



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia generale

**Corso di laurea magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione
Neuropsicologica**

Tesi di laurea magistrale

**Cambiamenti cognitivi e neurali nei processi di inibizione, differenze tra
l'invecchiamento sano e la malattia di Alzheimer**

**Cognitive and neural changes in inhibitory processes, differences between
healthy ageing and Alzheimer's disease**

Relatrice
Prof.ssa Giorgia Cona

Laureanda: **Amy Nicholle Lulli**

Matricola: **2057797**

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

Introduzione

Capitolo 1: I processi inibitori

1.1 Perché studiare i processi di inibizione

1.2 Diversi tipi di inibizione

1.3 Diversi tipi di compito per studiare l'inibizione

1.3.1 Test che misurano l'inibizione cognitiva

1.4 Correlati neurali dei processi inibitori

Capitolo 2: Come cambiano i processi inibitori nell'invecchiamento sano

2.1 I cambiamenti neurali nell'invecchiamento sano

2.1.1 Aspetti strutturali

2.1.2 Aspetti neurochimici

2.2 I cambiamenti funzionali nell'invecchiamento sano

2.3 I cambiamenti cognitivi nell'invecchiamento sano

2.4 Come compensa le perdite fisiologiche il cervello dell'anziano?

2.4.1 La riserva cognitiva e cerebrale

Capitolo 3: La malattia di Alzheimer

3.1 Eziologia, fattori di rischio e protezione

3.2 Fisiopatologia della malattia di Alzheimer

3.3 Come cambiano i processi di inibizione nella malattia di Alzheimer

Conclusioni

INTRODUZIONE

L'inibizione rappresenta uno dei processi chiave all'interno delle funzioni esecutive, un insieme di meccanismi cognitivi che consentono il raggiungimento degli obiettivi, l'elaborazione delle informazioni e l'esecuzione di operazioni cognitive complesse. Come componente delle funzioni esecutive, il processo inibitorio esercita un controllo su diverse funzioni, tra cui l'attenzione, l'atteggiamento, i pensieri e le emozioni. Nel contesto delle neuroscienze, usando la definizione di MacLeod (2007), l'inibizione si riferisce alla capacità di interrompere o ignorare un processo mentale, parzialmente o completamente, in maniera intenzionale o automatica.

La disinibizione, principalmente causata da danni alla corteccia frontotemporale, rappresenta uno dei principali fattori di distress per i caregiver nel contesto delle demenze neurodegenerative. Possiamo distinguere due processi di inibizione: comportamentale e cognitiva. L'inibizione comportamentale si riferisce al controllo esercitato per rispettare norme o regole morali; l'inibizione cognitiva, invece, riguarda la capacità di resistere a informazioni interferenti e distrazioni, sia esogene (provenienti dall'ambiente esterno) sia endogene (derivanti da processi cognitivi interni). Questa forma di inibizione comporta la soppressione di risposte inappropriate o irrilevanti, che può avvenire sia intenzionalmente, come quando ignoriamo certi pensieri, sia involontariamente, come nel caso della rimozione di informazioni irrilevanti dalla memoria di lavoro durante l'esecuzione di un compito.

Secondo la teoria del deficit inibitorio di Hasher e Zacks (1988), i processi inibitori possono essere suddivisi in tre categorie, ciascuna relativa a un diverso tipo di inibizione messa in atto durante lo svolgimento di un compito. Il primo tipo è l'inibizione di accesso,

che riguarda la capacità di ignorare le distrazioni per eseguire un compito in modo efficiente. La seconda funzione è l'inibizione di delezione, che consente di completare un compito più efficientemente sopprimendo attivamente le rappresentazioni mentali o le informazioni non più rilevanti. Infine, la terza funzione è l'inibizione di restrizione, che permette di selezionare la risposta più adeguata sopprimendo quella dominante o automatica, sia in termini di azioni che di pensieri.

Andremo poi ad approfondire anche i vari compiti che vengono usati per studiare l'inibizione cognitiva come lo *Stroop Colour Word Interference Test* e il *Hayling Sentence Completion Task*, usati per misurare la capacità di sopprimere una risposta verbale automatica resistendo allo stimolo distraente, il compito *Go/No-Go* e lo *Stop Signal Task* per studiare l'inibizione di una risposta motoria e infine il *Trail Making Test* e il *Wisconsin Card Sorting Test*. Grazie poi all'uso di tecniche di imaging durante l'esecuzione dei compiti sopracitati andremo a vedere quali sono le aree maggiormente coinvolte nel controllo inibitorio, ricordando però che non si conosce esattamente la natura di questi processi e che non tutte le aree che vengono attivate durante l'esecuzione dei compiti hanno un ruolo caratteristico nei processi inibitori.

Concentrandoci sulla malattia di Alzheimer, invece, andremo a vederne la fisiopatologia caratterizzata dall'accumulo extracellulare di placche beta-amiloidi e intracellulare di grovigli neurofibrillari, associati alla perdita neuronale e sinaptica oltre che ai processi di infiammazione e plasticità, per poi approfondire le ripercussioni che la malattia comporta in seguito ai cambiamenti strutturali e cognitivi che avvengono nel paziente con Alzheimer rispetto invece ai soggetti che vanno incontro a un invecchiamento sano. Tratteremo anche i cambiamenti strutturali, funzionali e cognitivi che si trovano in un

invecchiamento fisiologico, in modo da comprendere come cambia il cervello in una situazione non patologica così da aiutarci a identificare le malattie neurodegenerative, così come per la malattia di Alzheimer, e vedere quali sono le differenze che si possono riscontrare a livello di prestazioni cognitive nelle persone anziane.

CAPITOLO 1

I PROCESSI INIBITORI

All'interno di questo elaborato ho voluto concentrarmi sul funzionamento di un processo in particolare, l'inibizione. Il concetto di inibizione è stato introdotto nella letteratura scientifica all'inizio del diciannovesimo secolo per spiegare un vasto numero di fenomeni, a partire dai riflessi fino ad arrivare a parlare di concetti psicologici più astratti. Solo però nella seconda metà del diciannovesimo secolo il concetto di inibizione è diventato di uso comune anche nell'ambito delle neuroscienze (Smith, 1992).

Con l'inizio del ventesimo secolo il concetto di inibizione ha iniziato ad acquistare importanza nella neurofisiologia, essendo poi associato ai lavori di Sherrington nel 1906, che in seguito vinse un premio Nobel per la medicina nel 1932. Questi lavori si concentrarono sull'inibizione neurale e furono poi in seguito fondamentali per spiegare alcuni principi dell'organizzazione del sistema nervoso centrale.

L'inizio del ventesimo secolo fu quindi un punto di svolta per il concetto di inibizione, inteso anche come comportamento, dando così inizio ai primi tentativi di spiegare questi comportamenti inibitori e la loro classificazione (Bari & Robbins, 2013).

L'inibizione è uno dei principali processi che troviamo all'interno delle funzioni esecutive, ovvero la somma di tutti quei processi cognitivi che ci permettono di portare a termine i nostri obiettivi e di elaborare informazioni e attuare processi cognitivi complessi (Burgess, 1997; Miyake et al., 2000; Miyake & Friedman, 2012). Facendo parte delle funzioni esecutive, il processo inibitorio comporta un controllo su varie funzioni tra cui attenzione, atteggiamento, pensieri ed emozioni, così da riuscire a ignorare le proprie

predisposizioni interne o gli stimoli esterni e comportarsi invece nel modo più appropriato o necessario. Senza un controllo inibitorio ci ritroveremmo in balia dei nostri impulsi, risposte e pensieri, condizionati dalle nostre abitudini e dagli stimoli che ci attraggono. Per questo motivo, il controllo inibitorio ci permette di fare le scelte migliori, di decidere quali comportamenti mettere in atto e di adattarci in base all'ambiente in cui ci troviamo per trovare e attuare la risposta o il comportamento più appropriato. Questo non sempre è semplice in quanto l'essere umano è abitudinario e il nostro comportamento è fortemente influenzato dall'ambiente in cui ci troviamo, ma se riusciamo a mettere in atto questo controllo inibitorio ci permetterà di modificare le nostre azioni e come agiamo sull'ambiente che ci circonda, aprendo le porte a nuove scelte e percorsi (Diamond, 2012).

Nell'ambito della psicologia e delle neuroscienze una definizione abbastanza generale che potrebbe aiutarci nell'iniziare a capire cosa sono i processi di inibizione è quella proposta da Colin MacLeod secondo cui *l'inibizione, intesa come processo cognitivo, è l'interruzione o la capacità di ignorare un processo mentale, in parte o completamente, in modo intenzionale o meno*. Il processo mentale su cui agisce l'inibizione può essere di varia natura; durante lo svolgimento di un compito in cui è richiesta l'attenzione selettiva oppure anche la memoria di recupero, per nominarne un paio. Facendo riferimento alla definizione proposta, quando trattiamo dei processi inibitori, non si parla sempre di sopprimere o prevenire il verificarsi di un determinato processo, ma a volte anche solo di rallentarlo o ridurre la probabilità che questo si presenti. Inoltre, bisogna tener conto che questo processo può sì essere volontario, ma anche essere attivato in maniera automatica, come effetto secondario di un altro processo cognitivo (MacLeod, 2007).

Pur non essendo una definizione esaustiva, quella proposta da MacLeod offre un punto di partenza che sicuramente aiuta a capire la vastità di questo concetto e le problematiche che ne derivano quando andiamo a studiarlo o a parlarne, in quanto anche solo leggendo velocemente la letteratura spesso si possono trovare interpretazioni e definizioni diverse di questo costrutto, nonché metodi e test diversi per misurarla.

1.1 PERCHÉ STUDIARE I PROCESSI DI INIBIZIONE

La disinibizione, principalmente causata da danni alla corteccia frontotemporale, è uno dei maggiori fattori di distress per i caregiver quando parliamo di demenze neurodegenerative. Possiamo distinguere due processi di inibizione: una comportamentale e una cognitiva. Se parliamo della prima, facciamo riferimento al controllo che implementiamo quando dobbiamo rispettare le norme o le regole morali. Questo controllo è quindi quello che mettiamo in atto prima di eseguire un'azione, per far sì che si rispettino le regole sociali implicitamente imposte, come anche i comportamenti che mettiamo in atto quando ci sono dei cambiamenti nell'ambiente attorno a noi, nonché l'abilità di sopprimere certi impulsi che andrebbero a violare i principi morali (Harnishfeger, 1995).

Se invece parliamo dell'inibizione cognitiva, ci riferiamo alla nostra abilità di resistere a informazioni interferenti e distrazioni sia esogene, che quindi provengono dall'ambiente esterno, che endogene, ovvero inibire informazioni e contenuti cognitivi o processi che sono stati precedentemente attivati e sopprimere risposte che potrebbero risultare inappropriate o irrilevanti (Wilson & Kipp, 1998). Quando si sopprime una risposta possiamo farlo sia in maniera intenzionale, come quando ad esempio ignoriamo certi

pensieri, sia inconsapevolmente o in modo involontario, come ad esempio succede quando rimuoviamo le informazioni irrilevanti dalla memoria di lavoro mentre stiamo eseguendo un compito (Harnishfeger, 1995).

Per determinati autori (e.g., Rascovsky et al., 2011), l'impulsività è fortemente collegata all'inibizione, in quanto è una delle componenti che caratterizza quei disturbi in cui le persone manifestano un comportamento disinibito. Al contrario, per altri autori (e.g., RoCHAT et al., 2013), la disinibizione fa riferimento a un mancato controllo che si presenta in situazioni sociali o in cui ci sono da seguire determinate norme sociali, ed è una sottodimensione dei comportamenti impulsivi. Storicamente l'impulsività è stata associata a comportamenti in cui è presente una ricerca del rischio, mentre la compulsività a una prevenzione dei rischi, ma sta diventando sempre più riconosciuta l'ipotesi secondo cui entrambi questi comportamenti condividono dei meccanismi neuropsicologici tali per cui i pensieri o le azioni che ne derivano sono caratterizzati da una disfunzione nei processi inibitori (Migliaccio et al., 2020).

Sia l'impulsività che la compulsività hanno in comune un sentimento di “perdita di controllo” (Fineberg et al., 2014); se la prima può essere descritta come la messa in atto di un comportamento non programmato e affrettato, la seconda è definita come una persistente manifestazione di azioni e comportamenti senza uno scopo, ed è solitamente misurata tramite dei compiti che valutano l'inabilità ad instaurare un comportamento di adattamento o dove viene richiesto di spostare l'attenzione tra due stimoli (Ahearn et al., 2012; Fineberg et al., 2014, 2017).

Quindi, come possiamo notare, il concetto di inibizione e dunque anche di comportamento disinibito è direttamente collegato ai disturbi del comportamento, sia che

si presentino durante l'età dello sviluppo o adulta, sia che questi si presentino nella terza e quarta età come conseguenza di un deterioramento cognitivo. Inoltre, l'impatto che un comportamento disinibito ha sia sulla persona affetta che sui familiari e i conoscenti attorno può comportare delle serie ripercussioni soprattutto nella vita di coloro che ne soffrono in prima persona, fino a portarli ad essere ricoverati in un'apposita struttura.

1.2 DIVERSI TIPI DI INIBIZIONE

L'inibizione fa parte delle funzioni esecutive e quando viene messa in atto in determinate situazioni o compiti agisce insieme ad altri processi cognitivi, andando a inibire determinati comportamenti o pensieri che non risultano essere funzionali o appropriati.

Possiamo quindi trovare questo processo in vari domini cognitivi. Andremo ora a vedere i diversi modi in cui l'inibizione può influire sui nostri pensieri e comportamenti.

Andando a studiare il concetto di inibizione prendendo come riferimento la teoria del deficit inibitorio di Hasher e Zacks (1988), possiamo suddividere i processi inibitori in tre categorie in base al tipo di inibizione che mettiamo in atto durante lo svolgimento di un compito. Il primo tipo di inibizione che viene individuato è legato alla capacità di ignorare le distrazioni in modo da eseguire un compito nel modo più efficiente possibile. Stiamo quindi parlando di una funzione che potremmo chiamare di accesso, che ci permette di mantenere l'attenzione focalizzata, impedendo l'accesso alle informazioni irrilevanti, salvaguardando così le nostre risorse per far sì che si resti concentrati solo sulle rappresentazioni mentali e gli stimoli significativi nel portare a termine i nostri obiettivi (e.g., Lustig, Hasher, & Tonev, 2006; May, 1999).

La seconda funzione che possiamo individuare è quella di delezione, grazie alla quale riusciamo a portare a termine un compito più efficientemente inibendo o sopprimendo attivamente le rappresentazioni mentali o le informazioni che non sono più rilevanti, a causa di un cambio nelle regole di esecuzione del compito o dei nostri obiettivi (e.g., Lustig, May, & Hasher, 2001; Radvansky & Copeland, 2006). Questa capacità di delezione risulta utile anche nei compiti di comprensione di un testo e nei compiti di memoria prospettica e retrospettiva (Campbell, Trelle, & Hasher, 2014; Hamm & Hasher, 1992; Scullin, Bugg, McDaniel, & Einstein, 2011).

Infine, la terza funzione che possiamo attribuire ai processi inibitori è quella di restrizione che permette di selezionare la risposta più adeguata sopprimendo la risposta dominante o automatica, sia per quanto riguarda le nostre azioni che i nostri pensieri (e.g., Spieler, Balota, & Faust, 1996; Williams, Ponesse, Schachar, Logan, & Tannock, 1999). Questa funzione può anche essere attivata quando uno stimolo elicitava più di una possibile risposta e dobbiamo fare una selezione per mettere in atto il comportamento più adeguato (e.g., Healey, Campbell, Hasher, & Osher, 2010; Healey, Ngo, & Hasher, 2014; Ikier, Yang, & Hasher, 2008).

1.3 DIVERSI TIPI DI COMPITO PER STUDIARE L'INIBIZIONE

Quando andiamo a studiare i processi di inibizione ci sono vari compiti che possiamo svolgere, per indagare il funzionamento di queste aree. Possiamo anche distinguere aspetti diversi del controllo inibitorio (Hasher et al., 1999), come ad esempio impedire l'accesso a determinate informazioni che non riguardano l'obiettivo che dobbiamo portare a termine, ma che potrebbero essere attivate, oppure frenare l'impulso di mettere

in atto determinati comportamenti che non risulterebbero essere appropriati per il contesto in cui ci troviamo oppure nel sopprimere l'attivarsi di informazioni che non risultano più salienti. Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'importanza centrale della corteccia prefrontale all'interno delle funzioni inibitorie; ad esempio, è stato visto che in seguito a lesioni frontali si ha una tendenza a perseverare nei comportamenti e una maggiore suscettibilità per le informazioni di interferenza durante lo svolgimento di determinati compiti, come ad esempio il Wisconsin Sorting Test, (WCST, Milner, 1964), lo Stroop test (Perret, 1974), il test Go/No-Go (Leimkuhler and Mesulam, 1985), il compito di negative priming (Metzler and Parkin, 2000), o il Hayling test (Burgess and Shallice, 1996). Tuttavia, studi su pazienti con un danneggiamento focale della corteccia prefrontale non hanno mostrato una compromissione significativa nello svolgimento di compiti in cui viene richiesto di mettere in atto un'inibizione (Ahola et al., 1996; Anderson et al., 1991; Andrés, 2001), mentre altri studi ci suggeriscono che anche pazienti con danni cerebrali non legati alla corteccia frontale, mostrino dei processi di interferenza e perseverazione simili a quelli che si possono trovare in pazienti con danni cerebrali alla corteccia frontale (e.g., Mountain and SnowWilliam, 1993). Questo ci fa comprendere la complessità del processo che stiamo studiando e come questo non sia legato al funzionamento di una sola area, ma probabilmente sia il risultato dell'interazione fra varie zone cerebrali, che comunicando fra loro in maniera ottimale, riescono a mettere in atto un controllo inibitorio (Collette et al., 2001).

Andiamo a vedere più nel dettaglio i vari test e questionari che possono essere usati per indagare le abilità di inibizione cognitiva e comportamentale. Nella tabella sottostante (tabella 1) vediamo quali sono i vari test che possiamo usare per misurare l'inibizione

cognitiva e qual è il parametro che viene individuato per meglio andare a misurare la disinibizione (Braaten et al., 2006).

Tabella 1: Test usati per la valutazione dei processi inibitori.

<u>Tipo d'inibizione</u>	<u>Test/Scale</u>	<u>Misure di disinibizione</u>
Cognitiva	Stroop	Errori, RT
	Test di Hayling	Errori, RT
	Trail Making Test (TMT)	Errori, RT
	WCST	Errori di perseverazione
	Go/No-Go	Errori, RT
	Stop Signal	RT

1.3.1 TEST CHE MISURANO L'INIBIZIONE COGNITIVA

All'interno della pratica neuropsicologica ci sono vari test che vengono usati regolarmente per misurare l'inibizione cognitiva, come ad esempio lo Stroop, il test di Hayling, il Trail Making test e il Wisconsin card sorting test sono alcuni dei più comunemente usati (O'Callaghan, Hodges, & Hornberger, 2013; Rabin et al., 2005).

Lo Stroop Colour Word Interference test (Stroop, 1935) è un test psicologico ampiamente utilizzato per valutare le capacità di concentrazione, la flessibilità cognitiva e l'inibizione delle risposte automatiche. Il test è articolato in tre compiti: il primo consiste nella lettura di parole in cui lo stimolo che viene presentato al soggetto può essere una delle seguenti tre parole: ROSSO, VERDE o BLU, scritte con inchiostro nero, durante il quale il partecipante deve leggere la parola il più velocemente possibile. Il secondo compito è quello di denominazione di colore, in cui viene presentato un cerchietto colorato i cui colori possono essere rosso, verde o blu e il compito del soggetto è quello di nominare il colore del cerchietto il più velocemente possibile senza commettere errori. Il terzo compito è la prova di interferenza in cui vengono ripresentati gli stimoli del primo compito con una differenza, ovvero che l'inchiostro con cui sono scritte le parole non è più nero, ma di colore diverso dal nome del colore indicato dalla parola, in tutte le combinazioni possibili e proposte in ordine casuale. In questa prova al soggetto viene chiesto di indicare il colore dell'inchiostro con cui è scritta la parola.

In ciascuna prova si registra il tempo di esecuzione (T1, T2, T3) e gli eventuali errori commessi andando così a calcolare gli effetti di interferenza. Si possono misurare due fenomeni di interferenza: il primo chiamato effetto del tempo, in cui si va a misurare la differenza di tempo impiegata tra la terza prova e la media del tempo impiegato per svolgere i due compiti precedenti. Inoltre, possiamo misurare l'effetto errori, ovvero la differenza tra il numero di errori commessi nella terza prova e la media del tempo impiegato nei due compiti precedenti (Collette et al., 2007).

Un secondo test che possiamo usare per misurare i processi di inibizione è il Hayling Sentence Completion Task (HSCT) (Burgess & Shallice, 1996; O'Callaghan, Hodges, &

Hornberger, 2013), usato per misurare l'avvio e l'inibizione della risposta in un compito in cui si richiede di completare una frase. Questo test consiste nel completamento di 30 frasi in modo automatico ed alternativo, divise in due sessioni. La prima parte (parte A) è composta da 15 frasi in cui viene chiesto ai partecipanti di completare la frase con la prima parola che viene in mente in maniera automatica che sia di senso compiuto; ad esempio «Dopo colazione, con spazzolino e dentifricio si lavano i ... » in questo caso la risposta corretta sarebbe *denti*. Nella seconda parte del test invece (parte B), viene chiesto nuovamente ai partecipanti di completare la frase però con una parola inappropriata, quindi che non sia correlata alla frase letta ed alternativa alla semantica, richiedendo quindi un'inibizione della risposta automatica; ad esempio «Se si va in campeggio bisogna sempre montare la ... », « tenda » è considerata una risposta errata, mentre « montagna » una risposta corretta. Vengono registrati quindi i tempi di risposta sia durante la parte A (initiation time), che per la parte B (initiation + inhibition time), per registrare sia l'indice di errore, sia per avere un punteggio relativo all'inibizione cognitiva (Burgess & Shallice, 1996; Santillo et al., 2016; Matias-Guiu et al., 2018).

Entrambi questi test richiedono da parte dei partecipanti una soppressione della risposta verbale automatica e la capacità di ignorare, o resistere, lo stimolo distraente.

Un altro test che viene usato, anche se più di rado, per misurare l'inibizione cognitiva, è il Trail Making Test (TMT; 1944). Durante la prima parte (parte A) del compito viene chiesto ai partecipanti di collegare i numeri da 1 a 25 in ordine crescente, mentre nella seconda parte (parte B) viene chiesto loro di svolgere due compiti in maniera alternata: il primo richiede sempre di unire i numeri da 1 a 25 in ordine crescente, mentre il secondo di unire le lettere in ordine alfabetico (1-A-2-B-3-C ...). Durante quindi la parte B viene

richiesto un controllo inibitorio quando si passa da una serie all'altra (Amieva et al., 2009), mettendo in luce quindi delle difficoltà nell'inibizione cognitiva laddove i partecipanti commettano errori o hanno un tempo di esecuzione del compito maggiore. In uno studio infatti è stato visto come i pazienti con AD, rispetto ai soggetti sani, commettevano maggiori errori, soprattutto errori di perseverazione, dovuti da una compromissione nella flessibilità e inibizione (Amieva et al., 1998b).

Il Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Berg, 1948) è particolarmente usato nell'ambito clinico per misurare la memoria di lavoro, le abilità di pianificazione e più nello specifico l'abilità di cambiar compito (Coulacoglou & Saklofske, 2017). In questo caso viene chiesto ai partecipanti di organizzare le carte una alla volta in base alle loro caratteristiche (come ad esempio il colore, la forma o il numero), senza dover rispettare però alcuna regola mentre svolgono il compito. Lo sperimentatore ha il compito di scegliere un criterio per classificare le carte (ad esempio in base al colore, alla forma o al numero), senza comunicarlo ai partecipanti e dando loro solo dei feedback ("giusto" o "sbagliato") dopo ogni assegnazione della carta. Regolarmente viene cambiato il criterio di classificazione senza comunicarlo ai partecipanti che devono accorgersene in base al feedback che ricevono, dovendo quindi cambiare il modo in cui organizzano le carte seguendo la nuova regola (Silva-Filho et al., 2007). Dunque il WCST misura l'abilità dei partecipanti di cambiare il principio con cui organizzano le carte in base alla regola, andando a vedere il numero di errori di perseverazione commessi per misurare la disinibizione e verificare quanto il soggetto sia in grado di inibire una risposta di routine. Un ulteriore modo per studiare i processi e i deficit di inibizione è quello di studiarne l'aspetto motorio, tramite test che valutano l'inibizione motoria della risposta. Il Go/No-

Go e lo Stop Signal Task sono stati sviluppati per misurare la risposta motoria ai processi di inibizione e così facendo andando anche a valutare i processi sottostanti, necessari a inibire una determinata azione (O'Callaghan, Hodges, & Hornberger, 2013).

Le prove svolte durante il Go/No-Go task (Donders, 1969) valutano la velocità di elaborazione durante le prove “go”, e la risposta di inibizione durante le prove “no-go”. In questo compito ci sono vari stimoli target chiamati anche go trials, che vengono presentati insieme a un non-target o no-go trial durante il quale bisogna inibire l'impulso motorio a rispondere. Gli stimoli che vengono presentati durante le varie prove possono essere dei target visivi che vengono presentati su uno schermo, o delle azioni motorie eseguite dallo sperimentatore. Ai partecipanti viene chiesto di rispondere accuratamente e nel minor tempo possibile durante le prove go (premendo un bottone o eseguendo un movimento) e di inibire il comportamento durante le prove no-go (Coulacoglou & Saklofske, 2017). Durante le prove per misurare il grado di disinibizione vengono registrati sia i tempi di reazione che il numero di errori commessi, risultando utili anche nel riuscire a discriminare tra soggetti con una neurodegenerazione e i controlli sani (Castiglioni et al., 2006).

Lo Stop Signal Task, sviluppato da Logan and Cowan (1984), è una variazione del Go/No-Go task ed è largamente usato per valutare l'inibizione di una risposta dominante. Ai partecipanti viene chiesto di rispondere il più velocemente possibile a uno stimolo predeterminato “go trial”, durante alcune prove però lo stimolo go è seguito da uno stop signal, ovvero uno stimolo di stop (ad esempio uditivo) dopo un lasso di tempo variabile chiamato Stop Signal Delay (SSD), in cui viene chiesto ai partecipanti di inibire la risposta che hanno già messo in atto. Durante queste prove si va a misurare sia la velocità

che l'accuratezza delle prove go, sia il tempo di reazione allo stop signal (SSRT – Stop Signal Reaction Time), ovvero la quantità di tempo richiesta per inibire la risposta (Friedman & Miyake, 2004; McMorris, 2015). Durante l'uso di questo compito, Amieva e collaboratori hanno visto che i pazienti con AD hanno una maggiore difficoltà nell'eseguire il Stop Signal Task, rispetto al Go/No-Go task (Amieva et al., 2002).

1.4 CORRELATI NEURALI DEI PROCESSI INIBITORI

La corteccia prefrontale è il centro delle funzioni esecutive, nonché il punto di partenza quando vogliamo studiare le diverse funzioni cognitive. Il problema però sorge dal momento che non conosciamo esattamente la natura di questi processi, non essendoci ancora una teoria per l'inibizione che trova tutti d'accordo su come questa funzioni, e dove questa risiede nel nostro cervello (e.g. Hornberger and Bertoux, 2015).

Luria (1966), parlando dei lobi frontali, propose che la loro funzione è quella di programmare e regolare il comportamento in base agli attuali scopi, portando alla conclusione secondo cui i pazienti con lesioni in quelle aree hanno maggiori difficoltà nel seguire le istruzioni di compiti, pur comprendendone il significato. Il comportamento che mettiamo in atto guidato dai processi inibitori fa quindi affidamento sull'integrità del funzionamento dei lobi frontali, portando a una sua compromissione in soggetti e animali con lesioni frontali (Brutkowski and Mempel, 1961).

In generale, il controllo esecutivo che mettiamo in atto si pensa sia sotto il controllo in primis della corteccia prefrontale (PFC) che guida poi le strutture seguendo una gerarchia (Brooks, 1986). In base poi al compito che dobbiamo eseguire avremo il coinvolgimento

di diverse altre aree cerebrali coinvolte in processi secondari, come ad esempio l'attenzione sostenuta, l'individuazione di un conflitto e la rappresentazione online delle regole da seguire durante l'esecuzione di un compito. Le zone corticali che sono maggiormente coinvolte nei compiti in cui è presente una componente inibitoria, secondo gli studi fatti tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI) e gli studi su soggetti con lesioni, sono la pre-SMA e la SMA (Mostofsky et al., 2003), la corteccia premotoria (Picton et al., 2006), la corteccia parietale (Menon et al., 2001; Rubia et al., 2001) la corteccia prefrontale ventrolaterale (vlPFC) e l'insula (Boehler et al., 2010; Swick et al., 2008).

L'attivazione della corteccia frontale inferiore destra (IFC) e l'insula è stata ripetutamente associata alla risposta inibitoria (Garavan et al., 2006; Kelly et al., 2004; Konishi et al., 1998), anche se in alcuni studi si è anche notata un'attivazione bilaterale (e.g., Cai and Leung, 2011; Menon et al., 2001; Watanabe et al., 2002). Tuttavia la corteccia insulare potrebbe essere coinvolta nella risoluzione di interferenze quando vengono attivate contemporaneamente due o più risposte contrastanti (Bunge et al., 2002; Wager et al., 2005) o, più in generale, nel mantenere dei livelli elevati di motivazione e un controllo top-down durante l'esecuzione di compiti (Dosenbach et al., 2008). Bisogna comunque tenere a mente che l'attivazione delle zone parietali potrebbe essere correlata al processo di attenzione visuo-spaziale richiesto per l'esecuzione del compito (Rubia et al., 2001), considerando che quest'area cerebrale è coinvolta nell'integrazione senso-motoria (Grafton et al., 1992), mentre l'area pre-motoria sappiamo essere coinvolta nel controllo dei movimenti indipendentemente da M1 (Gerschlagler et al., 2001; Rizzo et al., 2004).

Di conseguenza, sono stati osservati dei deficit nella risposta inibitoria in seguito a una momentanea inibizione della pre-SMA (Chen et al., 2009) unita a un danno della zona prefrontale mediale del cervello (Floden and Stuss, 2006). Tuttavia, la SMA è coinvolta anche nei processi di avvio e selezione della risposta motoria, come anche di inibizione della risposta, mentre altre forme di interruzione (stopping) della risposta più esecutive sono a carico di altre strutture cerebrali (Rubia et al., 2001). Pazienti che invece mostravano lesioni anche ad altre aree cerebrali deputate all'esecuzione di movimenti, come ad esempio la corteccia premotoria, oltre alla SMA, e alla corteccia cingolata anteriore (ACC) presentavano tempi di reazione maggiori e un maggior numero di omissioni allo stimolo "go" nel compito Go/No-Go (Fellows and Farah, 2005; Picton et al., 2006; Stuss et al., 2002), portando alla conclusione che queste aree non hanno un ruolo caratteristico per i processi inibitori, ma più generale nel controllo e nella selezione della risposta motoria (e.g., Ball et al., 1999; Humberstone et al., 1997; Mostofsky and Simmonds, 2008).

Parlando sempre del compito Go/No-Go, sono stati fatti vari studi in cui una compromissione nell'esecuzione del task è stata associata alla presenza di deficit nelle zone mediali della corteccia prefrontale (e.g., Drewe, 1975b; Godefroy and Rousseaux, 1996; Leimkuhler and Mesulam, 1985). Questi risultati sono stati confermati grazie all'uso di risonanza magnetica funzionale e PET in cui si è visto anche un coinvolgimento della ACC nella risposta inibitoria (Casey et al., 1997; Garavan et al., 1999; Kawashima et al., 1996; Rubia et al., 2001).

Per quanto riguarda la corteccia cingolata anteriore, una delle funzioni che la coinvolgono è quella di contribuire al controllo motorio facilitando le risposte appropriate e inibendo

quelle inopportune, soprattutto in un ambiente imprevedibile o mutevole (Paus et al., 1993). Quest'area appartiene anche al sistema limbico di cui è una delle principali strutture, e come abbiamo detto ha sia un controllo sull'output motorio che il compito di mettere in atto comportamenti appresi in modo da eseguire compiti nella maniera più appropriata ed efficace (Devinsky et al., 1995; Vogt et al., 1992). La ACC proietta direttamente a varie aree: al midollo spinale, a diversi nuclei dei gangli della base e a diverse aree motorie, oltre che a ricevere proiezioni da quest'ultime (Dum and Strick, 1991; Kunishio and Haber, 1994; Devinsky et al., 1995), motivo per cui quest'area è essenziale nel trovare la risposta più adeguata quando abbiamo degli obiettivi definiti.

Pur essendo coinvolta nei processi inibitori, il principale ruolo che svolge la ACC quando si ha un normale funzionamento di questa struttura è quello di individuare gli errori, monitorare le informazioni contrastanti e la distribuzione delle risorse attentive nel modo più efficiente (Botvinick et al., 2001; Braver et al., 2001; Carter et al., 2000; Kiehl et al., 2000; Menon et al., 2001; Paus, 2001; Ridderinkhof et al., 2004; Rubia et al., 2003; Rushworth et al., 2004). I principali modelli computazionali del controllo cognitivo propongono che l'ACC abbia il ruolo di segnalare ad altre aree cerebrali la presenza di un conflitto, nonché la necessità di maggior controllo esecutivo nelle risposte comportamentali (Brown and Braver, 2005); altri modelli, invece, enfatizzano il suo ruolo nella selezione di azioni secondo i principi delle teorie sull'apprendimento per rinforzo (Holroyd and Coles, 2002).

Simile al Go/No-Go è lo Stop Signal task, in quanto entrambi i test misurano la risposta inibitoria durante l'esecuzione di compiti in cui lo stimolo dominante o più frequente richiede una risposta motoria da parte del partecipante all'interno di una determinata

finestra temporale, portando così all'instaurarsi di una risposta prepotente; lo stimolo meno frequente, lo stop signal, necessita invece di un'inibizione motoria da parte del partecipante, il quale non deve rispondere allo stimolo presentato. Andando a confrontare i diversi blocchi, possiamo notare che in quelli chiamati "go" è presente un maggior numero di risposte motorie, mentre nei blocchi "misti" troviamo un maggior impegno di risorse cognitive, necessarie a monitorare gli stimoli e un maggior effetto oddball che coinvolge i processi attentivi. Durante l'esecuzione di questo compito in soggetti sani sono state individuate varie aree cerebrali con una maggiore attivazione nei blocchi misti, rispetto ai soli blocchi go; tra queste troviamo la corteccia prefrontale, la corteccia cingolata e i gangli della base (Menon et al., 2001; Rubia et al., 2001).

Inoltre, andando a paragonare i trial in cui è stato attuato un comportamento inibitorio con quelli in cui questo è venuto a mancare pur essendo necessario, si è trovato un coinvolgimento anche della corteccia frontale inferiore destra e delle regioni frontali mediali, coinvolte nell'individuazione di errori e monitoraggio di conflitti (Braver et al., 2001; Menon et al., 2001; Rubia et al., 2003, 2005; Rushworth et al., 2004). Le cortecce superiori e precentrali, invece, mostrano una maggiore attivazione in seguito alla messa in atto del comportamento inibitorio, suggerendo il coinvolgimento diretto di queste strutture nella mediazione della risposta inibitoria dato che l'attivazione di queste aree risultava essere correlata ai tempi di risposta dello stimolo stop-signal (SSRT). Queste regioni frontali mediali sono state riconosciute come appartenenti alle aree motorie supplementari (pre-SMA) e alle regioni frontali laterali.

Oltre a queste aree è stata individuata anche la ACC che è risultata maggiormente attiva in seguito a tempi di risposta (RT) minori, a suggerire un coinvolgimento nella messa in

atto di una risposta inibitoria. A differenza delle regioni motorie citate precedentemente coinvolte nell'esecuzione della risposta motoria, la ACC media un controllo inibitorio ad un livello cognitivo superiore (Li et al., 2006).

Un altro compito che possiamo usare nello studio di queste funzioni è lo Stroop task, andando a studiare l'attivazione dei substrati neuronali dei processi di inibizione tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI) in soggetti sani. Molti degli studi che possiamo trovare in questo dominio usano delle varianti diverse dello Stroop task, mostrando una maggiore attività corticale durante la condizione di interferenza (ovvero quando la parola e l'inchiostro con cui è scritta sono diversi) nel giro cingolato anteriore e nelle regioni orbito-frontali di destra (Bench et al., 1993; Larrue et al., 1994; Pardo et al., 1990). Inoltre, è stato trovato un aumento di attività neurale nelle regioni frontali inferiori di sinistra (George et al., 1994; Taylor et al., 1997) e nelle aree parietali e temporali (e.g., Taylor et al., 1997).

La varietà e l'eterogeneità delle aree cerebrali coinvolte nei processi di inibizione mostra la complessità e la difficoltà che porta con sé lo studio delle funzioni esecutive, soprattutto quando parliamo dei processi inibitori. Questo perché la risposta inibitoria si presenta sempre in associazione ad altri processi cognitivi, come ad esempio l'attenzione selettiva; perciò, quando andiamo a somministrare un compito, dobbiamo sempre aver ben presente quali altre aree vengono coinvolte che non sono strettamente collegate ai processi di inibizione. Un altro limite che ci porta ad avere difficoltà quando indaghiamo i correlati neurali dei processi inibitori è la presenza di vari tipi di inibizione, nonché l'attivazione di varie aree cerebrali coinvolte in questi processi, non essendoci teorie o studi nella

letteratura che dimostrano la presenza di un centro nel cervello deputato unicamente al controllo inibitorio.

CAPITOLO 2

COME CAMBIANO I PROCESSI INIBITORI NELL'INVECCHIAMENTO

SANO

Hasher e Zacks (1988) contribuirono con la loro teoria dell'inibizione nell'invecchiamento cognitivo a spiegare come cambiano i processi cognitivi con l'avanzare dell'età.

Secondo questa teoria, con l'invecchiamento si va incontro a una maggiore difficoltà nello svolgere determinati compiti, andando a prendere in esame soprattutto le difficoltà cognitive riscontrate nello svolgere compiti che richiedono la messa in atto di un processo inibitorio necessario per ignorare le risposte non pertinenti all'esecuzione del compito, così da potersi concentrare sulle informazioni utili al suo svolgimento e nel selezionare le rappresentazioni più appropriate ed efficaci. Qualora i meccanismi inibitori risultassero inadeguati, questi causerebbero una saturazione della memoria di lavoro mantenendo attive anche informazioni non pertinenti, compromettendo così lo spazio disponibile non più deputato a mantenere temporaneamente attive le rappresentazioni pertinenti (De Beni & Borella, 2012).

Questa ipotesi porta con sé l'idea che vi sia una sorta di saturazione nelle capacità di elaborazione a causa della presenza di troppe informazioni che la persona anziana non riesce ad organizzare a causa di una minore efficacia nei processi di inibizione rispetto invece ai soggetti più giovani, differenziandosi così da altre ipotesi come, ad esempio, quella della velocità di elaborazione delle informazioni: la velocità con cui si elaborano le informazioni durante lo sviluppo e nell'invecchiamento non è legata a un cambiamento nelle competenze per svolgere specifici compiti. Le modificazioni legate alla velocità di

elaborazione nel corso della vita si rappresentano con una funzione a U: durante l'infanzia il tempo richiesto per elaborare gli stimoli è maggiore, ma con lo sviluppo il tempo necessario per elaborare le informazioni diminuisce seguendo poi una fase in cui si stabilizza durante la gioventù e la prima età adulta, andando poi incontro ad un graduale declino durante l'età adulta matura che prosegue fino all'invecchiamento (Cerella e Hale, 1994).

Nel loro articolo più influente, Hasher e Zacks (1988) hanno proposto che con l'avanzare dell'età si vada incontro ad una compromissione dei processi inibitori che comporta una maggiore difficoltà, durante l'esecuzione di un compito, a inibire le risposte dominanti o le informazioni distraenti in persone anziane rispetto ai giovani adulti. Hasher e Zacks hanno proposto come questa difficoltà nei processi di inibizione possa spiegare anche altri ostacoli cui si può andare incontro durante l'esecuzione di altri compiti che coinvolgono le funzioni cognitive, come ad esempio i compiti di memoria di lavoro, di memoria episodica, di ricerca visiva, di rotazione mentale e di abilità spaziale (Kausler, 1991; Salthouse, 2016).

Durante gli ultimi decenni un numero considerevole di studi ha testato l'ipotesi secondo cui possiamo trovare una compromissione delle funzioni cognitive in soggetti adulti. Tipicamente, in questi studi viene fatto eseguire un compito che misuri i processi inibitori a due gruppi differenziati per età: uno è composto da giovani adulti, l'altro da anziani. Fino ad ora sono stati trovati dei risultati contrastanti: con alcuni studi è stata trovata un'associazione tra i deficit nelle funzioni inibitorie e l'aumento dell'età dei partecipanti (e.g., Andrés, Guerrini, Phillips, & Perfect, 2008; Kramer, Humphrey, Larish, Logan, & Strayer, 1994), con altri no (e.g., Salthouse, 2010; Sebastian et al., 2013). Ulteriormente,

sono stati svolti anche alcuni studi in cui è emerso che il gruppo di anziani aveva delle prestazioni migliori rispetto ai giovani adulti nelle misure d'inibizione (Fernandez-Duque & Black, 2006).

Queste differenze riscontrate in letteratura potrebbero essere il risultato di più fattori. Prima di tutto, potrebbe essere che in alcuni studi in cui non si trova un deficit nelle funzioni inibitorie venga preso in esame un campione di anziani con una riserva cognitiva maggiore rispetto ai casi in cui questi deficit sono presenti (Kramer et al., 1994); vengono usati anche compiti diversi per misurare l'inibizione e quando viene somministrato lo stesso compito la consegna o il task può variare tra uno studio e l'altro (e.g., Ludwig, Borella, Tettamanti, & de Ribaupierre, 2010). Inoltre, dato che con l'avanzare dell'età si va in contro ad un rallentamento nella velocità di elaborazione (Salthouse & Babcock, 1991), molti studi hanno preso in esame questo aspetto correggendo i punteggi tra i giovani adulti e gli anziani, usando però anche qui metodi diversi nella correzione. Andando a sommare questi diversi fattori, troviamo una possibile spiegazione alle differenze che vengono riscontrate nei vari studi che indagano un potenziale decadimento delle funzioni inibitorie con l'aumento dell'età (Rey-Mermet et al., 2018).

2.1 CAMBIAMENTI NEURALI NELL'INVECCHIAMENTO SANO

L'interesse nello studio degli aspetti strutturali e metabolici durante l'invecchiamento sano deriva dalla necessità di comprendere meglio i motivi per cui si va incontro a un declino nelle prestazioni cognitive con l'avanzare dell'età. Questi cambiamenti si trovano in vari ambiti, tra cui la velocità di elaborazione delle informazioni, le funzioni cognitive e la memoria episodica, e potrebbero essere conseguenza delle trasformazioni strutturali

e neurali che si presentano con l'avanzare dell'età. Grazie all'uso di tecniche come la risonanza magnetica possiamo andare a quantificare il volume e lo spessore delle diverse strutture cerebrali, paragonando il cervello di soggetti anziani a quello di giovani adulti, oppure svolgendo studi longitudinali dove vengono seguiti gli stessi soggetti nel corso degli anni, così da poter raggiungere una maggiore conoscenza delle basi neurobiologiche relative ai cambiamenti cognitivi che si verificano con l'avanzare dell'età e come questi cambiamenti possano poi portare a delle modificazioni nelle funzioni cognitive. Una volta compresi questi cambiamenti si può poi andare ad indagare come mai alcuni anziani sani vanno incontro ad un declino cognitivo più marcato di altri, così da poter approfondire anche i modi in cui possiamo rallentare questo processo (Fjell & Walhovd, 2010). Un altro motivo di largo interesse che porta la letteratura a indagare i cambiamenti strutturali che normalmente avvengono durante un invecchiamento sano è la necessità di comprendere come cambia il cervello in una situazione non patologica così da aiutarci nell'identificare le malattie neurodegenerative quali l'Alzheimer (Fjell & Walhovd, 2010).

2.1.1 Aspetti strutturali

Gli studi volumetrici sono concordi nel dimostrare che i maggiori effetti che si possono riscontrare nell'invecchiamento sulla materia grigia si trovano nella corteccia prefrontale dorsale, orbitale e precentrale, insieme al lobo superiore della corteccia parietale (Raz, 2000). Ad esempio, il volume del lobo frontale diminuisce più dell'1% ogni due anni. A eccezione dell'ippocampo il cui volume tende a declinare al ritmo del 3% per ogni decade d'età e del 9% negli individui più anziani, il lobo temporale non presenta nessun segno di

riduzione durante l'invecchiamento normale. Le aree primarie, e così pure le regioni posteriori, non mostrano invece nessuna diminuzione di volume. Infatti, l'ampiezza degli effetti dell'età sul cervello prende la forma di un gradiente anteroposteriore, con una diminuzione più importante del volume della materia grigia nelle aree anteriori del cervello rispetto a quelle posteriori.

Un gradiente anteroposteriore si può trovare anche per la materia bianca, con una diminuzione di volume nelle regioni frontali e nella parte superiore del lobo parietale (Raz et al., 2005).

Per quanto riguarda i processi inibitori, è stato visto che nello svolgere compiti come lo stop signal task (SST) si riscontra una correlazione positiva tra le misure usate per valutare l'inibizione durante i compiti somministrati ai partecipanti e l'età, suggerendo una diminuzione nell'efficacia delle capacità di risposta inibitorie. Grazie alle tecniche di morfometria basata sui voxel in cui si vanno a misurare i parametri quantitativi come l'analisi dello spessore corticale del tessuto cerebrale in seguito alla sua acquisizione con fMRI, si è notata una riduzione della materia grigia in soggetti anziani di determinate aree come la corteccia prefrontale laterale e mediale, la ACC, l'insula, lo striato e la corteccia parietale (Hu et al., 2018).

Andando a confrontare i successi ottenuti allo stimolo stop con i successi ottenuti allo stimolo go, si è notata una correlazione negativa tra l'età dei partecipanti e l'attivazione di determinate aree cerebrali coinvolte nei processi di risposta inibitoria, come il giro frontale inferiore destro, l'insula anteriore, la corteccia prefrontale mediale, le aree motorie supplementari e il lobo parietale inferiore (Hu et al., 2018).

2.1.2 Aspetti neurochimici

A livello neurochimico sono di particolare interesse gli studi condotti tramite tecniche scintigrafiche. Si tratta di procedure in cui vengono sfruttate le radiazioni emesse da un radiofarmaco specifico, o traccianti radioattivi, i quali, dopo esser stati iniettati, interagiscono con un particolare tessuto biologico e, grazie alle loro proprietà radioattive, si riesce a monitorare come si diffondono e l'attività delle varie regioni coinvolte; così facendo, riusciamo a ricavare immagini relative all'anatomia e alla funzionalità delle strutture cerebrali. Una di queste tecniche che viene spesso usata è la tomografia a emissione di positroni (PET) in cui vengono somministrate sostanze chimiche a base di isotopi radioattivi per vedere cosa succede nella sintesi, nella produzione e nella ricaptazione di vari neurotrasmettitori, e come cambiano questi meccanismi con l'avanzare dell'età, nonché gli effetti che si possono riscontrare a livello cerebrale nella plasticità e nell'eccitabilità neuronale (Ceccarini et al., 2020).

A partire dai 40-50 anni si osserva una perdita del 50% di glutammato, il più importante neurotrasmettitore di tipo eccitatorio nel cervello, nelle regioni ippocampali e nel lobo frontale rispetto all'età adulta (20-30 anni). Anche il neurotrasmettitore inibitorio GABA, che gioca un ruolo chiave nell'eccitabilità neuronale, diventa disfunzionale in questo range di età (Xu et al., 2020).

2.2 I CAMBIAMENTI FUNZIONALI NELL'INVECCHIAMENTO SANO

Avendo visto i cambiamenti che si verificano a livello neurale nell'invecchiamento sano, andiamo ora a capire a livello funzionale cosa succede per quanto riguarda l'attivazione

cerebrale quando l'individuo è impegnato in un compito cognitivo tramite le tecniche di visualizzazione cerebrale, come la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Grazie agli studi di attivazione, condotti utilizzando compiti nei quali la prestazione solitamente declina con l'età, può essere stabilito un rapporto più diretto fra attività cerebrale regionale e prestazione comportamentale (Sala-Llonch et al., 2015).

In uno studio di Sebastian et al. (2013) si è andato ad indagare come cambia l'attivazione cerebrale quando viene chiesto a soggetti che rientrano nelle categorie di giovani adulti e di anziani di eseguire compiti di inibizione diversi, quali il go/no-go e lo stop signal task, usando compiti qualitativamente diversi fra loro soprattutto per quanto riguarda la complessità nella risposta che viene richiesta ai partecipanti. Questo perché il go/no-go richiede una risposta tramite l'uso di una sola mano, a differenza invece dello SST che richiede invece l'uso di entrambi le mani, avendo due alternative di risposta. Queste differenze contribuiscono quantitativamente sul carico cognitivo richiesto ai soggetti per quanto riguarda l'inibizione della risposta, in quanto per il go/no-go viene richiesta una singola risposta risultando più semplice come compito, a differenza invece di compiti in cui viene chiesto di scegliere tra due o più alternative di risposta come ad esempio nel SST, dove per altro viene richiesto anche di interrompere e inibire un'azione che è già stata messa in moto richiedendo quindi un maggior controllo inibitorio (Kang et al., 2022).

I risultati di questo studio hanno mostrato per i due compiti una differenza nell'attivazione di determinate aree in base all'età dei gruppi. Nel compito go/no-go per il gruppo di soggetti anziani si è trovato un aumento di attività in alcune aree deputate ai processi di inibizione quali il giro frontale inferiore (IFG), il giro mediale frontale destro (MFG), le

aree motorie pre-supplementari (pre-SMA) e i gangli della base, con l'aggiunta inoltre di aree parietali che normalmente non si attivano nei compiti di inibizione cognitiva. Nello SST, invece, si è riscontrata una diminuzione nell'attivazione delle aree cerebrali deputate al controllo inibitorio all'aumentare dell'età dei partecipanti. Questi cambiamenti possono essere spiegati tramite il modello CRUNCH per cui in soggetti adulti anziani vengono reclutate un maggior numero di aree cerebrali rispetto ai giovani adulti; quando il carico cognitivo supera il meccanismo di compensazione che può essere messo in atto dai soggetti, si riscontra un calo nella performance come anche dell'attivazione cerebrale (Kang et al., 2022).

2.3 I CAMBIAMENTI COGNITIVI NELL'INVECCHIAMENTO SANO

Andando ad indagare le prestazioni cognitive dei processi inibitori dobbiamo ricordarci che non possiamo pensare all'inibizione come fosse un costrutto globale, in quanto all'interno della letteratura troviamo vari studi che fanno distinzioni di diverse sottocategorie, ipotizzando che non tutte vengono influenzate in egual misura dall'invecchiamento (Connelly & Hasher, 1993; Kramer, Humphrey, Larish, Logan & Strayer, 1994). Se andiamo ad approfondire i processi che dobbiamo implementare per svolgere diversi compiti neuropsicologici, emerge che meccanismi inibitori che vengono presi in considerazione richiedono ragionamenti e risposte diverse; ad esempio, nel WCST viene chiesto di inibire una regola precedentemente implementata a favore di una nuova, mentre nel test di Hayling e nello Stroop si richiede l'abilità da parte dei soggetti di inibire una risposta verbale dominante. L'inibizione di risposte motorie, invece, si presenta quando un'azione che normalmente viene implementata deve essere invece

inibita momentaneamente perché non risulta appropriata o non è richiesta nell'esecuzione del compito. Quindi anche i compiti in cui viene richiesta l'inibizione di una risposta dominante potrebbero risultare simili fra loro, ma i meccanismi di inibizione sottostanti potrebbero differire da un compito verbale a uno motorio (Potter & Grealy, 2008).

Andando ad indagare i risultati dei compiti di inibizione motoria si è visto che i giovani adulti riescono a inibire la risposta motoria dominante (Williams Ponesse, Schachar, Logan & Tannock, 1999) richiedendo 200 ms per elaborare lo stimolo di stop qualunque sia il compito richiesto (Logan & Cowan, 1984), suggerendo l'esistenza di un meccanismo globale e generale quando viene richiesta l'abilità di inibire diversi tipi di risposta dominante. Gli adulti anziani, invece, risultano essere più lenti dei giovani adulti durante i trial di stop quando viene chiesto di inibire la risposta motoria (Kramer et al., 1994).

In studi in cui viene chiesto ai partecipanti di eseguire il test di Hayling, ovvero di completare delle frasi aggiungendo un'ultima parola che non rispetti la sintassi dovendo quindi inibire la risposta verbale dominante, si è visto che gli anziani adulti commettono un maggior numero di errori d'inibizione richiedendo anche un tempo di risposta più lungo per dire la parola incongruente rispetto ai giovani adulti (Andrés, 2001; Burgess & Shallice, 1996).

È stato visto che anche durante lo Stroop test, in cui viene chiesto di inibire la risposta dominante, ovvero di leggere la parola, dovendo invece identificare l'inchiostro con cui è scritta, i partecipanti anziani richiedono più tempo per dare la risposta corretta rispetto ai giovani adulti quando l'inchiostro e la parola sono incongruenti (Uchiyama, 1994;

Cohn, Dustman & Bradford, 1984; Dulaney & Rogers, 1994), e nello specifico si riscontra l'emergere di questa difficoltà a partire dai sessant'anni (Comalli et al., 1962).

Nel loro studio, Potter & Grealy (2008) sono andate ad indagare l'abilità di inibire una risposta motoria dominante durante l'esecuzione ininterrotta di una serie di azioni compiute dallo sperimentatore, prendono in considerazione anche come la richiesta di inibire una risposta motoria possa poi andare ad influenzare la corretta esecuzione dell'azione e richiedendo quindi ai partecipanti non solo di inibire la risposta manuale nel compito go/no-go, ma di eseguire un movimento diverso durante gli stimoli no-go dello sperimentatore, andando così ad esaminare non solo la presenza di una risposta motoria inappropriata, ma anche la sua intensità. Nel loro studio è stato visto che i soggetti adulti anziani eseguivano un maggior numero di errori d'inibizione rispetto ai giovani adulti; inoltre, anche quando la risposta motoria veniva inibita correttamente, si presentavano altri errori motori durante l'esecuzione del compito e questi si verificavano più frequentemente rispetto agli errori d'inibizione sia per gli adulti giovani che anziani. Questo dato risulta interessante perché ci suggerisce che anche durante l'esecuzione di attività giornaliere la capacità di inibire una risposta motoria inappropriata non assicura la messa in atto del comportamento corretto durante compiti che risultano essere cognitivamente esigenti.

Questi risultati suggeriscono anche come i processi di inibizione e di controllo motorio utilizzano le stesse risorse: in quelle richieste durante l'esecuzione di un compito dual task in cui bisogna sia eseguire una risposta motoria che rispondere alle richieste cognitive del compito si riscontrano maggiori difficoltà con l'avanzare dell'età, in quanto il compito motorio richiede un maggior controllo esecutivo e quindi l'impiego di più risorse

cognitive (Brown & Woollacott, 1998; Brown et al., 1999). In accordo con le teorie emergenti sui processi cognitivi nell'invecchiamento – *emerging processing network theories of cognitive aging* (Andrés, 2001; Greenwood, 2000; Rubin, 1999) – un aumento negli errori di inibizione potrebbe essere il risultato di un deterioramento di processi neurali più globali e non unicamente dei processi inibitori.

2.4 COME COMPENSA LE PERDITE FISILOGICHE IL CERVELLO DELL'ANZIANO?

Come possiamo stabilire se gli aumenti di attività degli anziani rispetto ai giovani adulti siano associati ad un aumento (effetto benefico) oppure a una riduzione (effetto deleterio) del rendimento comportamentale? Secondo le conoscenze a nostra disposizione nella letteratura ci sono due principali teorie riguardo alla compensazione funzionale che possiamo trovare durante l'invecchiamento cerebrale. Il primo tipo di compensazione è caratterizzato da un'attivazione cerebrale controlaterale delle regioni omologhe, soprattutto per quanto riguarda la corteccia prefrontale. Questo modello di compensazione per cui troviamo una riorganizzazione cerebrale viene chiamato HAROLD (*Hemispheric Asymetry Reduction in Older adults*), che si caratterizza per una attivazione di aree frontali bilaterali negli anziani rispetto ad attivazioni lateralizzate negli adulti giovani durante l'esecuzione di compiti complessi. Sono numerosi gli studi a favore della riduzione dell'asimmetria cerebrale proposta dal modello HAROLD, con l'argomento più convincente portato avanti dallo studio di Cabeza e colleghi (2002). In questo studio i ricercatori hanno trovato che dividendo gli anziani in due gruppi, uno con un rendimento di memoria elevato (RME) equivalente a quello dei giovani adulti e un

secondo gruppo di anziani con rendimento di memoria inferiore (RMI), si riscontra una un'attività frontale bilaterale durante la rievocazione soltanto nel primo gruppo, mentre si osserva un'attivazione lateralizzata a destra nei giovani adulti e nelle persone anziani RMI; questi dati ci portano quindi alla conclusione che i meccanismi di compensazione messi in atto dal nostro cervello, come la bilateralizzazione frontale, sono associati unicamente a persone anziane con una prestazione di memoria migliore (Ranchod et al., 2023).

Il secondo modello invece è stato formalizzato più recentemente ed è chiamato PASA (*Posterior-Anterior Shift in Aging*), in cui il fenomeno di compensazione si presenta sotto forma di una maggiore attività delle regioni cerebrali anteriori, soprattutto frontali, associate a una riduzione nell'attività posteriore, in particolare nelle aree occipitali. Questa forma di compensazione è stata associata ad una necessità nei soggetti anziani di ricorrere a un controllo esecutivo maggiore, per compensare ai deficit funzionali associati all'elaborazione percettiva e motoria. Come nel modello HAROLD, anche questo è un meccanismo di compensazione in quanto è presente solo nei soggetti anziani con una buona prestazione (McCarthy et al., 2014).

Reuter-Lorenz e Cappell (2008) hanno proposto un nuovo modello, il CRUNCH (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis*), secondo cui gli adulti anziani richiedono il coinvolgimento di maggiori aree e quindi delle sovra-attivazioni, a livello frontale o bilaterale, così da poter compensare il declino strutturale e funzionale, mentre gli adulti più giovani per lo stesso livello di difficoltà del compito mostrano invece di avere delle attivazioni più focali. All'aumentare delle difficoltà del compito, mentre i giovani adulti mostrano una sovra-attivazione delle aree specifiche o attivazioni bilaterali,

gli adulti anziani raggiungono il loro punto critico (il CRUNCH point) dove la richiesta delle risorse necessarie a svolgere il compito (tendenzialmente per compiti con un'alta richiesta) supera le disponibilità delle risorse che possono essere messe in atto dall'anziano, evidenziando una sotto-attivazione con un conseguente declino a livello del rendimento nella prestazione. In linea con questo modello troviamo che l'attività cerebrale degli adulti anziani aumenta durante l'esecuzione di compiti con una minore richiesta rispetto ai giovani adulti in cui si trova una maggiore attività solo in compiti che richiedono un maggior numero di risorse (Reuter-Lorenz e Cappell, 2008; Soloveva et al., 2018).

Inoltre, il modello è coerente anche con il concetto di riserva, per cui gli individui che hanno una maggiore riserva cognitiva attivano tutte le risorse a loro disposizione solo quando il livello di difficoltà del compito è particolarmente elevato.

2.4.1 LA RISERVA COGNITIVA E CEREBRALE

La riserva viene classificata in due modelli: il primo fa riferimento alla riserva cerebrale (Satz, 1993), mentre il secondo è quello di riserva cognitiva (Stern, 2002).

Il primo modello di riserva cerebrale, chiamato anche di soglia, viene visto come un processo passivo e prende in considerazione la quantità di danno che il cervello può accumulare prima di avere un riscontro sul piano clinico. Questo modello fa riferimento ai danni cerebrali dovuti sia dai processi di invecchiamento che dai processi patologici acquisiti degenerativi.

Nel modello di riserva cognitiva, invece, si assume che il cervello adotti modalità attive di compensazione quando si va incontro a un processo patologico grazie all'utilizzo dei processi cognitivi (o di strategie) e delle reti di connessione funzionale fra neuroni (De Beni & Borella, 2015).

Riserva cerebrale

Satz fu il primo ad introdurre il concetto di riserva cerebrale nel 1993, per cui un danno cerebrale abbastanza significativo può portare a un disturbo clinico o funzionale in soggetti con meno capacità di riserva cerebrale se viene superata la suddetta "soglia" critica di danno per cui non si riesce più a compensare le lacune, producendo così un disturbo comportamentale. Al contrario, soggetti con una maggiore capacità di riserva cerebrale riescono a mantenere un maggiore livello di funzionalità in quanto il danno non raggiunge la suddetta soglia critica. La riserva cerebrale è caratterizzata da una limitata capacità e si può ridurre nel tempo nel caso in cui vengano ad accumularsi delle lesioni; questo modello è dunque quantitativo, poiché fa riferimento ad aspetti strutturali del cervello come la circonferenza cranica o il volume cerebrale. È stato dimostrato infatti che individui con dimensioni cerebrali più grandi o una circonferenza cranica maggiore presentano un deterioramento cognitivo minore rispetto a soggetti con dimensioni cerebrali ridotte, avendo anche minori possibilità di sviluppare anche malattie neurodegenerative quali l'Alzheimer (De Beni & Borella, 2015).

Questo modello, però, trascura un considerevole numero di aspetti: le differenze qualitative nell'uso delle risorse a disposizione da parte dei soggetti, i comportamenti attivi che vengono messi in atto dagli individui nel mantenere le proprie funzionalità

cognitive, il ruolo dell'ambiente e dell'esperienza individuale che vanno ad influire sul funzionamento cognitivo e cerebrale. Questo modello, inoltre, fa riferimento ad una soglia fissa per tutti gli individui che delimita il passaggio da invecchiamento sano a invecchiamento patologico.

Preso atto dunque dei limiti che presenta la riserva cerebrale e la mancata considerazione degli aspetti di dimensione qualitativa che l'individuo mette in atto per gestire le proprie risorse, è stato proposto il modello di riserva cognitiva.

Riserva cognitiva

Contrapposto al modello di riserva cerebrale troviamo con Stern (2002) la proposta del modello di riserva cognitiva, che prende in considerazione la relazione fra vari fattori quali l'età, il cervello, la cognizione e l'ambiente, ponendo l'attenzione anche sulle capacità dei soggetti di mettere in atto le risorse a disposizione. Il concetto di riserva cognitiva nasce dalla considerazione secondo cui spesso non riusciamo ad individuare una relazione diretta tra il danno cerebrale e la manifestazione comportamentale dei sintomi clinici che ne sono il risultato. Questo avviene perché in seguito ai danni dovuti all'età o all'insediarsi di una patologia, il cervello cerca di compensare attivamente queste lacune che si vengono a creare utilizzando processi cognitivi preesistenti o compensatori. Questo ci porta a presupporre che nel caso due pazienti con la stessa riserva cerebrale dovessero sviluppare la stessa patologia, il soggetto con una maggiore riserva cognitiva sarà capace di compensare i danni per più tempo, prima di sviluppare dei segni evidenti dovuti alla compromissione clinica.

Questo modello di riserva cognitiva è più attivo e fa riferimento anche agli aspetti funzionali nonché alle differenze di natura qualitativa nelle risorse che vengono implementate dagli individui. Non suppone, quindi, che ci sia una soglia fissa dopo la quale si viene a manifestare il danno cerebrale, ma piuttosto si focalizza sui processi che permettono di far fronte al danno e mantenere la propria funzionalità, avendo quindi una visione più flessibile ed efficiente del modo in cui ogni soggetto usa le risorse a propria disposizione, resistendo alla compromissione dei processi cognitivi (De Beni & Borella, 2015).

CAPITOLO 3

LA MALATTIA DI ALZHEIMER

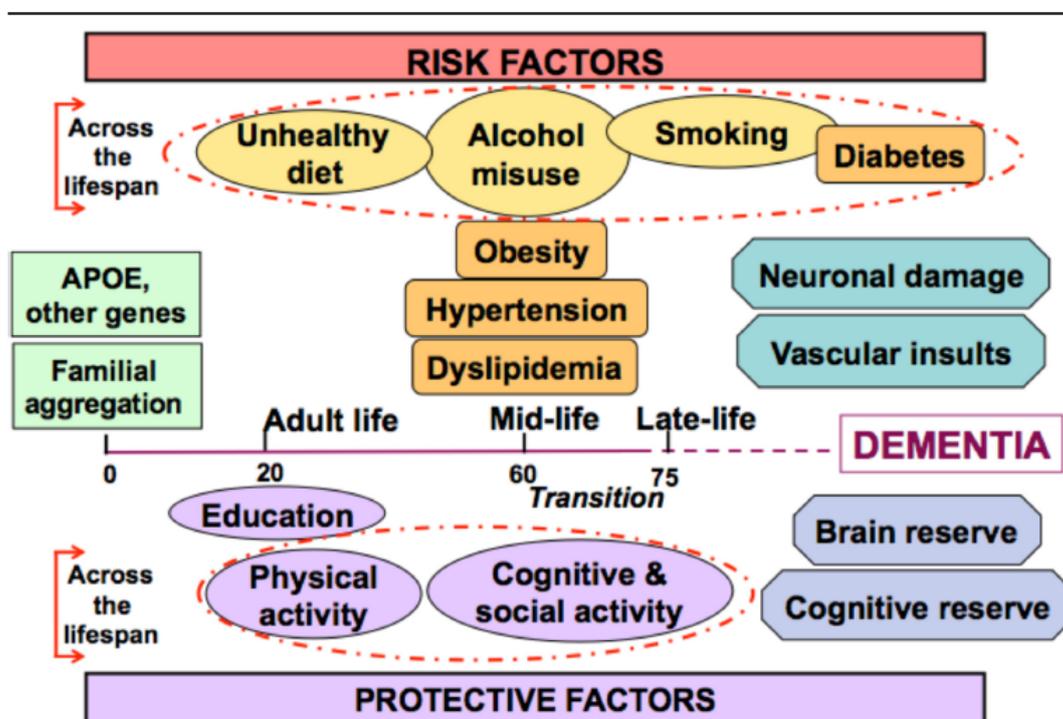
Con l'aumentare dell'età media della popolazione mondiale, le demenze stanno raggiungendo proporzioni epidemiche, con ripercussioni sociali, mediche e economiche. Le demenze sono malattie associate a un progressivo declino nelle capacità cognitive e invalidità nell'eseguire normali attività quotidiane. Queste condizioni sono la causa principale che porta i soggetti anziani a una condizione di non autosufficienza e disabilità, con una successiva necessità a dover essere istituzionalizzati (Wimo et al., 2010). La malattia di Alzheimer (AD) è la forma predominante di demenza neurodegenerativa, con una prevalenza che va dal 60 al 70 %, anche se si sta notando un incremento nel numero di pazienti con demenze miste, come ad esempio AD e demenza vascolare, soprattutto in tarda età (85+ anni) (Schneider et al., 2007).

Nel 2013 è stato stimato che ci siano 44 milioni di persone con demenza a livello globale, con una scoperta di 7.7 milioni di nuovi casi ogni anno; questo numero è destinato a raddoppiare ogni 20 anni, raggiungendo una quota di 76 milioni di persone nell'anno 2030 e di 136 milioni nel 2050. Inoltre, è stato stimato che le spese sanitarie e socioeconomiche a cui bisogna far fronte si aggirino intorno ai 604 miliardi di dollari l'anno mondiali, secondo dati del 2010, superando così le spese oncologiche e cardiovascolari combinate (Wimo et al., 2013).

3.1 EZIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E DI PROTEZIONE

Attualmente le cause sottostanti all'instaurarsi della AD sono sconosciute, mentre si riscontra una conoscenza approfondita per quanto riguarda gli aspetti funzionali e clinici di questa patologia. L'elemento neuropatologico che caratterizza la AD riguarda l'accumulo di placche extracellulari beta-amiloide (A β) e la formazione intracellulare di ammassi neurofibrillari di proteina tau, associati entrambi a una perdita sinaptica e neuronale. (Wyss-Coray & Rogers, 2011). I risultati riscontrati in seguito a studi osservazionali hanno evidenziato la presenza di determinati fattori di rischio non modificabili con una prevalenza, però, di fattori modificabili tramite cambiamenti nello stile di vita o trattamenti farmacologici. Il piú significativo fattore non modificabile è l'invecchiamento, portando a un incremento significativo nel rischio di sviluppare la patologia con l'avanzare dell'età (Solomon et al., 2014).

Figura 1: Fattori di rischio nella malattia di Alzheimer durante l'arco della vita.



Altri fattori di rischio non modificabili per l'insorgenza di AD in tarda età sono la predisposizione dovuta a familiarità e la presenza dell'allele e4 per l'apolipoproteina E (APOE) come maggior fattore di rischio sporadico. Il gene e4 dell'APOE comporta un incremento nel rischio di sviluppare AD in soggetti con una coppia omozigote (due copie e4), rispetto a individui con una coppia eterozigote dell'allele e4 (una combinazione di e4 con e2 o e3), che a loro volta hanno un maggior rischio di sviluppare la malattia rispetto a coloro che non presentano copie dell'allele e4 (Qiu et al., 2004). Inoltre, la presenza dell'allele APOE e4 riduce l'età di insorgenza della malattia, amplifica gli effetti negativi dei fattori di vita legati all'AD e la risposta molecolare ai trattamenti. È stato stimato che una percentuale dei casi che va dal 15 al 20% di demenza e AD è legata all'allele APOE e4 (Frikke-Schmidt et al., 2001).

Sono stati proposti anche altri geni come fattori di rischio dell'AD, ed è stato stimato che circa il 70% del rischio di sviluppare la malattia può essere attribuito ai fattori genetici. L'incidenza dei singoli geni ad oggi è sconosciuta e rimane ancora presente la necessità di identificare le combinazioni di alleli (Ballard et al., 2011). Le cause genetiche che portano all'instaurarsi della malattia includono mutazioni autosomiche dominanti in tre geni (Presenilina 1 [PSEN1], Presenilina 2 [PSEN2] e la proteina precursore dell'amiloide [APP]), i quali sono implicati nell'instaurarsi della malattia a esordio precoce che rappresenta l'1% di tutti i casi (Solomon et al., 2014).

Fattori di rischio modificabili

I fattori di rischio modificabili per l'insorgenza della malattia di AD si possono classificare in varie categorie. Il primo fattore per cui troviamo prove consistenti riguarda

la presenza di malattie vascolari, tra cui ipertensione, diabete mellito, fumo, obesità, infarto e malattie cardiovascolari (Mangialasche et al., 2013). Alcuni di questi fattori aumentano il rischio di sviluppare la patologia se presenti durante l'arco della vita, a dimostrazione dell'importanza di avere una considerazione durante tutto l'arco di vita quando andiamo a esaminare i fattori di rischio e gli interventi di prevenzione (Qiu et al., 2005).

Troviamo anche i fattori protettivi nutrizionali, primo tra cui l'omega-3, i grassi insaturi, gli antiossidanti e le vitamine. Viene riconosciuta anche l'importanza delle abitudini alimentari, come ad esempio per la dieta mediterranea, in quanto anche la componente nutrizionale comporta degli effetti sinergici (Mi et al., 2013). Inoltre, anche i fattori psicosociali possono modificare l'insorgenza della malattia AD in quanto vivere da soli, avere sentimenti di solitudine, depressione, isolamento sociale e lo stress possono aumentare il rischio di AD, mentre una maggiore scolarizzazione, attività fisica e attività stimolanti cognitivamente e socialmente sono fattori di protezione (Johansson et al., 2013).

3.2 FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

La fisiopatologia della malattia di Alzheimer può essere suddivisa in tre sottocategorie: danni legati all'accumulo ("danni positivi"), legati alle perdite ("danni negativi") e quelli legati ai processi di infiammazione e plasticità. I primi sono evidenti e facilmente riconoscibili, costituendo la base della diagnosi; le perdite di neuroni e sinapsi, invece, sono difficili da valutare: queste non appartengono ai criteri diagnostici, ma potrebbero essere alterazioni più direttamente collegate ai deficit cognitivi (Duyckaerts et al., 2009).

Lesioni da accumulo

I danni legati all'accumulo sono principalmente dovuti alla deposizione extracellulare del peptide Abeta e l'accumulo intracellulare della proteina tau. Sia i peptidi Abeta che le proteine tau sono componenti normali delle cellule che durante la AD assumono una struttura fibrillare anormale, associata ad una povera solubilità; tuttavia, la relazione tra i due tipi di danni non è ancora compresa.

L'accumulo di placche Abeta è legato a uno sbilancio tra la sua produzione e lo smaltimento. Il peptide di beta-amiloide viene scisso dal suo precursore, la proteina precursore dell'amiloide o APP, una proteina trans-membrana, grazie a una duplice azione enzimatica: la beta-secretasi scinde l'APP a livello del suo dominio extracellulare lasciando un frammento chiamato C99 che viene a sua volta nuovamente scisso dal complesso della gamma-secretasi, il quale include una proteina chiamata presenilina (Selkoe DJ, 2008).

Le mutazioni di APP, presenilina 1 e presenilina 2 sono state associate ad un incremento nella produzione di Abeta e nel rapporto di Abeta42/Abeta40. Il peptide Abeta ha una tendenza a formare oligomeri o ADLL (*Abeta-derived diffusible ligands*) intracellulari che potrebbero essere la specie tossica.

La funzione del peptide Abeta è sconosciuta. Si pensa sia un prodotto di scarto presente in basse quantità che agisce positivamente sull'attività sinaptica a concentrazioni picomolare.

Il peptide beta-amiloide può essere degradato da enzimi diversi tra cui la neprilisina e l'enzima degradante l'insulina (IDE) che risultano essere i più importanti.

La deposizione di beta-amiloide avviene in determinati anziani considerati cognitivamente intatti, in pazienti affetti AD, con limitate capacità cognitive (Mild Cognitive Impairment, MCI) o da una forma conclamata di AD familiare o sporadica e in pazienti con trisomia 21.

I depositi parenchimali di beta-amiloide sono associati a varie proteine, lipidi e cellule: ApoE è una componente comune di vari tipi di depositi di beta-amiloide (Namba et al., 1991). L'ApoE è principalmente prodotta dagli astrociti nel cervello ed è coinvolta nel trasporto di colesterolo.

Possiamo distinguere due tipi di depositi di beta-amiloide: diffusi e focali. La maggior parte di questi depositi possono essere nella materia grigia, anche se tracce diffuse possono trovarsi anche nella sostanza bianca. La topografia areale della deposizione di beta-amiloide dipende dallo stadio della malattia e non è randomica (Braak & Braak, 1990). Secondo gli studi di Thal et al. troviamo cinque stadi del deposito amiloide parenchimale: la neocorteccia è coinvolta nella fase 1, l'ippocampo e la corteccia entorinale sono coinvolte nella fase 2, lo striato e i nuclei diencefalici nella fase 3, vari nuclei del tronco encefalico nella fase 4, e il cervelletto insieme ad ulteriori nuclei del tronco encefalico (nuclei pontini, locus coeruleus, nuclei parabranchiali, nuclei reticolari-tegmentali, nuclei dorsali tegmentali e i nuclei del rafe) nella fase 5 (Thal et al., 1999). D'altro canto, Thal e collaboratori hanno identificato tre stadi di CAA (*cerebral amyloid angiopathy*) che non corrispondono alle cinque fasi di amiloide parenchimale appena descritte: i vasi della neocorteccia vengono colpiti durante lo stadio 1, allocortex,

cervelletto e mesencefalo nello stadio 2, gangli della base, talamo, ponte e medulla nello stadio 3.

Accumulo di proteina tau

I grovigli neurofibrillari (NFT) composti da neurofilamenti, sono stati descritti inizialmente da Alzheimer che ha scoperto l'accumulo di materiale argirofilico nel corpo dei neuroni. La scoperta dell'accumulo di tau nei neuroni di pazienti con AD è stata seguita dalla conferma della presenza di proteine fosforilate tau anormali nei NFT. L'accumulo di tau nei neuroni è associata con la presenza di marcatori nella cellula come ad esempio la ciclina B o chinasi 5 ciclo-dipendenti (CDK5). Queste sono associate ad un "re-entry" nel ciclo cellulare che potrebbe portare alla morte neuronale. Inoltre, l'accumulo di tau nei neuroni ha probabilmente delle gravi conseguenze sulla funzionalità dei neuroni in quanto è stato osservato che questi sono sprovvisti di microtubuli normali e che la concentrazione di tubuline nei neuroni è inferiore (Duyckaerts et al., 2009).

Nella malattia di Alzheimer l'accumulo di proteine tau avviene esclusivamente all'interno dei neuroni. I *thorn shaped astrocytes* (astrociti dei processi spinosi) possono essere trovati in pazienti con AD ma la loro concentrazione è legata all'età piuttosto che alla patologia. Tau si accumula in entrambi i domini somato-dendritici e assonali dei neuroni: i grovigli sono legati all'accumulo di tau nel soma, dei fili del neuropilo nei dendriti e infine la corona delle placche neuritiche interagisce principalmente con i processi assonali ricchi di proteina tau (Schultz et al., 2004).

I grovigli neurofibrillari si trovano principalmente nei neuroni piramidali dell'ippocampo, della corteccia entorinale e nello strato III e V della neocorteccia. I grovigli si trovano anche nel bulbo olfattivo agli stadi iniziali della malattia. Prima di aggregarsi le proteine fosforilate in modo anomalo abbondano nel soma neuronale (Banerjee et al., 1989).

D'altro canto, i NFT extracellulari vengono spesso trovati in regioni fortemente colpite dalla malattia come la corteccia entorinale e la zona piramidale dell'ippocampo, una chiara dimostrazione della morte neuronale dovuta dalla degenerazione neurofibrillare (Cras et al., 1995).

Nel talamo i nuclei intralaminari vengono colpiti sin dalle fasi iniziali: qui i cambiamenti a livello neurofibrillare coinvolgono sia il sistema ascendente e i diversi sistemi motori e oculomotori, sia la via nocicettiva mediale (Rüb et al., 2002). Appaiono particolarmente vulnerabili il nucleo accumbens, il tubercolo olfattivo e la coda del nucleo caudato (Selden et al., 1994).

I grovigli neurofibrillari possono essere trovati anche nella substantia nigra, associata a una perdita neuronale variabile, più marcata quando si ha anche la presenza dei corpi di Lewy. I sintomi extrapiramidali della AD sono stati associati con la patologia tau nella substantia nigra (Burns et al., 2005).

3.3 COME CAMBIANO I PROCESSI DI INIBIZIONE NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

L'inibizione nei processi di memoria di lavoro e episodica

Il fulcro del paradigma concettuale sul ruolo dei processi inibitori nella memoria di lavoro deriva dal modello di Hasher e Zacks (1988). Nello specifico, i processi inibitori aiutano nel regolare la memoria di lavoro sopprimendo le informazioni irrilevanti o di interferenza. Gli errori di perseverazione durante i compiti di memoria verbale potrebbero riflettere le difficoltà riscontrate precedentemente nel nominare le parole target, mentre le intrusioni potrebbero essere il risultato di una difficoltà nel sopprimere parole al di fuori della lista, attivate da associazioni semantiche o fonetiche.

Un aumento nelle intrusioni irrilevanti del linguaggio (Gold et al., 1988) e nella memoria di lavoro verbale (Stine e Wingfield, 1987), come anche un aumento nelle ripetizioni (Koriat et al., 1988), sono state riscontrate in persone con un invecchiamento normale, suggerendo un decremento nell'efficienza dei processi inibitori dovuti all'età. Studi in cui viene effettuata un'analisi qualitativa delle produzioni verbali mostrano che i pazienti con AD commettono un maggior numero di errori d'intrusione rispetto a coloro con un invecchiamento sano (Bandera et al., 1991; Cahn et al., 1997; Le Moal et al., 1997; Amieva et al., 1998b) e di errori di perseverazione (Sebastian et al., 2001).

Oltretutto, Fox et al. (1998) hanno trovato che la proporzione di errori d'intrusione era associata al grado della demenza, in quanto i pazienti con i casi più gravi di AD presentavano quasi esclusivamente risposte d'intrusione. Fuld et al. (1982) hanno anche visto come le intrusioni caratterizzino le risposte dei pazienti con AD, mostrando un'associazione tra intrusioni, livelli bassi di colina acetiltransferasi e le placche amiloidi.

Gli errori di intrusione vengono trovati anche in pazienti con altre forme di demenza, come la pseudodemenza depressiva e la malattia di Parkinson (Gainotti et al., 1998). Tuttavia, i pazienti di AD commettono un maggior numero di errori di intrusione rispetto

ai pazienti di Parkinson (Barrett et al., 2000) o demenza vascolare (Lafosse et al., 1997). D'altro canto, Rouleau et al. (2001) hanno riportato similitudini qualitative nei tipi di errori di intrusione che vengono commessi dai pazienti con AD e demenza frontale.

L'inibizione nei processi di attenzione selettiva

L'idea per cui i processi di inibizione sono una componente fondamentale dell'attenzione selettiva è stata rinforzata da una serie di studi usando il paradigma del priming negativo (NP) (Neill et al., 1995). In questo compito si va a misurare l'efficacia con cui un individuo inibisce l'informazione distraente così da focalizzare la sua attenzione sugli stimoli rilevanti. Considerando i deficit nell'attenzione selettiva riportati dai pazienti con AD sono stati svolti alcuni studi anche se con risultati poco chiari (difficilmente interpretabili). Sullivan et al. (1995) hanno somministrato un compito di NP ad adulti giovani, anziani e con AD, riscontrando effetti di NP significativi nella maggioranza degli adulti giovani e anziani, mentre in maniera minore nei pazienti con AD. In un secondo esperimento, Sullivan et al (1995) hanno somministrato sempre un compito di NP usando parole come stimoli, riscontrando una differenza significativa tra gli NP degli anziani e la mancanza di NP dei pazienti con AD, concludendo che la mancanza di NP in quest'ultimi sia associata ad una diminuzione nell'abilità a inibire le informazioni distraenti. Usando stimoli di figure anche Amieva et al. (2002) hanno trovato che i pazienti con AD non mostrano segni significativi di NP. Tuttavia, sebbene questi risultati suggeriscano che i pazienti con AD non riescano ad inibire efficacemente l'informazione irrilevante durante i prime trial, un'altra spiegazione potrebbe essere che i pazienti non

riescono a recuperare informazioni associate con stimoli prime ripetuti a causa di un deficit nella memoria episodica (Sullivan et al., 1995).

L'inibizione delle risposte verbali dominanti

Sono state riscontrate conseguenze della malattia di Alzheimer anche allo Stroop test (Stroop, 1935). Nel corso di un invecchiamento sano l'effetto stroop tende ad aumentare (Comalli et al., 1962); allo stesso tempo, diversi studi hanno messo in dubbio l'ipotesi secondo cui le prestazioni al compito rispecchino una carenza dei processi inibitori (Uchiyama, 1994; Uttl and Graf, 1997; Shilling et al., 2002) a favore invece dell'ipotesi secondo cui le difficoltà riscontrate siano la conseguenza di un generale rallentamento cognitivo dovuto all'età.

Tipicamente, l'effetto Stroop risulta essere maggiore in pazienti con AD rispetto agli anziani (Koss et al., 1984; Fisher et al., 1990), interpretando questi risultati come una maggiore difficoltà da parte dei pazienti con AD nell'inibire la risposta automatica di leggere. Koss et al. (1984) hanno dimostrato che anche se si correggono i punteggi per la velocità di elaborazione, i pazienti con AD mostrano comunque un effetto Stroop. Questa interpretazione è supportata dallo studio di Spieler et al. (1996) in cui è stato trovato che rispetto ai controlli sani, i pazienti con AD non solo commettevano un maggior numero di errori di intrusione nel nominare lo stimolo incongruente durante il compito, ma risultavano maggiormente facilitati nel nominare gli stimoli congruenti nome-colore. Questi risultati sono stati interpretati come una dimostrazione della presenza di una compromissione nei processi inibitori in quanto i pazienti con AD mostravano di non riuscire a mettere in atto una strategia di elaborazione dello stimolo.

Bondi et al. (2002) affermano che i pazienti con AD, quando devono nominare il colore dell'inchiostro, siano meno abili nell'attivare rappresentazioni semantiche, portando a un maggior affidamento sull'elaborazione visiva nella condizione d'interferenza. È inoltre stato riportato che il numero di errori d'interferenza durante il compito sono correlati alla quantità di grovigli neurofibrillari trovati nell'ippocampo e le regioni temporali durante le autopsie post-mortem, ma non ai grovigli trovati nelle regioni frontali e parietali, indicando un'improbabilità di una relazione lineare tra le misure d'inibizione dell'AD e della patologia localizzata ai lobi frontali.

L'inibizione delle risposte motorie

La capacità di sopprimere i movimenti saccadici intenzionali è stata usata per valutare le risposte motorie inibitorie (Müller and Rabbitt, 1989). Il compito anti-saccade richiede al partecipante di inibire una risposta riflessiva orientata verso uno stimolo periferico (prosaccade) a favore di una risposta antisaccadica in direzione opposta. L'abilità nel controllare i movimenti saccadici oculari diminuisce con l'età (Nieuwenhuis et al., 2000) e risulta essere maggiormente influenzato dalla presenza di AD. I pazienti con Alzheimer risultano fare un maggior numero di errori durante le prove antisaccadiche rispetto agli anziani sani (Mulligan et al., 1996) e la frequenza degli errori prosaccadici durante le prove antisaccadiche è correlata alla gravità della malattia (Currie et al., 1991).

La prestazione dei soggetti con AD è stata descritta come una ripercussione del fallimento dei meccanismi inibitori, in quanto i pazienti mostrano una marcata difficoltà nel prevenire le risposte a stimoli distraenti, pur sapendo che le risposte sono sbagliate.

Inoltre, è stato dimostrato che la probabilità di commettere degli errori era correlata alla gravità della malattia (Simone & Baylis, 1997).

Il compito go/no-go e lo stop signal task sono i due principali paradigmi usati per esplorare la risposta di inibizione motoria. Nel primo compito viene chiesto ai partecipanti di attuare una risposta motoria a un determinato stimolo che viene presentato insieme ad altri in cui viene chiesto loro invece di inibire la risposta. Questo compito richiede che i soggetti eseguano (prove “go”) o inibiscano (prove “no-go”) una risposta motoria. Nel compito stop signal (Logan & Cowan, 1984) viene chiesto ai partecipanti di inibire attivamente la risposta motoria programmata durante le prove in cui viene presentato un secondo stimolo subito dopo il target.

Nel compito go/no go, Amieva et al. (2002) hanno trovato poche testimonianze a favore di una compromissione dei processi inibitori delle risposte motorie nella malattia di Alzheimer. Le latenze nella risposta ai trial 'go' risultano essere significativamente più lunghe nei pazienti con AD rispetto ai controlli sani. Inoltre, non sono state trovate differenze tra i due gruppi nel numero di errori commessi durante il compito go/no go; questo suggerisce che gli effetti dell'Alzheimer su questa versione del compito go/no go possano essere attribuiti a un rallentamento nell'elaborazione delle informazioni piuttosto che a una compromissione delle funzioni inibitorie.

Amieva et al. (2002) hanno valutato gli effetti della malattia di Alzheimer nello stop signal task, in cui veniva fatto sentire un tono dopo la presentazione di alcuni stimoli, indicando ai partecipanti di dover inibire la risposta motoria, riscontrando una maggiore propensione dei pazienti con AD nel commettere errori rispetto ai controlli sani,

proponendo una compromissione del gruppo con AD nell'inibire una risposta motoria preponderante.

L'inibizione durante le prove di spostare l'attenzione

I deficit dei processi inibitori possono contribuire al declino della flessibilità mentale nella malattia di Alzheimer, come suggerito da alcuni studi che hanno investigato le caratteristiche qualitative delle prestazioni dei pazienti con AD in compiti che richiedono di spostare l'attenzione. Ad esempio, Paolo et al. (1996) hanno riportato che i pazienti con Alzheimer erano meno capaci rispetto agli anziani sani di comprendere le nuove regole nel Wisconsin Card Sorting Test (Heaton, 1981). Bondi et al. (1993) hanno anche osservato errori perseverativi più frequenti nei pazienti con Alzheimer in questo compito, indicando una maggiore difficoltà nel sopprimere la regola precedentemente attivata.

Un'analisi dettagliata degli errori è stata condotta sulle prestazioni dei pazienti con malattia di Alzheimer nel Trail Making Task (Amieva et al., 1998a): i pattern di errori commessi dai pazienti con Alzheimer e dagli anziani sani differivano qualitativamente. La maggior parte degli errori dei pazienti (67%) era dovuta alla tendenza a connettere l'elemento spazialmente più vicino o alla difficoltà di sopprimere la sequenza automatica di numeri (o lettere) imparata. La caratteristica principale di questi errori era l'incapacità di sopprimere informazioni o operazioni irrilevanti. Gli anziani sani raramente commettevano questi errori di inibizione, che sembravano specifici dei pazienti con Alzheimer.

CONCLUSIONE

In seguito ai vari studi presi in considerazione dalla letteratura che sono andati a confrontare le prestazioni dei pazienti con malattia di Alzheimer rispetto a quelle di anziani sani o giovani adulti, si sono trovati un aumento degli errori commessi durante le prove in diversi compiti in cui è richiesto un controllo inibitorio.

Nell'invecchiamento sano si riscontra già un decremento nell'efficienza dei processi inibitori con l'avanzare dell'età dovuti ai cambiamenti che normalmente avvengono sia a livello strutturale, per quanto riguarda un decremento della materia grigia, che a livello funzionale, in quanto si evidenziano pattern di attivazione diversi rispetto ai giovani adulti, grazie alla messa in atto di strategie per contrastare le perdite fisiologiche portando a una bilateralizzazione frontale o al coinvolgimento di maggiori aree durante l'esecuzione di task.

Con la presenza della malattia di Alzheimer si va incontro a un aumento nei tempi di risposta e degli errori di intrusione e perseverazione commessi durante l'esecuzione di compiti che vanno a misurare le capacità inibitorie, indicando non solo una diminuzione nell'efficienza di questi processi ma anche di altri che fanno parte delle funzioni esecutive e sono comunque necessari durante l'esecuzione dei compiti, quali la memoria di lavoro e l'attenzione selettiva. Questi errori e la frequenza con cui si presentano durante l'esecuzione dei compiti caratterizzano le risposte dei pazienti con AD rispetto a quelle che vengono date da pazienti con altri tipi di demenze, risultando inoltre associati al grado della demenza dei partecipanti mostrando un'associazione con fattori che caratterizzano la fisiopatologia della malattia, quali le placche amiloidi e il decremento nei livelli di colina acetiltransferasi (ChAT) associata a stadi avanzati della malattia di Alzheimer in

cui troviamo una compromissione delle sinapsi colinergiche nella neocorteccia e nell'ippocampo. Queste perdite neuronali del sistema colinergico, dovute a una significativa riduzione nella concentrazione di acetilcolina e ChAT, contribuiscono alla patologia di AD anche se non rappresentano la causa principale della malattia; sono invece la deposizione extracellulare delle placche beta-amiloidi e l'accumulo intracellulare della proteina tau che interferiscono con il funzionamento metabolico dei neuroni, portando a danni irreversibili e alla morte cellulare in diverse aree del cervello (Bartus et al., 1982).

Questi risultati ci permettono di conoscere meglio il funzionamento dei processi inibitori nei soggetti con la malattia di Alzheimer rispetto a coloro che vanno incontro a un invecchiamento sano, e quindi a un normale decremento delle funzioni cognitive, o ad altre malattie neurodegenerative, portando l'attenzione sulle difficoltà che si possono riscontrare durante il decorso della malattia in quanto con l'avanzare della AD emergono sempre più i comportamenti disinibiti, anche se questi non caratterizzano la malattia di per sé.

Un altro punto rilevante nello studio dei processi inibitori all'interno delle malattie neurodegenerative, infatti, è la possibilità di poter fare una diagnosi più accurata: solitamente, un comportamento disinibito caratterizza malattie neurodegenerative quali la demenza frontotemporale a variante comportamentale, anche se sintomi quali apatia, ansia e disinibizione possono far parte anche della AD (Kumar et al., 1988), soprattutto negli stadi più avanzati della malattia (Kumfor et al., 2014) in quanto approssimativamente il 30% dei pazienti con AD presenta dei comportamenti socialmente inappropriati a 30/36 mesi dalla diagnosi (Craig et al., 2005).

Ulteriormente, approfondire i cambiamenti dei processi inibitori nel decorso della malattia è rilevante non solo nell'interesse di coloro che ne soffrono; è importante evidenziare come il comportamento disinibito tipico della malattia di Alzheimer sia anche uno dei più grandi fattori di distress per i caregiver, coloro che devono prendersi cura dei pazienti affetti. Una conoscenza migliore del funzionamento di questi disturbi comportamentali, dunque, è essenziale se vogliamo aiutare anche la rete sociale e familiare dei pazienti, i primi a dover scendere a patti non con la sola malattia neurodegenerativa ma anche con le alterazioni del comportamento, che portano gli affetti a manifestare azioni o impulsi che di norma vengono soppressi o inibiti e che, a causa della malattia, portano a carenze nel rispettare le norme e le regole sociali.

BIBIOLOGRAFIA

- Ahearn, D. J., McDonald, K., Barraclough, M., & Leroi, I. (2012). An exploration of apathy and impulsivity in Parkinson Disease. *Current Gerontology and Geriatrics Research, 2012*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/390701>
- Ahola, K., Vilkki, J., & Servo, A. (1996). Frontal Tests Do Not Detect Frontal Infarctions after Ruptured Intracranial Aneurysm. *Brain and Cognition, 31*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1006/brcg.1996.0021>
- Amieva, H., Goff, M. L., Stoykova, R., Lafont, S., Ritchie, K., Tzourio, C., Fabrigoule, C., & Dartigues, J. (2009). Trail Making Test A et B (version sans correction des erreurs) : normes en population chez des sujets âgés, issues de l'étude des trois Cités. *Revue De Neuropsychologie/Revue De Neuropsychologie, Neurosciences Cognitives Et Cliniques, Volume 1*(3), 210–220. <https://doi.org/10.1684/nrp.2009.0031>
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Carret, N. L., Dartigues, J., Orgogozo, J., & Fabrigoule, C. (2002). Inhibitory breakdown and dementia of the Alzheimer type: a general phenomenon? *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section a, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology/Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 24*(4), 503–516. <https://doi.org/10.1076/jcen.24.4.503.1034>
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Rainville, C., Orgogozo, J., Dartigues, J., & Fabrigoule, C. (1998a). Analysis of error types in the trail making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section a, Journal of Clinical and Experimental*

- Neuropsychology/Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 280–285. <https://doi.org/10.1076/jcen.20.2.280.1161>
- Andrés, P. (2001). Supervisory Attentional System in Patients with Focal Frontal Lesions. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section a, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology/Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(2), 225–239. <https://doi.org/10.1076/jcen.23.2.225.1212>
- Andrés, P., Guerrini, C., Phillips, L. H., & Perfect, T. J. (2008). Differential effects of aging on executive and automatic inhibition. *Developmental Neuropsychology/Developmental Neuropsychology* :, 33(2), 101–123. <https://doi.org/10.1080/87565640701884212>
- Ball, T., Schreiber, A., Feige, B., Wagner, M., Lücking, C. H., & Kristeva-Feige, R. (1999). The role of Higher-Order motor areas in voluntary movement as revealed by High-Resolution EEG and FMRI. *NeuroImage*, 10(6), 682–694. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0507>
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*, 377(9770), 1019–1031. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61349-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61349-9)
- Bancher, C., Brunner, C., Lassmann, H., Budka, H., Jellinger, K., Wiche, G., Seitelberger, F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., & Wisniewski, H. (1989). Accumulation of abnormally phosphorylated τ precedes the formation of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Research*, 477(1–2), 90–99. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91396-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91396-6)

- Bandera, L., Della Sala, S., Laiacona, M., Luzzatti, C., & Spinnler, H. (1991). Generative associative naming in dementia of Alzheimer's type. *Neuropsychologia*, *29*(4), 291–304. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(91\)90043-8](https://doi.org/10.1016/0028-3932(91)90043-8)
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, *108*, 44–79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>
- Barrett, A. M., Crucian, G. P., Schwartz, R. L., & Heilman, K. M. (2000). Testing memory for self-generated items in dementia. *Neurology*, *54*(6), 1258–1264. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.6.1258>
- Bench, C., Frith, C., Grasby, P., Friston, K., Paulesu, E., Frackowiak, R., & Dolan, R. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using the stroop test. *Neuropsychologia*, *31*(9), 907–922. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(93\)90147-r](https://doi.org/10.1016/0028-3932(93)90147-r)
- Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *the Journal of General Psychology*, *39*(1), 15–22. <https://doi.org/10.1080/00221309.1948.9918159>
- Boehler, C., Appelbaum, L., Krebs, R., Hopf, J., & Woldorff, M. (2010). Pinning down response inhibition in the brain — Conjunction analyses of the Stop-signal task. *NeuroImage*, *52*(4), 1621–1632. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.276>
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Butters, N., Salmon, D. P., & Paulsen, J. S. (1993). Utility of a modified version of the wisconsin card sorting test in the detection of dementia of the alzheimer type. *Clinical Neuropsychologist*, *7*(2), 161–170. <https://doi.org/10.1080/13854049308401518>

- Bondi, M. W., Serody, A. B., Chan, A. S., Ebersson-Shumate, S. C., Delis, D. C., Hansen, L. A., & Salmon, D. P. (2002). Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology, 16*(3), 335–343. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.16.3.335>
- Borella, E., & De Beni, R. (2011). *I meccanismi base della cognizione nell'invecchiamento: memoria di lavoro, inibizione e velocità di elaborazione*. Il Mulino.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica, 82*(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/bf00308809>
- Braaten, A. J., Parsons, T. D., McCue, R., Sellers, A., & Burns, W. J. (2006). NEUROCOGNITIVE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DEMENTING DISEASES: ALZHEIMER'S DEMENTIA, VASCULAR DEMENTIA, FRONTOTEMPORAL DEMENTIA, AND MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. *International Journal of Neuroscience, 116*(11), 1271–1293. <https://doi.org/10.1080/00207450600920928>
- Braver, T. S. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cerebral Cortex, 11*(9), 825–836. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.9.825>
- Brooks, V. B. (1986). *The neural basis of motor control*. Oxford University Press, USA.
- Brown, J. W., & Braver, T. S. (2005). Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science, 307*(5712), 1118–1121. <https://doi.org/10.1126/science.1105783>
- Brown, L. A., Shumway-Cook, A., & Woollacott, M. H. (1999). Attentional demands and postural Recovery: The Effects of aging. *the Journals of Gerontology. Series*

- a, Biological Sciences and Medical Sciences*, 54(4), M165–M171.
<https://doi.org/10.1093/gerona/54.4.m165>
- Brutkowski, S., & Mempel, E. (1961). Disinhibition of Inhibitory Conditioned Responses following Selective Brain Lesions in Dogs. *Science*, 134(3495), 2040–2041.
<https://doi.org/10.1126/science.134.3495.2040>
- Bunge, S. A., Hazeltine, E., Scanlon, M. D., Rosen, A. C., & Gabrieli, J. (2002). Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection. *NeuroImage*, 17(3), 1562–1571. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1252>
- Burgess, P. W. (1994). *Theory and methodology in executive function research*. (In P. Rabbitt (Ed.), *Theory and methodology of frontal and executive function* (pp. 81–116).). East Sussex, UK: Psychology Press.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996a). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34(4), 263–272.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00104-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00104-2)
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996b). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34(4), 263–272.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00104-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00104-2)
- Burns, J. M., Galvin, J. E., Roe, C. M., Morris, J. C., & McKeel, D. W. (2005). The pathology of the substantia nigra in Alzheimer disease with extrapyramidal signs. *Neurology*, 64(8), 1397–1403.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000158423.05224.7f>
- Cahn, D. A., Salmon, D. P., Bondi, M. W., Butters, N., Johnson, S. A., Wiederholt, W. C., & Barrett-Connor, E. (1997). A population-based analysis of qualitative features of the neuropsychological test performance of individuals with dementia

- of the Alzheimer type: Implications for individuals with questionable dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3(4), 387–393. <https://doi.org/10.1017/s1355617797003871>
- Cai, W., & Leung, H. (2011). Rule-Guided Executive control of response inhibition: functional topography of the inferior frontal cortex. *PloS One*, 6(6), e20840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020840>
- Campbell, K. L., Trelle, A., & Hasher, L. (2014). Hyper-binding across time: Age differences in the effect of temporal proximity on paired-associate learning. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 40(1), 293–299. <https://doi.org/10.1037/a0034109>
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D., & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(4), 1944–1948. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.4.1944>
- Casey, B. J., Trainor, R., Giedd, J., Vauss, Y., Vaituzis, C. K., Hamburger, S., Kozuch, P., & Rapoport, J. L. (1997). The role of the anterior cingulate in automatic and controlled processes: A developmental neuroanatomical study. *Developmental Psychobiology*, 30(1), 61–69. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2302\(199701\)30:1](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2302(199701)30:1)
- Castiglioni, S., Pelati, O., Zuffi, M., Somalvico, F., Marino, L., Tentorio, T., & Franceschi, M. (2006). The Frontal Assessment Battery Does Not Differentiate Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(2), 125–131. <https://doi.org/10.1159/000093665>

- Ceccarini, J., Liu, H., Van Laere, K., Morris, E. D., & Sander, C. Y. (2020). Methods for quantifying neurotransmitter dynamics in the living brain with PET imaging. *Frontiers in Physiology, 11*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00792>
- Cerella, J., & Hale, S. (1994). The rise and fall in information-processing rates over the life span. *Acta Psychologica, 86*(2–3), 109–197. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(94\)90002-7](https://doi.org/10.1016/0001-6918(94)90002-7)
- Chen, C., Muggleton, N., Tzeng, O., Hung, D., & Juan, C. (2009). Control of prepotent responses by the superior medial frontal cortex. *NeuroImage, 44*(2), 537–545. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.005>
- Collette, F., Amieva, H., Adam, S., Hogge, M., Van Der Linden, M., Fabrigoule, C., & Salmon, E. (2007). Comparison of inhibitory functioning in mild Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex, 43*(7), 866–874. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70686-5](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70686-5)
- Collette, F., Van Der Linden, M., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2001). The Functional Anatomy of Inhibition Processes Investigated with the Hayling Task. *NeuroImage, 14*(2), 258–267. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0846>
- Comalli, P. E., Wapner, S., & Werner, H. (1962). Interference Effects of Stroop Color-Word Test in Childhood, Adulthood, and Aging. *Journal of Genetic Psychology*/the *Journal of Genetic Psychology, 100*(1), 47–53. <https://doi.org/10.1080/00221325.1962.10533572>
- Connelly, S. L., & Hasher, L. (1993). Aging and the inhibition of spatial location. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance, 19*(6), 1238–1250. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.19.6.1238>

- Coulacoglou, C., & Saklofske, D. H. (2017). *Chapter 5 - Executive Function, Theory of Mind, and Adaptive Behaviour*. In D. H. Saklofske (Ed.), *Psychometrics and Psychological Assessment: Principles and Applications*. Academic Press.
- Cras, P., Smith, M. A., Richey, P. L., Siedlak, S. L., Mulvihill, P., & Perry, G. (1995). Extracellular neurofibrillary tangles reflect neuronal loss and provide further evidence of extensive protein cross-linking in Alzheimer disease. *Acta Neuropathologica*, *89*(4), 291–295. <https://doi.org/10.1007/bf00309621>
- Currie, J., Ramsden, B., McArthur, C., & Maruff, P. (1991). Validation of a clinical antisaccadic eye movement test in the assessment of dementia. *Archives of Neurology*, *48*(6), 644–648. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530180102024>
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, *118*(1), 279–306. <https://doi.org/10.1093/brain/118.1.279>
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, *64*(1), 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Donders, F. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, *30*, 412–431. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(69\)90065-1](https://doi.org/10.1016/0001-6918(69)90065-1)
- Dosenbach, N. U., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(3), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.001>
- Drewe, E. (1975). Go - no go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex*, *11*(1), 8–16. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(75\)80015-3](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(75)80015-3)

- Dulaney, C. L., & Rogers, W. A. (n.d.). Mechanisms underlying reduction in Stroop interference with practice for young and old adults. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 20(2), 470–484. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.20.2.470>
- Dum, R., & Strick, P. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *the Journal of Neuroscience/the Journal of Neuroscience*, 11(3), 667–689. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.11-03-00667.1991>
- Duyckaerts, C., Delatour, B., & Potier, M. (2009). Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathologica*, 118(1), 5–36. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0532-1>
- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2005). Is anterior cingulate cortex necessary for cognitive control? *Brain*, 128(4), 788–796. <https://doi.org/10.1093/brain/awh405>
- Fernandez-Duque, D., & Black, S. E. (2006). Attentional networks in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 20(2), 133–143. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.2.133>
- Fineberg, N. A., Apergis-Schoute, A. M., Vaghi, M. M., Banca, P., Gillan, C. M., Voon, V., Chamberlain, S. R., Cinosi, E., Reid, J., Shahper, S., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2017). Mapping Compulsivity in the DSM-5 Obsessive Compulsive and Related Disorders: cognitive domains, neural circuitry, and treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(1), 42–58. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx088>
- Fineberg, N. A., Chamberlain, S. R., Goudriaan, A. E., Stein, D. J., Vanderschuren, L. J. M. J., Gillan, C. M., Shekar, S., Gorwood, P. a. P. M., Voon, V., Morein-Zamir,

- S., Denys, D., Sahakian, B. J., Moeller, F. G., Robbins, T. W., & Potenza, M. N. (2014). New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums*, *19*(1), 69–89. <https://doi.org/10.1017/s1092852913000801>
- Fisher, L. M., Freed, D. M., & Corkin, S. (1990). Stroop Color-Word Test performance in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *12*(5), 745–758. <https://doi.org/10.1080/01688639008401016>
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, *21*(3). <https://doi.org/10.1515/revneuro.2010.21.3.187>
- Floden, D., & Stuss, D. T. (2006). Inhibitory Control is Slowed in Patients with Right Superior Medial Frontal Damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(11), 1843–1849. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.11.1843>
- Fox, L. S., Olin, J. T., Erblieh, J., Ippen, C. G., & Schneider, L. S. (1998). Severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease affects list learning using the California Verbal Learning Test (CVLT). *Int J Geriatr Psychiatry*, *13*: 544-9. PMID: 9733335.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The Relations among inhibition and interference control Functions: A Latent-Variable Analysis. *Journal of Experimental Psychology. General*, *133*(1), 101–135. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101>
- Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B., Thudium, D., Grønholdt, M. M., & Tybjærg-Hansen, A. (2001). APOE genotype predicts AD and other dementia but not

- ischemic cerebrovascular disease. *Neurology*, *56*(2), 194–200.
<https://doi.org/10.1212/wnl.56.2.194>
- Fuld, P. A., Katzman, R., Davies, P., & Terry, R. D. (1982). Intrusions as a sign of Alzheimer dementia chemical and pathological verification. *Annals of Neurology*, *11*(2), 155–159. <https://doi.org/10.1002/ana.410110208>
- Gainotti, G., Marra, C., Villa, G., Parlato, V., & Chiarotti, F. (1998). Sensitivity and specificity of some neuropsychological markers of Alzheimer dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *12*(3), 152–162.
<https://doi.org/10.1097/00002093-199809000-00006>
- Garavan, H., Hester, R., Murphy, K., Fassbender, C., & Kelly, C. (2006). Individual differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control. *Brain Research*, *1105*(1), 130–142. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.03.029>
- Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(14), 8301–8306. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.8301>
- George, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ring, H., Casey, B. J., Trimble, M. R., Horwitz, B., Herscovitch, P., & Post, R. M. (1994). Regional brain activity when selecting a response despite interference: An H215O PET study of the stroop and an emotional stroop. *Human Brain Mapping*, *1*(3), 194–209.
<https://doi.org/10.1002/hbm.460010305>
- Gerschlagler, W., Siebner, H. R., & Rothwell, J. C. (2001). Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology*, *57*(3), 449–455. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.3.449>

- Godefroy, O., & Rousseaux, M. (1996). Binary choice in patients with prefrontal or posterior brain damage. A relative judgement theory analysis. *Neuropsychologia*, *34*(10), 1029–1038. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(96\)00012-7](https://doi.org/10.1016/0028-3932(96)00012-7)
- Gold, D., Andres, D., Arbuckle, T., & Schwartzman, A. (1988). Measurement and correlates of verbosity in elderly people. *Journal of Gerontology*, *43*(2), P27–P33. <https://doi.org/10.1093/geronj/43.2.p27>
- Grafton, S., Mazziotta, J., Presty, S., Friston, K., Frackowiak, R., & Phelps, M. (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *the Journal of Neuroscience/the Journal of Neuroscience*, *12*(7), 2542–2548. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.12-07-02542.1992>
- Greenwood, P. M. (2000). The frontal aging hypothesis evaluated. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *6*(6), 705–726. <https://doi.org/10.1017/s1355617700666092>
- Hamm, V. P., & Hasher, L. (1992). Age and the availability of inferences. *Psychology and Aging*, *7*(1), 56–64. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.7.1.56>
- Harnishfeger, K. K. (1995). The development of cognitive inhibition. In *Elsevier eBooks* (pp. 175–204). <https://doi.org/10.1016/b978-012208930-5/50007-6>
- Hasher, L., Zacks, R. T., & May, C. P. (1999). Inhibitory control, circadian arousal, and age. In *The MIT Press eBooks* (pp. 653–676). <https://doi.org/10.7551/mitpress/1480.003.0032>
- Healey, M. K., Campbell, K. L., Hasher, L., & Osher, L. (2010). Direct evidence for the role of inhibition in resolving interference in memory. *Psychological Science*, *21*(10), 1464–1470. <https://doi.org/10.1177/0956797610382120>

- Healey, M. K., Ngo, K. W. J., & Hasher, L. (2013). Below-Baseline suppression of competitors during interference resolution by younger but not older adults. *Psychological Science*, *25*(1), 145–151. <https://doi.org/10.1177/0956797613501169>
- Heaton, R. K. (1981). *Manual for the Wisconsin Card Sorting Test Odessa*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2002). The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, *109*(4), 679–709. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.109.4.679>
- Hornberger, M., & Bertoux, M. (2015). Right lateral prefrontal cortex—specificity for inhibition or strategy use? *Brain*, *138*(4), 833–835. <https://doi.org/10.1093/brain/awv027>
- Hu, S., Ide, J. S., Chao, H. H., Castagna, B., Fischer, K. A., Zhang, S., & Li, C. R. (2018). Structural and functional cerebral bases of diminished inhibitory control during healthy aging. *Human Brain Mapping*, *39*(12), 5085–5096. <https://doi.org/10.1002/hbm.24347>
- Humberstone, M., Sawle, G. V., Clare, S., Hykin, J., Coxon, R., Bowtell, R., Macdonald, I. A., & Morris, P. G. (1997). Functional magnetic resonance imaging of single motor events reveals human presupplementary motor area. *Annals of Neurology*, *42*(4), 632–637. <https://doi.org/10.1002/ana.410420414>
- Ikier, S., Yang, L., & Hasher, L. (2008). Implicit proactive interference, age, and automatic versus controlled retrieval strategies. *Psychological Science*, *19*(5), 456–461. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02109.x>

- Johansson, L., Guo, X., Hällström, T., Norton, M. C., Waern, M., Östling, S., Bengtsson, C., & Skoog, I. (2013). Common psychosocial stressors in middle-aged women related to longstanding distress and increased risk of Alzheimer's disease: a 38-year longitudinal population study. *BMJ Open*, *3*(9), e003142. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003142>
- Kang, W., Wang, J., & Malvaso, A. (2022). Inhibitory Control in aging: The Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.771885>
- Kausler, D. H. (1991). Experimental Psychology, Cognition, and Human aging. In *Springer eBooks*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-9695-6>
- Kawashima, R., Satoh, K., Itoh, H., Ono, S., Furumoto, S., Gotoh, R., Koyama, M., Yoshioka, S., Takahashi, T., Takahashi, K., Yanagisawa, T., & Fukuda, H. (1996). Functional anatomy of GO/NO-GO discrimination and response selection – a PET study in man. *Brain Research*, *728*(1), 79–89. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)00389-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)00389-7)
- Kelly, A. M. C., Hester, R., Murphy, K., Javitt, D. C., Foxe, J. J., & Garavan, H. (2004). Prefrontal-subcortical dissociations underlying inhibitory control revealed by event-related fMRI. *European Journal of Neuroscience/EJN. European Journal of Neuroscience*, *19*(11), 3105–3112. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816x.2004.03429.x>
- Kiehl, K. A., Liddle, P. F., & Hopfinger, J. B. (2000). Error processing and the rostral anterior cingulate: An event-related fMRI study. *Psychophysiology*, *37*(2), 216–223. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3720216>

- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Sekihara, K., & Miyashita, Y. (1998). No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *European Journal of Neuroscience/EJN. European Journal of Neuroscience*, *10*(3), 1209–1213. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00167.x>
- Koriat, A., Ben-Zur, H., & Sheffer, D. (1988). Telling the same story twice: Output monitoring and age. *Journal of Memory and Language*, *27*(1), 23–39. [https://doi.org/10.1016/0749-596x\(88\)90046-0](https://doi.org/10.1016/0749-596x(88)90046-0)
- Koss, E., Ober, B. A., Delis, D. C., & Friedland, R. P. (1984). The Stroop Color-Word Test: Indicator of Dementia Severity. *International Journal of Neuroscience*, *24*(1), 53–61. <https://doi.org/10.3109/00207458409079534>
- Kramer, A. F., Humphrey, D. G., Larish, J. F., Logan, G. D., & Strayer, D. L. (1994). Aging and inhibition: Beyond a unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychology and Aging*, *9*(4), 491–512. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.9.4.491>
- Kunishio, K., & Haber, S. N. (1994). Primate cingulostriatal projection: Limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *Journal of Comparative Neurology*, *350*(3), 337–356. <https://doi.org/10.1002/cne.903500302>
- Lafosse, J. M., Reed, B. R., Mungas, D., Sterling, S. B., Wahbeh, H., & Jagust, W. J. (1997). Fluency and memory differences between ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *11*(4), 514–522. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.11.4.514>
- Larrue, V., Celsis, P., Bès, A., & Marc-Vergnes, J. P. (1994). The functional anatomy of attention in humans: cerebral blood flow changes induced by reading, naming,

- and the stroop effect. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *14*(6), 958–962. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1994.128>
- Leimkuhler, M. E., & Mesulam, M. (1985a). Reversible go–no go deficits in a case of frontal lobe tumor. *Annals of Neurology*, *18*(5), 617–619. <https://doi.org/10.1002/ana.410180518>
- Leimkuhler, M. E., & Mesulam, M. (1985b). Reversible go–no go deficits in a case of frontal lobe tumor. *Annals of Neurology*, *18*(5), 617–619. <https://doi.org/10.1002/ana.410180518>
- Li, C. R., Huang, C., Constable, R. T., & Sinha, R. (2006). Imaging response inhibition in a Stop-Signal task: neural correlates independent of signal monitoring and Post-Response processing. *the Journal of Neuroscience/the Journal of Neuroscience*, *26*(1), 186–192. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3741-05.2006>
- Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, *91*(3), 295–327. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.91.3.295>
- Ludwig, C., Borella, E., Tettamanti, M., & De Ribaupierre, A. (2010). Adult age differences in the Color Stroop Test: A comparison between an Item-by-item and a Blocked version. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *51*(2), 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.09.040>
- Lustig, C., Hasher, L., & Tonev, S. T. (2006). Distraction as a determinant of processing speed. *Psychonomic Bulletin & Review*, *13*(4), 619–625. <https://doi.org/10.3758/bf03193972>

- Lustig, C., May, C. P., & Hasher, L. (2001). Working memory span and the role of proactive interference. *Journal of Experimental Psychology. General*, *130*(2), 199–207. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.130.2.199>
- MacLeod, C. M. (2008). The concept of inhibition in cognition. In *American Psychological Association eBooks* (pp. 3–23). <https://doi.org/10.1037/11587-001>
- Mangialasche, F., Xu, W., & Kivipelto, M. (2013). Prevention of Alzheimer's Disease: intervention studies. In *InTech eBooks*. <https://doi.org/10.5772/55034>
- Matías-Guiu, J. A., Cabrera-Martín, M. N., Valles-Salgado, M., Rognoni, T., Galán, L., Moreno-Ramos, T., Carreras, J. L., & Matías-Guiu, J. (2018). Inhibition impairment in frontotemporal dementia, amyotrophic lateral sclerosis, and Alzheimer's disease: clinical assessment and metabolic correlates. *Brain Imaging and Behavior*, *13*(3), 651–659. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9891-3>
- May, C. P. (1999). Synchrony effects in cognition: The costs and a benefit. *Psychonomic Bulletin & Review*, *6*(1), 142–147. <https://doi.org/10.3758/bf03210822>
- McCarthy, P., Benuskova, L., & Franz, E. A. (2014). The age-related posterior-anterior shift as revealed by voxelwise analysis of functional brain networks. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00301>
- McMorris, T. (2015). *Exercise-Cognition interaction: Neuroscience Perspectives*. Academic Press.
- Menon, V., Adleman, N. E., White, C., Glover, G., & Reiss, A. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Human Brain Mapping*, *12*(3), 131–143. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200103\)12:3](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200103)12:3)

- Metzler, C., & Parkin, A. J. (2000). Reversed negative priming following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 38(4), 363–379. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(99\)00097-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(99)00097-4)
- Mi, W., Van Wijk, N., Cansev, M., Sijben, J. W., & Kamphuis, P. J. (2013). Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition*, 29(9), 1080–1089. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.01.024>
- Migliaccio, R., Tanguy, D., Bouzigues, A., Sezer, I., Dubois, B., Ber, I. L., Batrancourt, B., Godefroy, V., & Lévy, R. (2020). Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias. *Cortex*, 131, 265–283. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.08.001>
- Milner, B. (1964). *Some effects of frontal lobectomy in man*. In *The Frontal Granular Cortex and Behavior* (J. M. Warren and K. Akert, Eds., pp. 313–334). McGraw-Hill, New York.
- Miyake, A., & Friedman, N. P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(1), 8–14. <https://doi.org/10.1177/0963721411429458>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Moal, S. L., Reymann, J., Thomas, V., Cattenoz, C., Lieury, A., & Allain, H. (1997). Effect of normal aging and of Alzheimer's disease on episodic memory. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 8(5), 281–287. <https://doi.org/10.1159/000106645>

- Mostofsky, S. H., Schafer, J. G., Abrams, M. T., Goldberg, M. C., Flower, A. A., Boyce, A., Courtney, S. M., Calhoun, V. D., Kraut, M. A., Denckla, M. B., & Pekar, J. J. (2003). fMRI evidence that the neural basis of response inhibition is task-dependent. *Cognitive Brain Research*, *17*(2), 419–430. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(03\)00144-7](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(03)00144-7)
- Mostofsky, S. H., & Simmonds, D. J. (2008). Response inhibition and response selection: two sides of the same coin. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(5), 751–761. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20500>
- Mountain, M. A., & Snow, W. G. (1993). Wisconsin card sorting test as a measure of frontal pathology: A review. *Clinical Neuropsychologist*, *7*(1), 108–118. <https://doi.org/10.1080/13854049308401893>
- Müller, H. J., & Rabbitt, P. M. (1989). Reflexive and voluntary orienting of visual attention: Time course of activation and resistance to interruption. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *15*(2), 315–330. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.15.2.315>
- Mulligan, R., Mackinnon, A., Jorm, A. F., Giannakopoulos, P., & Michel, J. P. (1996). A comparison of alternative methods of screening for dementia in clinical settings. *Archives of Neurology*, *53*(6), 532–536. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550060074019>
- Namba, Y., Tomonaga, M., Kawasaki, H., Otomo, E., & Ikeda, K. (1991). Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Research*, *541*(1), 163–166. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91092-f](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91092-f)

- Neill, W. T., Valdes, L. A., & Terry, K. M. (1995). Selective attention and the inhibitory control of cognition. In *Elsevier eBooks* (pp. 207–261). <https://doi.org/10.1016/b978-012208930-5/50008-8>
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., De Jong, R., Kok, A., & Van Der Molen, M. W. (2000). Inhibitory inefficiency and failures of intention activation: Age-related decline in the control of saccadic eye movements. *Psychology and Aging, 15*(4), 635–647. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.15.4.635>
- O’Callaghan, C., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2013). Inhibitory dysfunction in frontotemporal dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 27*(2), 102–108. <https://doi.org/10.1097/wad.0b013e318265bbc9>
- Paolo, A. M., Tröster, A. I., Blackwell, K. T., Koller, W. C., & Axelrod, B. N. (1996). Utility of a Wisconsin card sorting test short form in persons with Alzheimer’s and Parkinson’s disease. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section a, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology/Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 18*(6), 892–897. <https://doi.org/10.1080/01688639608408310>
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 87*(1), 256–259. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.1.256>
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. *Nature Reviews. Neuroscience, 2*(6), 417–424. <https://doi.org/10.1038/35077500>

- Paus, T., Petrides, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1993). Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology*, *70*(2), 453–469. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.2.453>
- Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour☆. *Neuropsychologia*, *12*(3), 323–330. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(74\)90047-5](https://doi.org/10.1016/0028-3932(74)90047-5)
- Picton, T. W., Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallice, T., Binns, M. A., & Gillingham, S. (2006). Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cerebral Cortex*, *17*(4), 826–838. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhk031>
- Potter, L. M., & Grealy, M. A. (2008). Aging and Inhibition of a Prepotent Motor Response during an Ongoing Action. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition/Aging, Neuropsychology and Cognition*, *15*(2), 232–255. <https://doi.org/10.1080/13825580701336882>
- Qiu, C., Kivipelto, M., Agüero-Torres, H., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2004). Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen project: variation by age and sex. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *75*(6), 828–833. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.021493>
- Qiu, C., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2005). The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurology*, *4*(8), 487–499. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70141-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70141-1)

- Rabin, L., Barr, W., & Burton, L. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(1), 33–65. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.02.005>
- Radvansky, G. A., & Copeland, D. E. (2006). Walking through doorways causes forgetting: Situation models and experienced space. *Memory & Cognition*, *34*(5), 1150–1156. <https://doi.org/10.3758/bf03193261>
- Ranchod, S., Rakobowchuk, M., & Gonzalez, C. (2023). Distinct age-related brain activity patterns in the prefrontal cortex when increasing cognitive load: A functional near-infrared spectroscopy study. *PloS One*, *18*(12), e0293394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293394>
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., Van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G. P., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M., Rosen, H., . . . Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, *134*(9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Raz, N. (2000). *Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings*. (In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* 2nd ed., pp. 1–90.). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorff, D., & Acker, J. D. (2005). Regional Brain changes in aging

- Healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676–1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>
- Rey-Mermet, A., Gade, M., & Oberauer, K. (2018). Should we stop thinking about inhibition? Searching for individual and age differences in inhibition ability. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *44*(4), 501–526. <https://doi.org/10.1037/xlm0000450>
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, *306*(5695), 443–447. <https://doi.org/10.1126/science.1100301>
- Rizzo, V., Siebner, H. R., Modugno, N., Pesenti, A., Münchau, A., Gerschlager, W., Webb, R. M., & Rothwell, J. C. (2004). Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *Journal of Physiology*, *554*(2), 483–495. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.048777>
- Rochat, L., Billieux, J., Van Der Linden, A. J., Annoni, J., Zekry, D., Gold, G., & Van Der Linden, M. (2013). A multidimensional approach to impulsivity changes in mild Alzheimer's disease and control participants: Cognitive correlates. *Cortex*, *49*(1), 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.08.004>
- Rouleau, I., Imbault, H., Laframboise, M., & Bédard, M. (2001). Pattern of intrusions in verbal recall: Comparison of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and frontal lobe dementia. *Brain and Cognition*, *46*(1–2), 244–249. [https://doi.org/10.1016/s0278-2626\(01\)80076-2](https://doi.org/10.1016/s0278-2626(01)80076-2)

- Rüb, U., Del Tredici, K., Del Turco, D., & Braak, H. (2002). The intralaminar nuclei assigned to the medial pain system and other components of this system are early and progressively affected by the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 23(4), 279–290. [https://doi.org/10.1016/s0891-0618\(02\)00007-8](https://doi.org/10.1016/s0891-0618(02)00007-8)
- Rubia, K., Russell, T., Overmeyer, S., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Sharma, T., Simmons, A., Williams, S. C., Giampietro, V., Andrew, C. M., & Taylor, E. (2001). Mapping Motor Inhibition: Conjunctive Brain Activations across Different Versions of Go/No-Go and Stop Tasks. *NeuroImage*, 13(2), 250–261. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0685>
- Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J., & Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *NeuroImage*, 20(1), 351–358. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00275-1](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00275-1)
- Rubin, D. C. (1999). Frontal-Striatal circuits in Cognitive aging: Evidence for Caudate involvement. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition/Aging, Neuropsychology and Cognition*, 6(4), 241–259. [https://doi.org/10.1076/1382-5585\(199912\)06:04;1-b;ft241](https://doi.org/10.1076/1382-5585(199912)06:04;1-b;ft241)
- Rushworth, M., Walton, M., Kennerley, S., & Bannerman, D. (2004). Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 410–417. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.009>
- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>

- Salthouse, T. A. (2010). Is flanker-based inhibition related to age? Identifying specific influences of individual differences on neurocognitive variables. *Brain and Cognition*, 73(1), 51–61. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.02.003>
- Salthouse, T. A. (2016). Theoretical Perspectives on Cognitive aging. In *Psychology Press eBooks*. <https://doi.org/10.4324/9781315785363>
- Salthouse, T. A., & Babcock, R. L. (1991). Decomposing adult age differences in working memory. *Developmental Psychology*, 27(5), 763–776. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.27.5.763>
- Santillo, A. F., Lundblad, K., Nilsson, M., Waldö, M. L., Van Westen, D., Lätt, J., Nordström, E. B., Vestberg, S., Lindberg, O., & Nilsson, C. (2016). Grey and White Matter Clinico-Anatomical Correlates of Disinhibition in Neurodegenerative Disease. *PloS One*, 11(10), e0164122. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164122>
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7(3), 273–295. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.7.3.273>
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Bang, W., & Bennett, D. A. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*, 69(24), 2197–2204. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24>
- Schultz, C., Ghebremedhin, E., Del Tredici, K., Rüb, U., & Braak, H. (2004). High prevalence of thorn-shaped astrocytes in the aged human medial temporal lobe. *Neurobiology of Aging*, 25(3), 397–405. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(03\)00113-1](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(03)00113-1)

- Scullin, M. K., Bugg, J. M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2011). Prospective memory and aging: preserved spontaneous retrieval, but impaired deactivation, in older adults. *Memory & Cognition*, *39*(7), 1232–1240. <https://doi.org/10.3758/s13421-011-0106-z>
- Sebastian, A., Baldemann, C., Feige, B., Katzev, M., Scheller, E., Hellwig, B., Lieb, K., Weiller, C., Tüscher, O., & Klöppel, S. (2013). Differential effects of age on subcomponents of response inhibition. *Neurobiology of Aging*, *34*(9), 2183–2193. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.013>
- Sebastian, M. V., Menor, J., & Elosua, R. (2001). Patterns of errors in short-term forgetting in AD and ageing. *Memory*, *9*(4–6), 223–231. <https://doi.org/10.1080/09658210143000038>
- Selden, N., Mesulam, M., & Geula, C. (1994). Human striatum: the distribution of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Research*, *648*(2), 327–331. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91136-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91136-3)
- Selkoe, D. J. (2008). Biochemistry and molecular biology of amyloid B-Protein and the mechanism of Alzheimer's Disease. In *Handbook of clinical neurology* (pp. 245–260). [https://doi.org/10.1016/s0072-9752\(07\)01223-7](https://doi.org/10.1016/s0072-9752(07)01223-7)
- Shilling, V., Chetwynd, A., & Rabbitt, P. (2002). Individual inconsistency across measures of inhibition: an investigation of the construct validity of inhibition in older adults. *Neuropsychologia*, *40*(6), 605–619. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00157-9](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00157-9)
- Silva-Filho, J. H., Pasian, S. R., & De Assis Carvalho Do Vale, F. (2007). Typical performance of elderly patients with Alzheimer disease on the Wisconsin Card

- Sorting Test (WCST). *Dementia & Neuropsychologia*, 1(2), 181–189.
<https://doi.org/10.1590/s1980-57642008dn10200011>
- Simone, P. M., & Baylis, G. C. (1997). Selective attention in a reaching task: Effect of normal aging and alzheimer's disease. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 23(3), 595–608.
<https://doi.org/10.1037/0096-1523.23.3.595>
- Smith, R. (1992). *Inhibition: History and Meaning in the Sciences of Mind and Brain*. Univ of California Press.
- Solomon, A., Mangialasche, F., Richard, E., Andrieu, S., Bennett, D. A., Breteler, M., Fratiglioni, L., Hooshmand, B., Khachaturian, A. S., Schneider, L. S., Skoog, I., & Kivipelto, M. (2014). Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 229–250.
<https://doi.org/10.1111/joim.12178>
- Soloveva, M. V., Jamadar, S. D., Poudel, G., & Georgiou-Karistianis, N. (2018). A critical review of brain and cognitive reserve in Huntington's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews/Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 88, 155–169. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.003>
- Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 22(2), 461–479. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.22.2.461>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448–460. <https://doi.org/10.1017/s1355617702813248>

- Stine, E. L., & Wingfield, A. (1987). Process and strategy in memory for speech among younger and older adults. *Psychology and Aging, 2*(3), 272–279. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.2.3.272>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, 18*(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Stuss, D. T., Binns, M. A., Murphy, K. J., & Alexander, M. P. (2002). Dissociation within the anterior attentional system: Effects of task complexity and irrelevant information on reaction time speed and accuracy. *Neuropsychology, 16*(4), 500–513. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.16.4.500>
- Sullivan, M. P., Faust, M. E., & Balota, D. A. (1995). Identity negative priming in older adults and individuals with dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology, 9*(4), 537–555. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.9.4.537>
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neuroscience, 9*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-102>
- Taylor, S. F., Kornblum, S., Lauber, E. J., Minoshima, S., & Koeppe, R. A. (1997). Isolation of specific interference processing in the stroop task: PET activation studies. *NeuroImage, 6*(2), 81–92. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0285>
- Thal, D. R., Hartig, W., & Schober, R. (1999). Diffuse plaques in the molecular layer show intracellular A beta(8-17)-immunoreactive deposits in subpial astrocytes. *Clin Neuropathol, 18*:266-231. PMID: 10505431.
- Uchiyama, C. (1994). Frontal lobe functioning in geriatric and non-geriatric samples: An argument for multimodal analyses. *Archives of Clinical Neuropsychology, 9*(3), 215–227. [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(94\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0887-6177(94)90027-2)

- Uttl, B., & Graf, P. (1997). Color-Word Stroop test performance across the adult life span. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section a, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology/Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(3), 405–420. <https://doi.org/10.1080/01688639708403869>
- Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex*, 2(6), 435–443. <https://doi.org/10.1093/cercor/2.6.435-a>
- Wager, T. D., Sylvester, C. C., Lacey, S. C., Nee, D. E., Franklin, M., & Jonides, J. (2005). Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *NeuroImage*, 27(2), 323–340. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.054>
- Watanabe, J., Sugiura, M., Sato, K., Sato, Y., Maeda, Y., Matsue, Y., Fukuda, H., & Kawashima, R. (2002). The human prefrontal and parietal association cortices are involved in NO-GO performances: an Event-Related FMRI study. *NeuroImage*, 17(3), 1207–1216. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1198>
- Williams, B. R., Ponesse, J. S., Schachar, R. J., Logan, G. D., & Tannock, R. (1999a). Development of inhibitory control across the life span. *Developmental Psychology*, 35(1), 205–213. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.35.1.205>
- Williams, B. R., Ponesse, J. S., Schachar, R. J., Logan, G. D., & Tannock, R. (1999b). Development of inhibitory control across the life span. *Developmental Psychology*, 35(1), 205–213. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.35.1.205>
- Wilson, S. P., & Kipp, K. (1998). The Development of Efficient Inhibition: Evidence from Directed-Forgetting Tasks. *Developmental Review*, 18(1), 86–123. <https://doi.org/10.1006/drev.1997.0445>

- Wimo, A., Jönsson, L., Bond, J., Prince, M., & Winblad, B. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia*, 9(1), 1. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.006>
- Wisconsin card sorting test performance as a measure of frontal lobe damage. (1991). *Neuropsychological Rehabilitation*, 1(3), 222. <https://doi.org/10.1080/09602019108520169>
- Wyss-Coray, T., & Rogers, J. (2011). Inflammation in Alzheimer Disease--A brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1), a006346. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006346>
- Xu, Y., Zhao, M., Han, Y., & Zhang, H. (2020). GABAergic Inhibitory Interneuron Deficits in Alzheimer's Disease: Implications for treatment. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00660>