: 1135-1151.
- Hulme C., Stothard S. "Reading comprehension difficulties in children." *Read Writ*, 1992: 245-256.

- I., Trinkler. "Joint recognition–expression impairment of facial emotions in Huntington's disease despite intact understanding of feelings." *Cortex*, 2013: 549-558.
- J., Lopez-Sendon. "What is the impact of education on Huntington's disease?" *Movement Disorders*, 2011: 1489-1495.
- J., Snowden. "The Neuropsychology of Huntington's Disease." *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2017: 876-887.
- Jiang A., Handley R. "From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research." *Journal of Molecular Science* 24 (2023).
- Jones D., Graff-Radford J. "Executive Dysfunction and the Prefrontal Cortex." *Behavioral Neurology and Psychiatry*, 2021: 1586-1601.
- K., Shannon. "Huntington's disease: clinical signs, symptoms, presymptomatic diagnosis, and diagnosis." *Handbook of Clinical Neurology*, 2011: 3-13.
- Kar Ray M., Mackay C. "Bilateral Generic Working Memory Circuit Requires Left-Lateralized Addition for Verbal Processing." *Cerebral Cortex*, 2007: 1421-1428.
- Khalil H., Busse M. "What effect does a structured home-based exercise programme have on people with Huntington's disease? A randomized, controlled pilot study." *Clinical Rehabilitation*, 2013: 646-658.
- Kodra Y, Patriarca V, Pulciani S, Trama A, Taruscio D. "International conference of the Network of Public Health Institutions on Rare Diseases (NEPHIRD)." *Proceedings*. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2006. 20-23.
- Koenigs M., Barbey A. "Superior Parietal Cortex Is Critical for the Manipulation of Information in Working Memory." *Journal of Neuroscience*, 2009: 14980-14986.
- Kreitzer A., Malenka R. "Striatal Plasticity and Basal Ganglia Circuit Function." *Neuron.*, 2008: 543-554.
- Kuo M., Nitsche M. "Effects of Transcranial Electrical Stimulation on Cognition." *Clinical EEG and Neuroscience*, 2012: 192-199.

- Lahr J., Minkova L., Tabrizi S. "Working Memory-related effective connectivity in huntington's Disease Patients." *Frontiers in Neurology*, 2018.
- Lawrence A, Hodges J. "Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease." *Brain* 121 (1998): 1329-1341.
- Lawrence A., Sahakian B., Hodges J. "Executive and mnemonic functions in early Huntington's diseaseA." *Brain*, 1996: 1633-1655.
- Lee B., G. Sic Kim, C. Kee Chung. "Parietal and medial temporal lobe interactions in working memory goal-directed behavior." *Cortex*, 2022: 126-136.
- Lemiere J., Decrujenaere M. "Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation." *Journal of Neurology*, 2004: 935-942.
- Lemiere J., Decruyenaere M., Evers-Kiebooms G. "Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation--a longitudinal follow-up study." *Neurol.*, 2004.
- Levin H., Culhane K., Evankovich K. "Developmental Changes in Performance on Tests of Purported Frontal Lobe Functioning." *Developmental Neuropsychology*, 2009: 377-395.
- Levin H., Eisenberg H., Benton A. *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press, 1991.
- López-Sendón J., Royuela A., Trigo P., Orth M. "What impact does education have on Huntington's disease?" *Movement Disorders*, 2011: 1489-1495.
- M., Petrides. "The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory." *Exp Brain Res*, 2000: 44-54.
- M., Poletti. "Social cognition deficits in frontotemporal dementia: a cognitive basis of social and interpersonal conduct disorders." *Giorn Ital Psicopat*, 2008: 197-210.
- Miller C, Cohen J. "An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function | Annual Reviews." *Annual Neuroscience Review*, 2001: 167-202.

- Naarding P., Janzing J. "Apathy Is Not Depression in Huntington's Disease." *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 2009: 266-270.
- Nee D., Brown J. "Dissociable Frontal–Striatal and Frontal–Parietal Networks Involved in Updating Hierarchical Contexts in Working Memory." *Cerebral Cortex*, 2013: 2146-2158.
- Nehl C., Ready R. "Effects of Depression on Working Memory in Presymptomatic Huntington's Disease." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2001: 313-433.
- Nelson A., Kreitzer A. "Reassessing Models of Basal Ganglia Function and Dysfunction." *Annual Review of Neuroscience*, 2014: 35-117.
- Owen M., McMillan K. "N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies." *Human brain mapping*, 2005: 46-59.
- Paulsen J., Nehl C. "Depression and Stages of Huntington's Disease." *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2005: 496-502.
- R., Andhale. "Huntington's Disease: A Clinical Review." *Cureus*, 2022.
- Ray M., Mackay C., Harmer C. "Bilateral Generic Working Memory Circuit Requires Left-Lateralized Addition for Verbal Processing." *Cerebral Cortex*, 2008: 1421-1428.
- Reiner A., Dragatsis I., Dietrich P. "Genetics and Neuropathology of Huntington's Disease." In *International Review of Neurobiology*, 325-372. Academic Press, 2011.
- Reinhart R., Cosman J., Fukuda K. "Using transcranial direct-current stimulation (tDCS) to understand cognitive processing." *Atten Percept Psychophys*, 2017: 3-23.
- Rossi C., Gambaccini G. *Riabilitazione nella Malattia di Huntington: rationale e prospettive*. Pisa: Area Clinico-Assistenziale Degenza Medica, UOC Neurofisiopatologia, Ospedale "F.Lotti", 2014.
- S., Funahashi. "Prefrontal cortex and working memory processes." *What does research in cognitive neuroscience tell us about working memory?*, 2006: 251-261.
- S., Funahashi. "Working Memory in the Prefrontal Cortex." *Brain Shi.*, 2017: 48-50.

- Sadeghi M., Barlow-Krelina E., Gibbons C. "Feasibility of computerized working memory training in individuals with Huntington disease." *PLoS ONE*, 2017.
- Shoulson I., Fahn S. "Huntington disease." *Neurology*, 1979: 29-36.
- Simpson J., Lovecky D. "Survey of the Huntington's Disease Patient and Caregiver Community Reveals Most Impactful Symptoms and Treatment Needs." *Journal of Huntington's Disease*, 2016: 395-403.
- Smith J., Wilson M. "The role of subvocalization in auditory imagery." *Neuropsychologia*, 1995: 1433-1454.
- Soloveva M., Jamadar S. "Brain compensation during visuospatial working memory in premanifest Huntington's disease." *Neuropsychologia*, 2019.
- Stephan K., Penny W., Moran R., J. Daunizeau. "Ten simple rules for dynamic causal modeling." *Neuroimage*, 2010: 3099-3109.
- Thompson J., Cruickshank T. "The effects of multidisciplinary rehabilitation in patients with early-to-middle-stage Huntington's disease: a pilot study." *European Journal of Neurology*, 2013: 1325-1329.
- Travis M. Cruickshank, Jennifer A. Thompson, Juan F. Dominguez. "The effect of multidisciplinary rehabilitation on brain structure and cognition in Huntington's disease: an exploratory study." *Brain and Behaviour*, 2014.
- Trinkler I., Devignevielle S. "Embodied emotion impairment in Huntington's Disease." *Cortex*, 2017: 44-56.
- Trinkler S., De Langavant L. "Joint recognition-expression impairment of facial emotions in Huntington's disease despite intact understanding of feelings." *Cortex*, 2013: 549-558.
- Warrington E., Shallice T. "Neuropsychological Evidence of Visual Storage in Short-term Memory Tasks." *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 1972: 30-40.
- Wexler N., McNeil S. "Huntington's disease gene: Regional and cellular expression in brain of normal and affected individuals." *Annals of Neurology*, 1995: 218-230.

Wolf R., Vasic N. "Dorsolateral Prefrontal Cortex Dysfunction in Presymptomatic Huntington's Disease: Evidence from Event-Related fMRI." *Brain*, 2007: 2845-2857.

Wolf R., Vasic N., Schonfeldt-Lecuona C. "Cortical Dysfunction in Patients With Huntington's Disease During Working Memory Performance." *Human Brain Mapping*, 2009: 327-339.

Zinzi P., G. Jacopini. "Effects of an intensive rehabilitation programme on patients with Huntington's disease: a pilot study." *Clinical Rehabilitation*, 2007: 603-613.