



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Neuroscienze e riabilitazione neuropsicologica

Tesi di Laurea Magistrale

**Il Disturbo Neurocognitivo Lieve: un progetto per
l'identificazione di fattori prognostici**

*Mild Cognitive Impairment MCI: a project for the identification of
prognostic factors.*

Relatore:

Prof.ssa Patrizia Silvia Bisiacchi

Dipartimento di Psicologia Generale

Laureando: Filippo Salvalaggio

Matricola: 2020964

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE.....	5
1. CAPITOLO 1 - IL DISTURBO NEUROCOGNITIVO LIEVE o MILD COGNITIVE IMPAIRMENT	9
1.1. Una complessa definizione	9
1.2. Un confine tra invecchiamento sano, MCI e disturbo neurocognitivo maggiore	11
1.3. I criteri clinici per la diagnosi di MCI	15
1.4. I fattori di rischio	18
1.5. Caratteristiche neuro-bio-psicologiche	21
1.6. Il trattamento per MCI	25
2. CAPITOLO 2 - LE FUNZIONI ESECUTIVE	29
2.1. Il lobo prefrontale	29
2.2. Una definizione articolata	32
2.3. Le sindromi disesecutive	34
2.3.1. <i>La sindrome disesecutiva dorso-laterale</i>	<i>34</i>
2.3.2. <i>La sindrome disesecutiva orbitofrontale</i>	<i>35</i>
2.3.3. <i>La sindrome disesecutiva mediale e corteccia cingolata anteriore</i>	<i>37</i>
2.4. Le funzioni esecutive in soggetti con MCI	37
2.5. La valutazione delle funzioni esecutive	40
3. CAPITOLO 3 - UN PORGETTO DI RICERCA PER L'IDENTIFICAZIONE DI FATTORI PROGNOSTICI IN MCI	45
3.1. I test utilizzati nella valutazione NPS	47
3.1.1. <i>Activites of Daily Living (ADL) e Instrumental Activites of Daily Living (IADL)</i>	<i>47</i>
3.1.2. <i>Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)</i>	<i>47</i>
3.1.3. <i>Test dell'Orologio</i>	<i>48</i>

3.1.4. <i>Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)</i>	49
3.1.5. <i>Test delle 15 parole di Rey</i>	50
3.1.6. <i>Digit Span</i>	51
3.1.7. <i>Trail Making Test (TMT)</i>	52
3.1.8. <i>Frontal Assessment Battery (FAB)</i>	53
3.1.9. <i>Test dei Giudizi Verbali</i>	53
3.1.10. <i>Copia di disegni con o senza elementi di programmazione (CD e CDP)</i>	54
3.2. Dati e analisi	55
3.2.1. <i>I partecipanti</i>	55
3.2.2. <i>La raccolta dati</i>	57
3.2.3. <i>Analisi statistica</i>	58
3.3. Risultati	58
3.4. Limiti della ricerca	67
4. CAPITOLO 4 - CONCLUSIONI	69
APPENDICE	75
Bibliografia	79

INTRODUZIONE

Il disturbo neurocognitivo lieve, definito più comunemente con il termine inglese *mild cognitive impairment (MCI)*, è un concetto complesso caratterizzato, a sua volta, da una definizione molto articolata che può essere riassunta in una condizione di deterioramento cognitivo lieve che non può essere rappresentativo dell'invecchiamento sano, ma non soddisfa nemmeno i criteri di quel disturbo che comunemente viene definito come "demenza". Rappresenta quindi un *continuum* tra il funzionamento cognitivo che caratterizza l'invecchiamento sano e quello rappresentativo di un disturbo neurocognitivo maggiore.

Proprio per la sua vasta complessità, ad oggi, non esistono eziologie precise che caratterizzano tale condizione, ma può essere rappresentativa di una condizione multifattoriale, in cui componenti genetiche, metaboliche, ambientali e abitudini di vita concorrono all'insorgenza e progressione di tale condizione cognitiva. Allo stesso tempo, proprio per il vasto interessamento funzionale e strutturale a livello cerebrale, non è possibile definire un unico profilo neuropsicologico (NPS) di MCI.

Già a partire dagli anni duemila è stata proposta una suddivisione a seconda dell'interessamento di un solo dominio o più domini cognitivi con riferimento alla presenza o assenza di disturbi amnesici (Petersen R.C. et al., 2004).

Seppur la suddivisione del MCI sia parte integrante della definizione del disturbo, la maggior parte delle ricerche si sono focalizzate sull'analisi dei disturbi della memoria come fattore predominante focalizzandosi in soggetti anziani come campione sperimentale (Petersen R.C. et al., 1999). Recentemente, però, è stato osservato che, soprattutto in soggetti più giovani, vi è una forte compromissione, in aggiunta, delle funzioni esecutive ed attentive (Hessen E. et al., 2014).

Il deterioramento del lobo prefrontale determina il decadimento delle funzioni esecutive comportando una vasta serie di disturbi che riguardano l'attenzione, la percezione, l'attività motoria, la memoria, la pianificazione e la programmazione, l'inibizione, l'astrazione, il linguaggio, l'affettività e l'emotività, il comportamento razionale e civile. Questo insieme di sintomi costituisce una sindrome ben riconoscibile denominata sindrome disesecutiva.

Studi su lesioni focali nel lobo prefrontale hanno permesso di individuare tre principali tipologie di sindromi disesecutive, descritte in seguito, a seconda della localizzazione del danno e sul pattern comportamentale che questo comportava.

Studi recenti si sono focalizzati sull'analisi del dominio cognitivo delle funzioni esecutive in pazienti con MCI riscontrando che, insieme al dominio della memoria, rappresenta un fattore di maggior rischio di sviluppo di MCI e di progressione da MCI a malattia di Alzheimer (AD) (Chen P. et al., 2001). Infatti, il loro decadimento sembra essere associato ad una riduzione delle autonomie strumentali della vita quotidiana, il quale rappresenta uno dei criteri di differenziazione tra la diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore e lieve secondo la nuova pubblicazione del DSM-5 che rappresenta la guida linea per i criteri diagnostici in contesti clinici.

In particolare, molte ricerche, si sono concentrate sull'analisi di quelle che possono essere le funzioni esecutive maggiormente compromesse in soggetti con diagnosi di MCI identificando un maggior deficit per la componente di *working memory*, la capacità inibitoria e di monitoraggio, la fluenza fonemica e la capacità di pianificazione (Blanco Martin E. et al., 2012) associate a un aumento delle degenerazioni neurofibrillare a livello prefrontale (Waltz J.A. et al., 2004).

Da questi presupposti il Centro di Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) dell'ospedale di Cittadella e di Camposampiero, per l'azienda ospedaliera AULSS6 di Padova, ha sviluppato un progetto con lo scopo di identificare alcuni fattori prognostici per la diagnosi di MCI e per la sua progressione in disturbo neurocognitivo maggiore, al fine di intervenire precocemente con percorsi di riabilitazione cognitiva, nonché unico trattamento, in Italia, per soggetti con diagnosi di MCI.

In questa parte di ricerca si è cercato di definire un profilo neuropsicologico globale in soggetti con diagnosi di MCI a partire da una valutazione globale del funzionamento cognitivo attraverso il *Mini-Mental State Examination (MMSE)* e il *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)*.

Successivamente sono stati presi in considerazione due sottogruppi, quello dei giovani-anziani con tutti i soggetti di età inferiore ai 70 anni, e quello degli anziani-anziani, formati da tutte le persone con età superiore ai 70 anni, e si è cercato di definire il profilo neurocognitivo globale di questi. Sono stati poi messi a confronti i dati ricavati dai due sottogruppi per identificare caratteristiche comuni o discordanti.

Inoltre, tutti i soggetti con età inferiore a 70 anni sono stati sottoposti ad una valutazione approfondita del funzionamento cognitivo al fine di identificare dei fattori prognostici per tale condizione cognitiva.

In particolare ci si è concentrati sull'analisi del dominio delle funzioni esecutive e del funzionamento del lobo prefrontale, che, come confermato in letteratura, sembra essere molto spesso compromesso in MCI giovanili (Vicini Chilove B. et al, 2010).

CAPITOLO 1

IL DISTURBO NEUROCOGNITIVO LIEVE O MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

1.1. Una complessa definizione

Nel corso della storia diversi autori hanno cercato di trovare una definizione ben precisa al termine che identificasse una condizione di deterioramento cognitivo lieve. Tale esigenza nasce dal fatto che molte persone si lamentavano della presenza di disturbi cognitivi che però non soddisfano i criteri del disturbo neurocognitivo maggiore (NCD maggiore), definito come “demenza” nel DSM-IV.

Questi individui, spesso, cadevano al di sotto del normale range di funzionalità ai test neuropsicologici, ma i loro segni e sintomi non erano abbastanza gravi da essere classificati come NCD maggiore.

Già a partire dal 1986, il gruppo NIMH (*National Institute of Mental Health*) ha proposto il termine “*age-associated memory impairment*” (AAMI) per distinguere il normale invecchiamento da un disturbo di memoria associato all’età (Crook T. et al., 1986).

Più recentemente l’*International Psychogeriatric Association* ha utilizzato il termine “*age-associated cognitive decline*” per identificare i deficit che coinvolgono domini cognitivi multipli (Levy R., 1994).

Il *Canadian Study of Health and Aging* ha coniato il termine “decadimento cognitivo non configurante demenza (CIND)” per individuare un funzionamento cognitivo intermedio non significativo (Graham J.E. et al., 1997).

Il termine “*Mild Cognitive Impairment (MCI)*” è stato introdotto solo a partire dal 1988 (Reisberg B. et al., 1988), ma entrò nella nomenclatura comune nel 1999 quando Petersen e colleghi del Major Group ne evidenziarono i primi criteri clinici (Petersen R.C. et al., 1999) definendolo come uno stato cognitivo di deterioramento amnesico lieve che rappresenta una forma prodromica della malattia di Alzheimer.

Tale definizione fu aspramente criticata in considerazione al solo interesse del dominio della memoria in assenza, quindi, di alterazioni in altri domini cognitivi.

Nel corso del tempo e di ricerche successive, la definizione di MCI venne estesa per indicare una condizione in cui gli individui mostrano un deterioramento cognitivo con minimo interessamento nelle attività strumentali della vita quotidiana (Windbalnd B. et

al., 2004) colmando così il divario tra il normale invecchiamento e l'invecchiamento patologico. Tale concetto, quindi, presuppone l'esistenza di un *continuum* (**Figura 1**) tra i tipici cambiamenti cognitivi dell'invecchiamento sano e quello che può essere considerato uno stadio iniziale di demenza (Petersen R.C. et al., 1997; Ritchie K., 2000). Matthews e colleghi, a tal proposito, definiscono il MCI come un concetto sviluppato per descrivere una fase transitoria tra l'adeguato funzionamento cognitivo in relazione all'età e il declino patologico (Matthews F.E. et al., 2008).

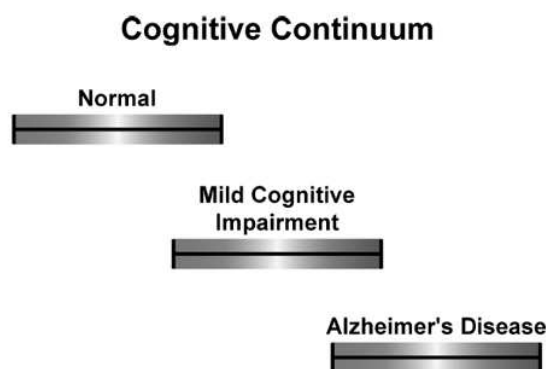


Figura 1: L'immagine mostra il continuum cognitivo che rappresenta la sovrapposizione tra il normale invecchiamento, 'mild cognitive impairment' e la demenza di Alzheimer. (Fonte: Petersen R.C., 2004)

Solo recentemente il MCI entra nel DMS con la recente pubblicazione del DSM5 (American Psychiatric Association, 2013) che include al suo interno un capitolo dedicato ai disturbi Neurocognitivi (Sachs-Ericsson N. e Blazer D.G., 2014).

In tale edizione, i disturbi Neurocognitivi vengono divisi in "*Major*" e "*Mild*". Nel dettaglio i disturbi Neurocognitivi Maggiori fanno riferimento al vecchio termine del DSM-IV di "demenza e altre condizioni disabilitanti", mentre il termine "disturbi neurocognitivi lievi" fa riferimento alla condizione definita precedentemente dal termine MCI (Sachs-Ericsson N. e Blazer D.G., 2014). La distinzione si basa su un criterio psicometrico, ovvero la maggiore gravità del deficit obiettivo, e la presenza di interferenza con l'indipendenza nelle attività della quotidiana solo nel caso di disturbi maggiori.

L'introduzione di questa condizione cognitiva nella clinica ha permesso l'ingresso di molti benefici (Blazer D.G., 2014), quali il miglioramento di tecniche diagnostiche precoci e l'individuazione della neuropatologia alla base di tali disturbi che emerge prima della comparsa dei sintomi clinici, al fine di creare diagnosi precoci che permettono un intervento tempestivo ed immediato per il rallentamento della progressione della malattia. Inoltre, l'interessamento per tale stato cognitivo ha permesso di migliorare il bisogno e la

richiesta di assistenza da parte del soggetto per affrontare l'insorgenza iniziale e potenziare la necessità di fare progetti futuri. Negli ultimi anni tale condizione è diventata oggetto di moltissime ricerche al fine di individuare fattori per il rallentamento della progressione della malattia.

1.2. Un confine tra invecchiamento sano, MCI e disturbo neurocognitivo maggiore

Nel corso degli anni molti studi si sono focalizzati sulle basi neuropatologiche dell'AD. Meno attenzione è stata prestata alla comprensione dei cambiamenti strutturali, ma soprattutto funzionali, del cervello che si verificano nel corso della vita, a partire dalla giovinezza, passando per l'invecchiamento fisiologico e terminando con condizioni patologiche come MCI (Wang L. et al., 2012).

Il MCI viene spesso definito come uno stato di intermezzo tra il normale invecchiamento e l'invecchiamento patologico. A tal proposito è importante specificare che, per la diagnosi di MCI, una netta differenza tra la normale cognizione, MCI e Disturbo Neurocognitivo Maggiore è molto difficile da individuare (Albert M. et al., 2013), e, per tal motivo, è importante definire alcuni elementi clinici che ci permettano di fare tale distinzione.

L'invecchiamento viene definito come un processo o un insieme di processi che hanno luogo in un organismo vivente e che, con il passare del tempo, ne diminuiscono la probabilità di sopravvivenza (De Beni R., Borella E., 2015).

Tale processo è caratterizzato da modificazioni fisiologiche, come l'alterazione della voce, la riduzione dei sensi, l'altezza, e molte altre la cui trattazione esula dagli obiettivi di questo capitolo; e modificazioni neuroanatomiche, come la riduzione della sostanza grigia dovuta ad atrofia neurale e alla diminuzione dell'arborizzazione dendritica maggiormente localizzata nelle aree anteriori del cervello, con maggiore interessamento della regione prefrontale e parietale superiore, e con un risparmio del lobo temporale ed entorinale che, invece, sembrano interessare l'invecchiamento patologico (De Beni R., Borella E., 2015).

In aggiunta, è stato riscontrato che vi sono molti domini cognitivi che sembrano avere delle ripercussioni nei processi di invecchiamento, quelli maggiormente interessati sembrano essere quello attentivo, esecutivo e quello della memoria.

In particolare, diverse rassegne hanno evidenziato un decadimento della memoria nella sua componente episodica con effetti maggiori nella fase di rievocazione e di recupero libero rispetto al riconoscimento, attribuendo nel processo di recupero, rispetto a quello di codifica, una maggiore alterazione (Stuart-Hamilton et al, 2000).

In aggiunta sembra avere una forte ripercussione l'attenzione, soprattutto nella sua componente divisa e alternata, e l'aggiornamento e monitoraggio delle rappresentazioni in WM (De Beni R., Borella E., 2015).

Nel processo di invecchiamento però risultano, per lo più, rimanere relativamente preservate le abilità cristallizzate, ovvero quelle abilità apprese ed organizzate in passato come la componente retrograda, semantica ed autobiografica della memoria.

Dato tale profilo cognitivo, che riflette quello che è l'invecchiamento non patologico, risulta molto complesso poterlo distinguere da un profilo di MCI caratterizzato, anch'esso, da deficit a carico della memoria episodica verbale e visiva (Fabrigoule C. et al., 1998). Tuttavia sono stati rilevati sottili deficit cognitivi sembrano decadere nel MCI ed inficiare meno nei processi di invecchiamento. Questi includono l'attenzione, la velocità psico-motoria (Albert M.S. et al., 2001), e la memoria semantica (Bozoki A. et al., 2001).

Alcune ricerche si sono focalizzate sull'analisi delle funzioni esecutive come fattori identificativi per la differenza tra il normale invecchiamento e l'invecchiamento patologico (Summers M.J., Saunders N.L.J., 2012), evidenziando una differenza significativa nei test per la valutazione della *working memory*, come il *digit span*, ed elaborazione dell'attenzione, come il test del *trial making test (TMT)*.

Una recente meta-analisi ha dimostrato, di fatto, che alcuni processi esecutivi, in particolare l'inibizione e l'*updating*, cioè l'aggiornamento delle informazioni nella memoria di lavoro, non mostrano alterazioni legate all'avanzare dell'età, mentre altri come lo *shifting*, inteso come lo spostamento dell'attenzione tra diverse operazioni mentali ed informazioni, o il cambiare l'esecuzione da un compito all'altro (Verhaeghen P., Basak C., 2005), mostra un calo di efficienza all'aumentare dell'età (Verhaeghen P., 2011).

Oltre alla difficoltà di distinguere il normale invecchiamento da quello patologico di MCI, un elemento molto complesso è stato anche quello di determinare dei confini ben definiti tra il disturbo Neurocognitivo Lieve e quello Maggiore.

Il DSM-5 definisce quelli che sono i criteri diagnostici per la diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore (APA, 2013):

- A. Evidenza di un significativo declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motorie o cognizione sociale) basato su:
- preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un significativo declino delle funzioni cognitive;
 - significativa compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.
- B. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività strumentali della vita quotidiana IAD.
- C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.
- D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale.

Tali criteri, a differenza di quelli del disturbo neurocognitivo minore, identificano la compromissione delle attività strumentali nella vita quotidiana come fattore determinante. Infatti le maggiori difficoltà segnalate dai soggetti MCI con una diagnosi successiva di demenza riguardano le attività strumentali della vita quotidiana tra cui l'uso del telefono (36,8%), la gestione del denaro (31%), l'uso degli elettrodomestici (22 %) e vestirsi (26,3%).

Uno degli elementi che tende a rendere complessa la distinzione tra le due patologie, è dovuto alla grande percentuale di soggetti con diagnosi di MCI che progrediscono in disturbo neurocognitivo maggiore. In particolare, studi recenti hanno evidenziato che il tasso di conversione da MCI a malattia di Alzheimer (AD) sia dal 4 al 23% in comunità e dal 10 al 31% in campioni clinici. (Bruscoli M, Lovestone S, 2004; Luis C.A. et al., 2003).

La progressione da MCI ad AD può essere predetta dalla combinazione di diversi fattori genetici e neuropatologici, tanto che, una radicale revisione del processo diagnostico, in particolare della malattia di Alzheimer, ancora la diagnosi alla presenza di positività dei marcatori biologici di malattia (Dubois B. et al., 2007). Attualmente l'allele ApoE, responsabile della trascrizione dell'apolipoproteina E, situato sul cromosoma 19,

rappresenta il fattore di rischio genetico più predittivo rispetto alla storia familiare, l'età, il sesso o l'educazione, per l'insorgenza di di forme sporadici che AD (Quijan J. et al., 2017).

Inoltre vi possono essere mutazioni del cromosoma 21 del gene APP, responsabile della trascrizione della proteina precursore dell'amiloide, mutazioni del cromosoma 14 del gene responsabile della trascrizione della presenilina 1 (PS1), e mutazioni del cromosoma 1 del gene responsabile della trascrizione della presenilina 2 (PS2). Tali mutazioni sembrano determinare una forma ereditaria familiare di AD, denominata FAD, *familiar Alzheimer's disease*.

I marcatori cognitivi significativamente più sensibili nel predire la conversione sono la memoria episodica e le funzioni esecutive (Artero S. et al., 2003; Aggarwal N.T. et al., 2005; Tierney M.C. et al., 2005). Nonostante i deficit di memoria episodica siano predominanti, appaiono altrettanto dimostrativi della progressione della malattia, quelli che coinvolgono la pianificazione, l'organizzazione e l'inibizione (Bennett et al., 2002; Rapp et al., 2005). Inoltre un decadimento nel compito di richiamo fonologico e verbale sembra predire in modo coerente la conversione in AD. (Albert M.S. et al., 2001).

Tali dati confermano la difficoltà di evidenziare un confine cognitivo ben definito tra le due condizioni cliniche in quanto una può predire lo sviluppo dell'altra.

È importante sottolineare però come molti studi, che hanno seguito nel tempo persone con MCI, hanno osservato che molti di essi progrediscono in AD e altri tipi di demenze, ma alcuni possono rimanere stabili o addirittura migliorare la propria condizione cognitiva (Winblad W. et al., 2004).

Un fattore che ci permette di separare la diagnosi di disturbi neurocognitivo maggiore da quello minore è determinato proprio dalla valutazione neuropsicologica. Infatti è stato verificato che pazienti con AD ottengono un punteggio globale minore nella batteria del MMSE rispetto invece a soggetti con MCI, il cui punteggio globale risulta essere entro i limiti di norma per età e scolarità (Grundman M. et al., 2004).

Tale dato sembra essere correlato con l'autonomia delle attività strumentali, in quanto è stata identificata una forte correlazione tra il punteggio ottenuto al MMSE e le abilità strumentali, secondo cui maggiore è il punteggio del MMSE, maggiori sono le abilità strumentali preservate, e viceversa (Winblad W. et al., 2004).

Soffermandosi sui diversi domini cognitivi, lo studio di Grundman e colleghi (2004) ha rilevato che il dominio cognitivo maggiormente compromesso negli MCI è quello della memoria con lieve interessamento anche negli altri domini cognitivi. Confrontando tali profili cognitivi di MCI con quelli di soggetti con diagnosi di AD, si è riscontrata una maggiore compromissione globale di tutti i domini, con particolare attenzione in quelli non amnesici, in soggetti con diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore. (Grundman M. et al., 2004).

Tale evidenza sembra confermare quelle ricerche che affermano come gli MCI amnestici, con o senza altri deficit in altri domini cognitivi, costituiscano i sottotipi che hanno maggior probabilità di convertirsi in AD. Nel dettaglio, sembra che la maggiore probabilità sia associata a quei pazienti MCI multi dominio con interessamento amnesico, come dimostrato da uno studio di Tabert e colleghi (2006), dove circa il 50% del MCI a multidominio amnesico progredirono in diagnosi di AD e solo il 10% dei pazienti MCI amnesici puri progredirono in AD (Tabert M.H. et al., 2006).

Definiti i profili che caratterizzano le tre condizioni sopra descritte, si può intuire come un chiaro confine non sia ancora stato descritto ma l'utilizzo di strumenti, come la valutazione neuropsicologica, l'anamnesi e tecniche strumentali, ci permettono di delimitare alcune caratteristiche tipiche al fine di formulare diagnosi sempre più certe.

1.3. I criteri clinici per la diagnosi di MCI

Come già definito precedentemente, il termine MCI entrò nella nomenclatura comune a partire dal 1999, quando Petersen e colleghi ne evidenziarono i primi criteri clini al fine di una diagnosi concreta, focalizzandosi sul deficit della memoria (Petersen R.C. et al., 1999):

- decadimento della memoria preferibilmente accertato da un informatore;
- compromissione oggettiva della memoria se confrontato con il gruppo normativo per età e scolarità;
- funzione cognitiva generale nella norma;
- attività essenziali della vita quotidiana nella norma;
- assenza di demenza.

Tale definizione fu, in seguito, criticata in quanto il concetto di MCI è limitato al solo disturbo della memoria. Per tal motivo il Major Group ha evidenziato una

differenziazione di MCI in tre sottotipi (Petersen R.C. et al., 2001; Petersen R.C. et al., 2004) che includono il deterioramento dei diversi domini cognitivi: MCI amnesico (aMCI) che identifica una condizione caratterizzata da un decadimento cognitivo lieve con interessamento esclusivo del dominio della memoria; MCI a dominio singolo non amnesico che rappresenta una condizione caratterizzata da un decadimento cognitivo lieve con compromissione di un solo dominio cognitivo ad esclusione di quello della memoria; in fine il MCI multi-dominio che suggerisce una condizione cognitiva formata da deficit lievi in più domini cognitivi che possono interessare l'aspetto amnesico o l'esclusione dello stesso.

Tale suddivisione fu poi associata in tutte le riformulazioni dei criteri diagnostici del MCI definite in dettaglio in una Consensus Conference tenutasi a Stoccolma nel settembre del 2003 identificato quindi 4 tipologie di MCI come meglio indicato dal seguente schema (Figura 2).

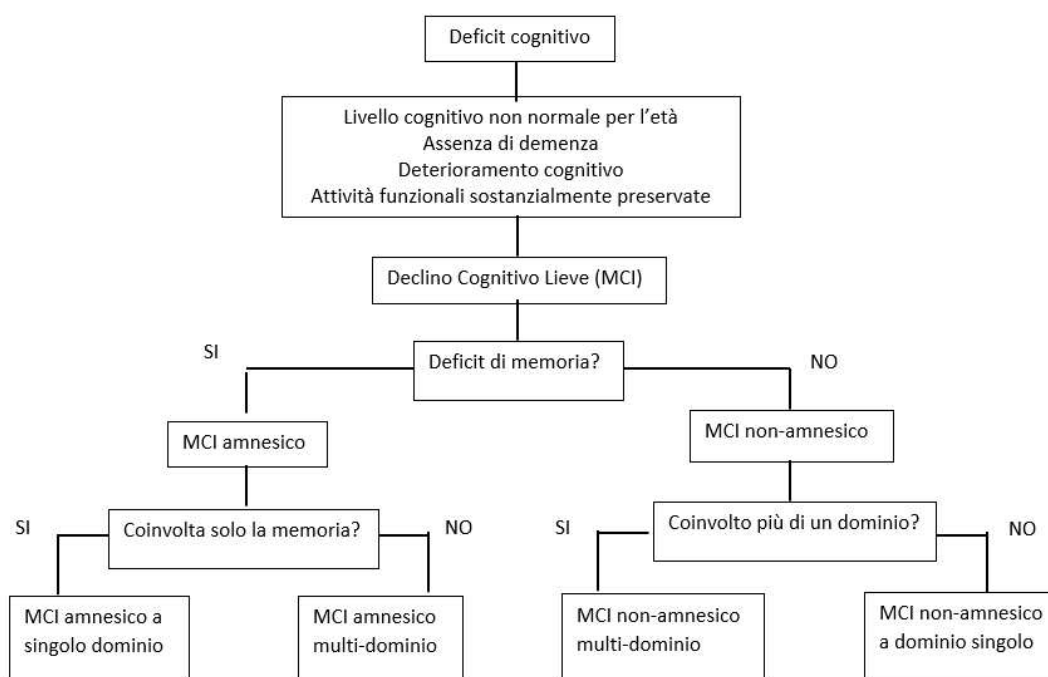


Figura 2: L'immagine mostra il processo di classificazione del MCI (Fonte: Winblad B. et al., 2004)

I soggetti possono quindi essere designate come affetti da MCI amnesico a singolo dominio se si verificano evidenti difficoltà della memoria da sola, caratterizzando una condizione, che secondo diversi studi, ha grossa probabilità di progressione in disturbo neurocognitivo maggiore, più nello specifico in malattia di Alzheimer; MCI amnesico su

domini multipli con difficoltà della memoria in aggiunta ad altre difficoltà cognitive quali funzioni esecutive, attenzione e abilità visuo-spaziali, che sembra identificare, secondi altri studi, la condizione di maggiore probabilità di progressione in AD (Nordlund A. et al., 2010); MCI non-amnesico a singolo dominio con interessamento di un solo dominio cognitivo ad esclusione della memoria e MCI non-amnesico su domini multipli con interessamento di più funzioni cognitive in assenza di deficit amnesici (Artero S. et al., 2006).

Ricerche più recenti hanno permesso di distinguere gli MCI anche in base all'età nel momento della valutazione, differenziando MCI "giovani" per soggetti sotto i 69 anni, MCI "anziani" tra i 70 e i 79 anni e infine MCI "molto anziani" con soggetti sopra gli 80 anni (Vicini Chilovi B. et al., 2010).

Una nuova stipulazione dei criteri clinici per la diagnosi di MCI, disposta dal National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA), definisce i criteri clinici differenziali dalla ricerca di fattori per MCI a causa di AD (Albert M.S. et al., 2011):

- preoccupazione per un cambiamento nella cognizione espresso direttamente dall'interessato, oppure da un informatore o da un esperto clinico;
- compromissione di uno o più domini cognitivi in relazione al campione normativo per età e scolarità;
- attività strumentali della vita quotidiana nella norma;
- assenza di demenza.

In questa nuova evidenza clinica si può notare come a differenza della precedente l'interessamento del decadimento cognitivo non sia specifico per la memoria ma riguarda l'insieme delle funzioni cognitive.

Ad oggi, il massimo riferimento per la diagnosi di disturbo neurocognitivo lieve, soprattutto in un contesto clinico, è caratterizzato dai criteri diagnostici individuati dal DSM5 (American Psychiatric Association [APA], 2013) che ne specifica inoltre la presenza o l'assenza di alterazioni comportamentali:

- A. Evidenza di un declino rispetto un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basata su:
- preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un lieve declino delle funzioni cognitive;

- modesta compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.
- B. I deficit cognitivi non interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiana (attività strumentali complesse sono conservate ma richiedono uno sforzo maggiore, strategie compensatorie o adattamento).
- C. I deficit cognitivi non si verificano nel contesto di un delirium.
- D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da altro disturbo mentale.
- E. Assenza di demenza.

In sintesi, è quindi necessario, al fine di una corretta diagnosi, che il soggetto esprima una preoccupazione per un cambiamento cognitivo. Tale preoccupazione può essere propria del soggetto stesso o può essere espressa da un familiare o da un medico esperto. Lo stesso Petersen inizialmente associava il MCI alla percezione soggettiva di decadimento cognitivo (SMC) evidenziandolo come un criterio essenziale per la diagnosi. Tuttavia, ricerche successive dimostrarono che le SMC non sono un criterio essenziale per l'MCI, in quanto potrebbero mancare di specificità e di sensibilità (Lenihan M.E. et al., 2012). Questo potrebbe essere dimostrato dal fatto che le SMC sono spesso correlate anche alla depressione e all'ansia che comportano l'aumento di attribuzioni negati e quindi ad una valutazione soggettiva distorta del proprio funzionamento amnesico (Minnet C. et al., 2008).

Inoltre, al fine della diagnosi, deve essere presente una compromissione oggettiva in uno, o più domini cognitivi, che risultano essere inferiori rispetto al campione normativo per età e scolarità. Deve essere però preservata l'indipendenza in capacità funzionali del soggetto, in modo tale che questi cambiamenti cognitivi siano lievi e tali da non inficiare il funzionamento sociale e lavorativo.

Infine, è utile sottolineare che per la diagnosi MCI è necessaria una valutazione neuropsicologica al fine di evidenziare l'effettiva compromissione lieve del funzionamento cognitivo (Albert M. et al., 2007); infatti tale valutazione non costituisce un esame aggiuntivo, ma è elemento necessario per la diagnosi.

1.4. I fattori di rischio e i fattori di protezione

Un fattore di rischio è una condizione che risulta statisticamente associato ad una determinata malattia e che si ritiene possa concorrere alla sua patogenesi o accelerarne il decorso. È importante specificare che un fattore di rischio non è un agente causale, ma un indicatore di probabilità che lo stesso possa associarsi ad una determinata condizione clinica. La sua assenza non esclude, pertanto, la comparsa della malattia; ma la sua presenza aumenta notevolmente la probabilità di insorgenza della stessa (Sengen J.C., 2005).

Di estrema importanza risulta essere, di fatto, la conoscenza di quali possano essere i fattori di rischio per l'insorgenza del disturbo neurocognitivo lieve perché ci permettono di comprendere meglio i possibili meccanismi di base che portano allo sviluppo di tale, al fine di intervenire precocemente su di essi per ridurre, o comunque ritardarne, l'esordio. Uno dei fattori di rischio più influenti nella incidenza del declino cognitivo lieve è sicuramente l'età. Diversi studi infatti hanno trovato come all'aumentare dell'età aumentasse anche la percentuale di soggetti con MCI rispetto invece a gruppi più giovani (Ravaglia G. et al., 2008).

A differenza della malattia di Alzheimer dove sembra essere una prevalenza di sesso femminile associato al calo improvviso degli estrogeni dopo la menopausa (Grimm A. et al., 2016), nel MCI non vi è tale distinzioni in quanto non vi sono studi che hanno trovato delle variabili significative per quanto riguardasse il sesso come fattore di rischio. È invece emerso che il sesso femminile ha una maggiore tendenza a passare dal decadimento cognitivo lieve al decadimento conclamato (Lin K.A. et al., 2015) e una maggiore gravità della demenza clinica (Mielke M.M. et al., 2015).

Sembrano invece essere associati ad un aumento del rischio di sviluppo di disturbo cognitivo lieve la predisposizione genetica alla presenza di omozigosi dell'allele $\epsilon 4$ sul gene che codifica per l'apolipoproteina E (APOE) (St Clair D. et al., 1995) che determina una forma di Alzheimer familiare che si presenta come malattia autosomica dominante rare ad esordio precoce; la presenza di lesioni cerebrali traumatiche (Mendez M.F. et al., 2015); il livello di istruzione con una maggiore probabilità di sviluppo di MCI in soggetti con età di scolarizzazione minore (Chen Y. et al., 2017). Da ulteriori ricerche, è emerso che altri fattori di rischio sono il diabete mellico, soprattutto per il sesso maschile (Kadohara K. et al., 2017); la presenza di ictus ed ischemie cerebrali (Nordstrom P. et al.,

2013); ipertensione (Prince M.J. et al., 1996) e il grado di fitness cardiovascolare o di fitness cognitivo (Nyberg J. et al., 2014).

Sembrano avere un ruolo come fattori di rischio, anche le alterazioni metabolici come l'insufficienza renale cronica (Buchman A.S. et al., 2009), la carenza di vitamina B12 (Clarke R. et al., 2007)) e della vitamina D che svolgono un ruolo nella sintesi di fattori neurotrofici e dei neurotrasmettitori (Garcion E. et al., 2002). Altri fattori sono quelli endocrini come un'alterazione del livello di testosterone (Beer T.M. et al., 2006), le disfunzioni della tiroide sia nella sua componente *hypo* che *hyper*- tiroidismo (Volpato S. et al., 2002).

Studi recenti hanno riconosciuto nell'abuso di farmaci ed alcool, uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di MCI, i quali possono essere individuabili attraverso un'accurata anamnesi personale del soggetto. Nel dettaglio sono stati analizzati l'utilizzo prolungato di antidepressivi, antipsicotici e antitrombotici (Kadohara K. et al., 2017) che sembrano incrementare il rischio di sviluppo di deterioramento cognitivo lieve.

Allo stesso modo sembra inficiare anche l'intossicazione e l'utilizzo frequente di alcool e di altre sostanze (Nordstrom P. et al., 2013).

Considerando lo stile di vita del soggetto, assume un ruolo importante anche la dieta (Fear C. et al., 2010) e l'attività fisica (Forstl H. et al., 2010).

È di estrema importanza, in fase di valutazione, effettuare un'accurata anamnesi familiare in quanto un incremento del rischio di sviluppare MCI è stato osservato in soggetti con familiarità positiva per disturbi psichiatrici come schizofrenia, depressione, alcoolismo e atti suicidari; per disturbi del dominio cognitivo della memoria e per malattie neurologiche (Devi G. et al., 2004).

In aggiunta a quanto appena descritto, esistono alcuni fattori che possono incidere diminuendo la probabilità di insorgenza e di progressione di tale condizione cognitiva e che quindi svolgono un ruolo protettivo e per tal motivo definiti come fattori di protezione.

Essi sono costituiti da risorse o condizioni specifiche in grado di contrastare o ridurre l'impatto dei fattori di rischio. Di forte importanza risulta la loro conoscenza proprio per ridurre l'efficacia dei fattori di rischio e diminuire così la probabilità dell'evolversi della patologia.

Koepsell e Monsell (2012) hanno cercato di individuare alcune caratteristiche significativamente associata ad un miglioramento del funzionamento cognitivo in soggetti con diagnosi di MCI. Queste includevano la presenza di MCI non-amnesico a singolo dominio, un MCI giovanile, una minore gravità del quadro neuropsicologico con punteggi più alti al MMSE, assenza dell'allele APOE4 e un numero di anni maggiore per la scolarizzazione ed istruzione (Koepsell T.D., Monsell S.E., 2012).

Inoltre una larga scala di studi fornirebbe evidenze che, una riduzione dello stress e la metodica e giornaliera attuazione di tecniche di meditazione, ridurrebbe il rischio di sviluppo di MCI (Khalsa D.S., 2015)

1.5. Il quadro neuro-bio-psicologico del MCI

Definire il quadro neuropsicologico che caratterizza *mild cognitive impairment* è molto complicato in quanto determinato da grande varietà e modificazioni nel corso del tempo. Si pensi infatti che definire la stessa eziologia del disturbo è cosa molto complessa e difficile. Infatti le eziologie possono essere molteplici e dipendere dal tipo di MCI che si osserva.

Nel dettaglio, il MCI può essere causato da processi neurodegenerativi, i quali possono rappresentare un primo quadro di MCI neurodegenerativo a progressione di AD, così come da un danno ischemico, che potrebbe evolvere in una demenza vascolare, da un trauma cranico o da disturbi metabolici. Altre cause possono inoltre coinvolgere i disturbi psichiatrici o altre condizioni organiche come le malattie cardiovascolari (Winblad B. et al., 2004).

Per definire in modo più accurato l'eziologia ci vengono in aiuto le tecniche di neuroimaging, le quali ci permettono di identificare le cause specifiche del declino cognitivo e quindi nel definire delle diagnosi differenziali.

La maggior parte degli studi che hanno cercato di trovare alcune caratteristiche tipiche degli MCI si sono concentrati su quelli a possibile progressione in demenza, portando alla luce alcune evidenze cliniche che sostengono le importanti innovazioni delle neuroimaging degli ultimi anni.

Essendo l'MCI definito come uno stato prodromico della malattia di Alzheimer, i marcatori neurobiologici primari che lo identificano riguardano le alterazioni neuropatologiche proprie dell'Alzheimer, quest'ultima caratterizzata da: depositi di

placche amiloidee, accumuli extracellulari composti da *beta*-amiloide ripiegata in modo anomalo in due forme con 40 o 42 amminoacidi nella fase di scissione della proteina precursore dell'amiloide (APP), la loro deposizione in genere si sviluppa dalle aree frontobasali e dall'allocortex, per poi distribuirsi alle regioni della archicortex e neocortex (Jucker M., Walker L.C., 2011);

degenerazione neurofibrillare, che consiste in accumoli di grovigli neurofibrillari, ovvero filamenti elicoidali accoppiati costituiti dalla proteina *tau* iperfosforilata che caratterizzano la principale alterazione fisiopatologica correlata al danno cognitivo, in genere originano nel tronco encefalico per poi diffondersi nella corteccia entorinale e nell'ippocampo (Jucker M., Walker L.C., 2011; Ladavas E., Berti A., 2020); e l'angiopatia amiloidea, che caratterizza i piccoli vasi meningei.

L'evidenza dell'accumulo di amiloide nell'MCI e nell'AD può essere rilevata con la tomografia a emissione di positrone (PET) utilizzando il ligando Pitts-burgh Compound-B ((11)C-PIB) marcato con (11)C ma risulta essere una procedura ad alto costo (Zhang S. et al., 2014).

Recentemente è stato scoperto che la beta-amiloide (A β 42) può essere rilevata anche attraverso l'analisi del liquido cerebrospinale con minori costi per la procedura ma con maggiore invasività. In particolare bassi livelli di concentrazione A β 42 nel liquido cerebrospinale (CSF) indicano alti livelli di A β 42 a livello cerebrale, mentre elevate concentrazioni nel liquido cerebrospinale di tau totale e tau fosforilata indicano danno neuronale e può predire la progressione da MCI a demenza di natura degenerativa (AD) (Ritchie C. et al., 2017).

Un'importante innovazione ci è stata fornita dai recenti studi genetici, i quali suggeriscono un maggior rischio per MCI, con maggiore probabilità di progressione in AD, alla presenza dell'allele *epsilon* 4 (ϵ 4) del gene dell'apolipoproteina (APOE-e4) (Quiari J. et al., 2017). Tale alterazione genetica è individuabile attraverso uno specifico esame del sangue che cerca la variante genetica responsabile; tale metodo rappresenta il principale marcatore per MCI e AD in soggetti giovani con storia familiare di disturbo neurocognitivo maggiore.

È possibile inoltre ricavare molte informazioni dall'analisi strutturale e funzionale del cervello, infatti le moderne innovazioni di neuroimmagini hanno permesso di associare il MCI ad alterazioni cerebrali. In particolare, attraverso l'utilizzo di tomografia assiale

computerizzata (TAC), risonanza magnetica (RM) e risonanza magnetica funzionale (fMRI), è possibile notare, in soggetti con MCI, la presenza di atrofia corticale che determina l'allargamento dei solchi e un appiattimento delle circonvoluzioni cerebrali. Tali alterazioni sembrano essere associate alle alterazioni neuropatologiche prima descritte, che determinano una perdita delle connessioni sinaptiche e la scomparsa dei grandi neuroni.

Nel dettaglio è stata riscontrata la presenza di atrofia delle regioni del lobo temporale mediale, con particolare interessamento dell'ippocampo e delle regioni entorinali e posteriori della corteccia cingolata (Fennema-Notestine C. et al., 2009), interessate in modo più drastico anche nella AD (**Figura 3**).

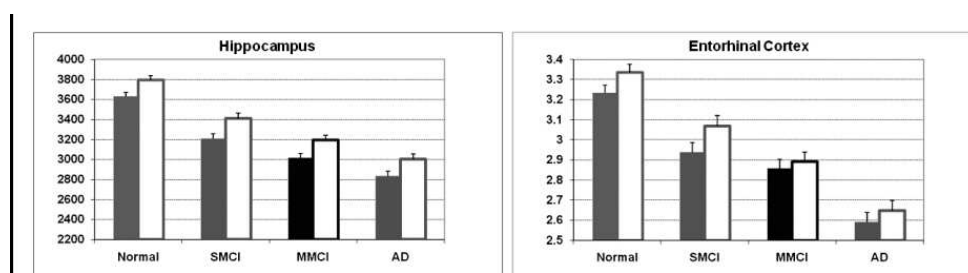


Figura 3: l'immagine mostra il confronto del volume dell'ippocampo (mm³) e dello spessore della corteccia entorinale (mm) tra soggetti con AD, MCI e gruppo di controllo. La barra scura rappresenta l'emisfero sinistro mentre la barra chiara l'emisfero destro. (Fonte: Fennema-Notestine C. et al., 2009)

E' stata rilevata, inoltre, la presenza di ipometabolismo della corteccia temporo-parietale e della corteccia cingolata posteriore (Kim S.H. et al., 2010) e ipoperfusione delle cortecce parietali e dell'ippocampo (Habert M.O. et al., 2011). Ulteriori studi hanno mostrato una riduzione dello spessore corticale non solo nel lobo temporale mediale ma anche nelle regioni frontali e parietali (Fennema-Notestine C. et al., 2009) associate ad un aumento della neurodegenerazione neurofibrillare a livello prefrontale (Waltz J.A. et al., 2004)

Un'altra evidenza neuro-strutturale che sembra avere forti implicazioni per la diagnosi precoce del MCI risulta essere la corteccia perirenale (Zhou M. et al., 2016), una struttura cerebrale che si trova anteriormente alla corteccia paraippocampale ed affianca la corteccia entorinale con interessamento dell'area 35 e 36 di Brodmann (Suzuki W.A., Naya Y., 2014), la cui funzione cognitiva sembra interessare il dominio della memoria e del riconoscimento.

Ulteriori studi sul MCI hanno permesso di evidenziare una alterata sincronizzazione dei segnali cerebrali attraverso la tecnica della magnetoencefalografia (MEG) (Buldù J.M. et al., 2011) e della fMRI (Soe E.H. et al., 2013).

Studi con la elettroencefalografia (EEG) hanno riscontrato un aumento delle onde a bassa frequenza (bande delta e theta) e una riduzione delle onde ad alta frequenza (alpha e beta) nelle persone con MCI (McBride J. et al., 2014). Recentemente si è rivelato come tale alterazione sia maggiormente associata a regioni frontali e occipitale in MCI giovani (minori di 65 anni) rispetto a MCI più anziani che mostravano una maggiore alterazione a livello temporale (de Waal H. et al., 2012). Inoltre, è stata evidenziata una riduzione della sincronia dell'attività neuronale oscillatoria a riposo limitando la comunicazione neurale sia a corto raggio sia a lungo raggio, nel circuito definito *Default Mode Network* (Dauwels J. et al., 2011). Tale riduzione sembra essere maggiore nei pazienti giovani rispetto a quelli più anziani (de Waal H. et al., 2012).

Gli studi appena descritti si basano sull'analisi strutturale del cervello grazie all'utilizzo di strumenti di neuroimaging, che hanno permesso di trovare delle evidenze oggettive e scientifiche di quella che potrebbe rappresentare la situazione corticale di un MCI. Tuttavia, le misure neuropsicologiche sono abitualmente utilizzate per quantificare il grado di deterioramento cognitivo nei pazienti con deficit cognitivi e possono essere particolarmente utili all'inizio del decorso di una malattia demenziale, quando i disturbi funzionali e comportamentali sono assenti e quando le evidenze strutturali sono ancora estremamente lievi. Per tal motivo, uno degli strumenti maggiormente utili nella diagnosi del MCI viene riscontrato proprio in quella che è la valutazione neuropsicologica. È importante specificare che il quadro neuropsicologico di soggetti con MCI varia da individuo ad individuo e a seconda della tipologia del disturbo stesso che, come abbiamo visto precedentemente, viene suddiviso in quattro sottocategorie a seconda della presenza o assenza di disturbi amnesici e a seconda della compromissione di un singolo dominio o di più domini. Per tal motivo è difficile poter definire un quadro sintomatologico unico e ben definito, ma questo dipende dalla localizzazione del danno stesso. Prendendo però in rassegna le difficoltà che i soggetti con MCI riscontrano a livello di valutazione neuropsicologica si è riusciti a identificare la compromissione principalmente a carico del dominio amnesico con particolare riferimento alla memoria episodica verbale e visiva (Fabrigoule C. et al., 1998) pur eseguendo il Mini Mental State Examination

MMSE al di sopra dei limiti di riferimento accertati per età e scolarità e mostrando una conservata attività di base della vita quotidiana come definito dai criteri.

È stato rilevato, inoltre, che altri sottili deficit cognitivi possono includere l'attenzione, soprattutto nella sua componente divisa e alternata in compiti a doppio modulo, velocità psico-motoria (Albert M.S. et al., 2001), e memoria semantica in compiti di recupero linguistico (Bozoki A. et al., 2001).

Importante, nel definire un quadro completo di MCI, risulta, in aggiunta, l'analisi di quelli che sono i profili psicologici tipici in tali soggetti.

È stato osservato come i sintomi di depressione, ansia, e basso morale siano elevati in persone con MCI (Clément F. et al., 2009). Forme depressive sembrano essere normalmente associate a soggetti con diagnosi di MCI di tipo amnesico rispetto a MCI non amnesico (Shahnawaz Z. et al., 2013) in conseguenza delle modificazioni ipocampali associate allo stress (Rapp M.A. et al., 2006). Sembra che tali sintomi depressivi, in relazione ai diversi studi effettuati negli anni, risultano essere associati al ritiro delle attività sociali per evitare la frustrazione e l'imbarazzo dei fallimenti di memoria, e questo mostra essere dominante per la progressione da MCI a demenza (Van der Mussele S. et al., 2014).

Dominanti nel MCI anche i sintomi apatici (Apostolova L.G. e Cummings J.L., 2008, i quali rappresentano un indice di maggiore probabilità di progressione verso la demenza (Vicini Chilovi B. et al., 2009), in particolare quando il sintomo prevalente è rappresentato dalla perdita di interesse (Robert P.H. et al., 2008).

In conclusione, recenti ricerche hanno messo in evidenza come il quadro complessivo e le modalità di funzionamento cognitivo di MCI più anziani siano simili a quelli di MCI più giovani, i quali, però, mostrano una maggiore compromissione nei domini non amnesici tra cui le funzioni esecutive, attentive e visuo-spaziali. (Vicini Chilove B. et al., 2010). A tal proposito è stato riscontrato che nei giovani la percentuale di sviluppo per MCI amnesici a dominio multiplo sia più alta rispetto a quelli a dominio singolo; inoltre, confrontando il dominio amnesico da quello non amnesico, si denota una prevalenza nei giovani di quello non amnesico (Vicini Chilove B. et al., 2010).

Nel dettaglio, vedremo nei prossimi capitoli l'interessamento di quelle che sono le funzioni esecutive negli MCI concentrandosi su quali fattori siano quelli maggiormente

deficitari e come la loro compromissione possa indicare un campanello d'allarme nella diagnosi di MCI giovanili.

1.6. Il trattamento per MCI

Gli interventi di trattamento dell'MCI possono servire a due obiettivi: il miglioramento sintomatico, cioè il miglioramento del funzionamento cognitivo e dei sintomi non cognitivi; e la modificazione della malattia, cioè la prevenzione o il ritardo di un ulteriore declino cognitivo di progressione in demenza.

Per la prevenzione della demenza, la letteratura non supporta l'uso di alcun intervento studiato fino ad oggi (Brasure M. et al., 2018; Fink H.A. et al., 2018) ma, nonostante la mancanza di terapie farmacologiche o non farmacologiche convincenti per ridurre il rischio di progressione da MCI a demenza, è stato dimostrato che alcuni interventi ritardano il declino cognitivo.

A livello farmacologico, attualmente, non vi è alcun intervento efficace per il MCI. Tuttavia, ad oggi vi è un importante sforzo di ricerca diretto a interventi che rallentano il tasso di declino cognitivo. Molte di esse si sono concentrati sui farmaci approvati per il trattamento del AD, come gli inibitori della colinesterasi (ChEi) e la memantina, che sembrano agire a livello sintomatologico riducendo i deficit cognitivi. Tuttavia, seppur i risultati sperimentali mostrano un andamento migliore rispetto al placebo, questo non è significativamente valido (Doody R.S. et al., 2009)

Al contrario, interventi non farmacologici sullo stile di vita come il training cognitivo, l'esercizio fisico e la dieta hanno mostrato risultati promettenti nell'MCI, dimostrando benefici sintomatici ma non ancora nella prevenzione di progressione alla demenza (Horr T. et al., 2015).

Uno dei trattamenti non farmacologici più utilizzati per la condizione di MCI sembra essere la riabilitazione neuropsicologica che risulta essere il maggior elemento di protezione durante i processi di neurodegenerazione.

Tale principio sembra essere confermato da due evidenze. La riserva cognitiva è legata alla modificazione plastica di alcuni nodi frontoparietali (Serra L. et al., 2017) e che quindi vi è la possibilità di compensare la progressione di malattia aumentando la plasticità neuronale; inoltre le persone con maggiore scolarizzazione, a parità di severità del disturbo, presentano alla PET un danno funzionale più marcato (Garibotto V. et al.,

2008). Tali dati suggeriscono, quindi, che soggetti con maggiore scolarizzazione evidenziano sintomi cognitivi a seguito di un danno neuropatologico maggiore.

Quindi i risultati sperimentali forniscono un supporto all'ipotesi che il training cognitivo, e la riabilitazione cognitiva, possano agire non solo come prevenzione ma anche come strategie terapeutica nel migliorare le performance cognitive in soggetti con MCI.

È stato dimostrato, in particolare, che l'ippocampo, in soggetti con MCI, può conservare una neuropatia sufficiente per beneficiare dell'allenamento cognitivo (Rosen A.C. et al., 2011).

Le tecniche di riabilitazione neuropsicologica possono essere divise in due gruppi essenziali: tecniche di stimolazione cognitiva, con lo scopo di una riattivazione cognitiva generale; e tecniche di *training* cognitivo che si focalizzano sulla risoluzione del problema di un singolo dominio.

È stato evidenziato come un percorso di riabilitazione cognitiva possa influenzare tutti i domini cognitivi, dalla memoria, all'attenzione e delle funzioni esecutive. Questo sembra incidere sull'autonomia e sulla percezione della propria qualità di vita, comportando quindi benefici sia sul paziente stesso, ma anche sui *caregivers*. (Herrera C. et al., 2012).

Si può quindi concludere che, ad oggi, non vi è un trattamento farmacologico mirato per soggetti con diagnosi di disturbo neurocognitivo minore, ma l'unico trattamento, dimostrato essere efficace, sembra essere quello non farmacologico caratterizzato da percorsi di training cognitivi e di riabilitazione neuropsicologica, attività fisica e una dieta equilibrata.

CAPITOLO 2

LE FUNZIONI ESECUTIVE

La maggior parte degli studi che si sono focalizzati sull'analisi dettagliata del'MCI si basano soprattutto sulla funzione cognitiva amnesica come fattore predominante nella condizione patologica di deterioramento cognitivo. In realtà, come vedremo successivamente, soprattutto in quella che è la popolazione più giovane, un dominio cognitivo estremamente importante, con numerose implicazioni sullo sviluppo e progressione del deterioramento cognitivo, risulta essere quello delle funzioni esecutive con interessamento delle aree cerebrali prefrontali (Baddeley A., 1986).

2.1. Il lobo prefrontale

La corteccia prefrontale o PFC è la parte più anteriore del lobo frontale, situata davanti la corteccia motoria primaria e quella premotoria che, nel complesso, costituiscono tutto il lobo frontale. Quest'area racchiude l'area 8-9-10-11-12-44-45-46 e 47 di Brodmann (Brodmann K., 1908)

La regione PFC occupa circa un terzo dell'intera corteccia cerebrale umana e se confrontata con quella di altri animali, quella dell'uomo risulta essere la più estesa (Fuster J.M., 1995). Il maggiore volume sembra essere associato ad un incremento delle dimensioni della sostanza bianca, più che della sostanza grigia (Smeaers J.B. et al., 2011). Inoltre, l'organizzazione strutturale e microstrutturale di questa regione, ancora più delle sue dimensioni, differenziano l'uomo dai primati non umani (Teffer K., Semendeferi K., 2012). Tali dati suggeriscono che, la sua completa maturazione e le sue connessioni con le altre regioni cerebrali, rappresentano il reale substrato neuroanatomico delle funzioni cognitive superiori che caratterizzano l'uomo.

Il suo ruolo centrale nell'evoluzione dei primati si riflette sia nella sua cospicua dimensione, ma anche nell'intricata piegatura dei suoi giri (Zilles K. et al., 1989), la complessa disposizione delle sue aree citoarchitettoniche (Zilles K., 2018) e lo schema unico di connessioni corticali e sottocorticali che le aree frontali stabiliscono per comunicare tra di loro e con altre regioni del cervello (Thiebaut de Schotten M. et al., 2017).

In particolare sono stati evidenziati alcuni circuiti frontocorticali che connettono il lobo frontale con le aree posteriori (Thiebaut De Schotten M. et al., 2012): il fascicolo longitudinale superiore che connette la corteccia frontale perisilviana con la corteccia parietale; il fascicolo arcuato che collega la corteccia prefrontale con il lobo temporale e la corteccia parietale inferiore (Catani M. et al., 2012); il fascicolo fronto occipitale inferiore che connetta la corteccia frontale ventro-laterale e dorso-laterale con la corteccia temporale posteriore e il lobo occipitale; il fascicolo uncinato che collega la corteccia frontale orbitale con le aree temporali anteriori; e il cingolo che connette le aree orbitale e mediali del lobo frontale con l'ippocampo e le aree parietali posteriori e occipito-temporali.

Le aree frontali non solo sono connesse con altre aree cerebrali, ma partecipano anche a complessi circuiti neurali, insieme con diverse strutture sottocorticali, che caratterizzano i circuiti frontosottocorticali. Sono stati identificati 5 circuiti frontosottocorticali distinti e segregati tra di loro (Tekin S., Cummings J.L., 2002): il circuito motorio, interessato nella selezione, preparazione, programmazione ed esecuzione dei movimenti volontari, ma anche nell'immaginazione e nell'interpretazione dei movimenti osservati; il circuito oculomotore implicato nel controllo dei movimenti oculari saccadici; il circuito prefrontale dorsolaterale con implicazioni in diversi processi cognitivi quali attenzione e memoria, linguaggio, abilità visuo-spaziali e funzioni esecutive; il circuito orbitofrontale diviso nella parte laterale, implicata nella manipolazione ed integrazione delle informazioni sensoriali provenienti dall'ambiente esterno, e una parte mediale implicata nella regolazione del comportamento emotivo in associazione con l'amigdala (Drevets W.C., 2001) e il circuito del cingolato suddiviso in tre sottoregioni: quella anteriore coinvolta nell'emozioni, quella dorsale coinvolta nella cognizione e quella posteriore coinvolta nel controllo motorio (Yucel M. et al., 2003).

La PFC può sintetizzare informazioni da un'ampia gamma di sistemi cerebrali ed esercitare il controllo sul comportamento (Nauta W.J.H., 1971), di conseguenza i suoi neuroni sono altamente multimodali e codificano diverse tipologie di informazioni (Fuster J.M., 1995). Sono attivati, infatti, da stimoli provenienti da tutte le modalità sensoriali, prima e durante una serie di azioni, durante la memoria per eventi passati, in previsioni di eventi futuri e conseguenze comportamentali, e sono modulati da fattori interni come lo stato motivazionale ed attenzionale (Miller E.K., Cohen J.D., 2001).

Studi anatomici e funzionali suggeriscono che la corteccia prefrontale può essere divisa in due regioni funzionalmente distinte: la regione prefrontale laterale (LPFC) che si divide a sua volta in dorso-laterale (dlPFC) e ventro-laterale (vlPFC); e la regione mediale che si divide in dorso-mediale (dmPFC) e ventro-mediale definita anche come orbitofrontale (OFC) (Stuss D.T., Lavine B., 2002).

Analizzando nel dettaglio la suddivisione del lobo prefrontale, abbiamo che le aree 9 e 46 di Brodmann (**Figura 4**) occupano le regioni della corteccia dorso-laterale PFC (Brodmann K., 1909) alla cui lesione spesso si osservano problemi di memoria, sintomi disesecutivi e deficit comportamentali come la sindrome frontale abulica caratterizzata da apatia, indifferenza, appiattimento affettivo, perdita di iniziativa e flessibilità cognitiva, facile distraibilità e deficit per le funzioni esecutive. Inoltre, tale regione sembra essere coinvolta nel ragionamento e nella manipolazione delle informazioni verbali e spaziali, nella mediazione e nel controllo del comportamento volontario.

La corteccia prefrontale ventro-laterale è occupata invece dalle aree 44, 45 e 47 (Brodmann K., 1909), coinvolta nel mantenimento in forma attiva di rappresentazioni visive e verbali e le cui lesioni sono solitamente associate a sindromi del linguaggio (afasia di Broca) e motorie (apressie).

Per quanto concerne invece la regione mediale la parte più dorsale sembra interessare le aree 24 e 33 di Brodmann (**Figura 4**) con coinvolgimento anche della corteccia cingolata anteriore implicata nei processi affettivi ed emotivi, nel controllo della motivazione, nell'elaborazione di informazioni conflittuali ed inibizione di stimoli interferenti.

Infine, la corteccia orbitofrontale sembra occupare le aree 10,11,13 e 14 di Brodmann (Brodmann K., 1909) ed una lesione in tale regione è tipicamente associata a sindromi comportamentali caratterizzate da sintomi abulici, comportamento di utilizzo ed imitazione, alterata capacità di apprendimento e di memoria prospettica e cambiamenti di personalità mediando infatti le emozioni e il comportamento.

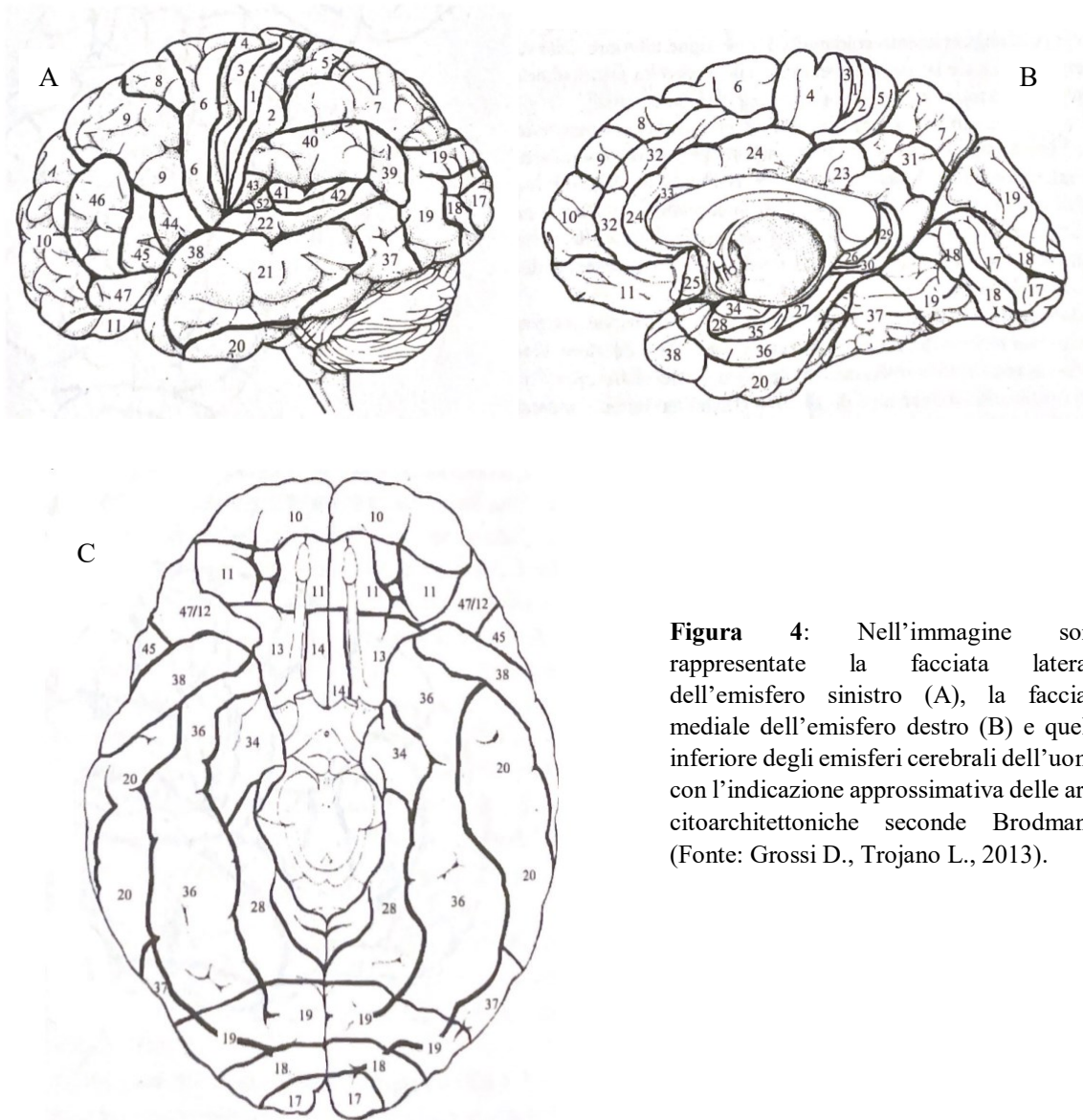


Figura 4: Nell'immagine sono rappresentate la facciata laterale dell'emisfero sinistro (A), la facciata mediale dell'emisfero destro (B) e quella inferiore degli emisferi cerebrali dell'uomo con l'indicazione approssimativa delle aree citoarchitettiche seconde Brodmann. (Fonte: Grossi D., Trojano L., 2013).

2.2. Una definizione articolata

Con il termine funzioni esecutive si intende un sistema super-ordinato che media l'iniziativa a fare/dire (self-initiated behaviour) e regola l'efficacia e l'appropriatezza del comportamento volto alla risoluzione dei problemi (goal-directed behaviour) (Cicerone K.D., 2002).

Nel corso della storia sono state proposte diverse definizioni che potessero racchiudere l'insieme delle abilità esecutive. Ad esempio, Perner e Lang hanno definito le funzioni esecutive come funzioni *"responsabili dell'azione di controllo di livello superiore che*

sono necessari in particolare per mantenere un obiettivo specifico e per portarlo a compimento” (Perner J., Lang B., 1999).

Baddeley e Della Sala hanno definito il funzionamento esecutivo come il funzionamento coordinato di più sistemi di controllo che operano contemporaneamente. Nel loro modello di memoria di lavoro (*working memory*), consideravano l'esistenza di un sistema esecutivo centrale responsabile dell'avvio della programmazione e della capacità di portare a termine le azioni secondo un progetto e un obiettivo. Inoltre, lo stesso Baddeley ritiene che questo sistema sia affiancato da un sistema attenzionale di controllo, da cui dipendono due sistemi sussidiari: un taccuino visuo-spaziale, che serve per manipolare le informazioni spaziali; e un circuito fonologico, che serve per manipolare le informazioni verbali (Baddeley A., Della Sala D., 1998)

Shallice e Burgess hanno elencato cinque tipi di situazioni che richiedono un sistema esecutivo di supervisione: (1) pianificazione o processo decisionale, (2) correzione di errori o risoluzione dei problemi, (3) eseguire risposte che non sono state ben apprese o risposte che contengono nuove sequenze di azioni, (4) giudicare se qualcosa è pericoloso o tecnicamente difficile, e (5) superare una forte risposta abituale o resistere alla tentazione (Shallice T., Burgess P., 1991).

Pineda e colleghi hanno identificato cinque processi all'interno delle funzioni esecutive: autoregolazione, controllo della cognizione, organizzazione temporale della risposta agli stimoli immediati, pianificazione del comportamento e controllo dell'attenzione (Pineda D. et al., 1998)

Infine, Smith e Jonides hanno riassunto cinque funzioni come funzioni esecutive: (1) focalizzare l'attenzione sulle informazioni rilevanti inibendo i distrattori irrilevanti (attenzione e inibizione), (2) la pianificazione dei processi in compiti complessi (gestione dei compiti), che richiede il passaggio di un'attenzione focalizzata tra i compiti, (3) la pianificazione di una sequenza di sottocompiti per realizzare un obiettivo (pianificazione), (4) aggiornamento e verifica dei contenuti del lavoro memoria per determinare il passaggio successivo in un'attività sequenziale (monitoraggio) e (5) rappresentazioni di codifica nella memoria di lavoro per il tempo e luogo di apparizione (codifica) (Smith E.E., Jonides J., 1999)

Sebbene le definizioni di funzioni esecutive siano alquanto diverse da ricercatore a ricercatore, sono presenti alcune caratteristiche complessive comuni.

Nel loro complesso le funzioni esecutive includono il funzionamento coordinato di vari sistemi neurali indispensabili per il controllo dell'attenzione, l'organizzazione temporale del comportamento, la pianificazione, la programmazione di compiti complessi, la capacità di accedere e manipolare informazioni archiviate nella memoria a lungo termine (*working memory*), il problem solving, la capacità decisionale e la capacità di inibire le inferenze interne ed esterne.

In estrema sintesi, recenti studi hanno inoltre suggerito la presenza di una dicotomia funzionale tra due famiglie di funzioni esecutive: funzioni esecutive “calde” (*hot*) e funzioni esecutive “fredde” (*cold*) (Zelazo P.D., Cunningham W., 2007).

Le funzioni esecutive *hot* sarebbero soprattutto sostenute dalle regioni orbitofrontale e mediale, e includerebbero le forme di decisione che possono produrre conseguenze per la persona in termini di motivazioni ed emozioni; al contrario, quelle *cold* corrispondono a processi decisionali che non producono conseguenze emotive e sembrano essere riferite al funzionamento della corteccia laterale.

2.3. Le sindromi disesecutive

Una lesione delle aree prefrontali sembra andare a inficiare sulle abilità esecutive appena descritte comportando una vasta serie di disturbi che riguardano l'attenzione, la percezione, l'attività motoria, la memoria, la pianificazione e la programmazione, l'astrazione, l'integrazione temporale, il linguaggio, l'affettività e l'emotività, il tono dell'umore, il comportamento razionale e civile come pure la capacità introspettiva ed autocritica.

Questo insieme di sintomi costituisce nell'uomo una sindrome ben riconoscibile che prende il nome di sindrome disesecutiva (Baddeley, Wilson, 1988) conseguente quindi alla perdita parziale o generalizzata delle funzioni esecutive.

I diversi sintomi che si osservano, solitamente si manifestano a cluster a seguito di lesioni focali nelle regioni prefrontali, così da giustificare la loro classificazione in tre principali sindromi disesecutive relativamente distinte tra di loro, che fanno riferimento alle aree funzionali e strutturali della corteccia prefrontale precedentemente descritte (Damasio A.R. e Damasio H., 1989).

2.3.1. La sindrome disesecutiva dorso-laterale

La sindrome disesecutiva dorso-laterale è determinata da lesioni delle aree dorso laterali della corteccia prefrontale che caratterizza deficit per l'attenzione nella sua componente selettiva e sostenuta, nel giudicare l'ordine temporale degli eventi, nella scomposizione del compito in sotto-obiettivi, nella generazione di risposte nuove ed insolite (Goldman-Rakic P.S., 1987). Si evidenzia, infatti, una forte difficoltà nel mantenimento attivo delle informazioni da elaborare al fine di raggiungere uno scopo e nel guidare comportamenti orientati ad un scopo definendo quello che Duncan chiama come "neglect del goal" (Duncan J., 1986).

A tale regione è associato il funzionamento della *Working Memory* (WM); in particolare sembrerebbe che la regione dorsolaterale sia coinvolta nei processi di memoria di lavoro visuo-spaziale, mentre la porzione ventro-laterale sottenderebbe i processi di memoria di lavoro visual-object (Goldman-Rakic P.S., 1987).

La regione dorso-laterale sembrano inoltre essere associata alle funzioni di programmazione, pianificazione, organizzazione e mantenimento dell'attività (Petrides M., 1994).

A seguito di lesione in tale aree il linguaggio risulta ridotto nell'attivazione, circoscritto nelle argomentazioni, povero sul piano lessicale e dell'organizzazione sintattica con forte difficoltà di accesso al magazzino fonologico, ma non quello semantico (Newcombe F., 1969), comportando un deficit selettivo per il recupero fonemico indotto.

La comunicazione risulta circoscritta e inadeguata nei contenuti, spesso ripetitiva e inefficace. Tale aspetto può ripercuotersi anche a livello comportamentale e cognitivo con presenza di perseverazioni.

Un soggetto con lesione in tale zona, può inoltre presentare inerzia, apatia, disinteresse per sé e per gli altri, amotivazione, determinando un comportamento definito da molti come "pseudodepressivo" (Goldeberg E. e Costa L.D., 1985).

2.3.2. La sindrome disesecutiva orbitale

La sindrome orbitale è causata da lesioni delle regioni orbitale delle aree prefrontali, sembra essere definita dalla presenza di disturbi attentivi caratterizzati da dipendenza dall'interferenze interne ed esterne che il soggetto non riesce ad inibire, fino a manifestare un comportamento di utilizzazione (Lhermitte F. et al., 1986) caratterizzato dalla continua tendenza ad afferrare tutti gli oggetti che entrano nel campo osservazionale del soggetto,

ad utilizzarlo impulsivamente ed in modo perseverante ed inappropriato non riuscendo ad organizzare attività finalistiche su un preciso programma.

Sono presenti, inoltre, comportamenti di imitazione patologica (Lhermitte F. et al., 1986) determinati dalla propensione ad imitare il modo perseverante gli atteggiamenti della persona posta di fronte.

Queste due sintomatologie possono essere racchiuse in quella che viene definita come “sindrome da dipendenza ambientale” (Lhermitte F., 1983).

Altre caratteristiche cliniche dei soggetti con lesioni orbitali sono la manifestazione di comportamenti per eccesso rappresentati da irrequietezza motoria con affievolimento afinalistico, che consiste in attività ripetute senza scopo che coinvolgono oggetti o parti del corpo; e con dromomania, ovvero la deambulazione eccessiva e il vagabondaggio.

È possibile inoltre osservare pseudomania, perseverazione verbale e grafica, disinibizione, impulsività, idee persecutorie, litigiosità e rabbia, incapacità di rispettare regole sociali determinando quella che viene definita la “sociopatia acquisita” (Eslinger P.J., Damasio A.R., 1985).

Quando si parla di impulsività si fa riferimento a due tipologie di impulsività: impulsività motoria che corrisponde a una incapacità di inibire una risposta motoria; e l'impulsività cognitiva, associata all'incapacità di ritardare una gratificazione e a una disposizione a ottenere ricompense piccole immediate piuttosto che gratificazioni maggiori in un tempo successivo (Bachara A. et al., 2000).

Si possono inoltre osservare la presenza di comportamenti ossessivi-compulsivi e di perseverazione e un deficit per le capacità di problem solving con effetti sulla capacità di gestire la vita quotidiana (Anderson S.W., Tranel D., 2002).

La corteccia orbitofrontale sembra essere in forte legame tra funzioni cognitive ed emotive attraverso quelli che sono i marcatori somatici (Damasio A.R., 1994) che guidano i nostri comportamenti funzionando da segnale anticipatorio di allarme che ci mette in guardia contro atteggiamenti che evocano sensazioni negative e, al contrario, ci fa orientare verso scelte associate a sensazioni positive. Alla base di questo sembra quindi che la corteccia orbitofrontale sia interessata nel processo di “Decision Making”, nella presa di decisione, in quanto in essa si generano e si mantengono attive le rappresentazioni del valore delle ricompense attese (Wallis J.D., 2007), svolgendo un ruolo critico nel

rappresentare la desiderabilità o il valore soggettivo di una ricompensa attesa, e usa questo valore per guidare le scelte tra le diverse opzioni.

Allo stesso tempo tale regione sembra interessare anche la regolazione delle interazioni sociali comportando un comportamento invasivo con riduzione della distanza interpersonale e la tendenza ad avvicinarsi a persone estranee a seguito di una lesione (Perry A. et al., 2016).

2.3.3. La sindrome disesecutiva mediale e corteccia cingolata anteriore

La sindrome disesecutiva mediale e corteccia cingolata anteriore è associata ad una lesione della zona mesiale del lobo frontale e della corteccia cingolata anteriore.

È caratterizzata da mutismo acinetico ovvero uno stato cognitivo determinato da marcata apatia intesa come una riduzione dei comportamenti diretti al raggiungimento di un fine per mancanza di motivazione (Martin R.S., 1990), assenza di comunicazione, mancanza di iniziativa e di attività spontanea, profonda indifferenza alle proprie necessità e forte mancanza di motivazione che porta alla totale inibizione dei comportamenti volontari (Kumral E. et al., 2002).

Si può osservare inoltre una spiccata anosognosia fino alla negazione dei propri disturbi e anosodiaforia con presenza di indifferenza emotiva ai propri disturbi (Stuss D.T., 1991).

Tale aree sembra fortemente connessa con l'amigdala rendendola partecipe alla modulazione e regolazione delle risposte emozionali (Ochsner K. et al., 2012).

Una lesione in tale aree comporta, in aggiunta, una ridotta efficienza nell'elaborazione di informazioni conflittuali che riguardano, nello specifico, la capacità di inibire risposte precedentemente apprese e di controllare l'effetto di interferenza di stimoli distraenti comportando, anche in tale caso, quella che, precedentemente, abbiamo definito come la "sindrome da dipendenza ambientale" (Lhermitte F., 1983).

2.4. Le funzioni esecutive negli MCI

Abbiamo già citato in precedenza diversi studi che hanno dimostrato l'interessamento delle funzioni dei lobi frontali nel deterioramento cognitivo lieve con riferimento soprattutto nei giovani MCI dove si mostra un forte interessamento delle forme non amnesiche con particolare attenzione ad un decadimento delle funzioni esecutive.

L'interessamento delle funzioni esecutive in un deterioramento cognitivo lieve può essere associato a una varietà di condizioni tra cui le prime fase della demenza fronto-temporale

(Rosen H.J. et al., 2000)), il morbo di Parkinson (Aarsland D. et al., 2011)), la demenza con corpi di Lewy (Ferman T.J. et al., 1999), demenza vascolare (Grau-Olivares M., Arboix A., 2009) stati prodromici di AD (Albert M. et al., 2007), condizioni neuropsichiatriche (Wilkins C.H. et al., 2009) o modificazione tipiche dell'invecchiamento sano. A tal proposito è estremamente complesso, se non impossibile, determinare con esattezza il decorso di un MCI disesecutivo. A questo si aggiunge la difficoltà di dissociazione tra il normale invecchiamento cognitivo e quello patologico delle funzioni esecutive, associate al funzionamento del lobo frontale, che sembrano presentare una particolare vulnerabilità ai processi di invecchiamento cerebrale con riduzione volumetrica significativa di tale aree (Matsuda H., 2013).

Studi recenti che la valutazione neuropsicologica, si sono concentrati proprio sull'analisi dell'MCI disesecutivo come sottotipo clinicamente significativo, mostrando come l'impatto del calo delle funzioni esecutivo sia di notevole importanza in quanto correlato ad una funzionalità minore nella vita quotidiana (Farias S.T. et al., 2009) e ad un incremento nella conversione da MCI a demenza (Dickerson BC et al, 2007).

In particolare i sintomi disesecutivi aumentano il rischio di demenza in un contesto multidominio, suggerendo che tali disfunzioni in combinazione con quelle amnesiche siano un chiaro fattore di rischio per la demenza in giovani pazienti con MCI (Hessen E et al, 2014).

Entrando nel dettaglio, lo studio di Hessen e colleghi (2014), ha rilevato che i deficit esecutivi o amnestici, nella loro forma pura o in combinazione, si verificano frequentemente in una popolazione clinica relativamente giovane (media età 63 anni) con riferiti disturbi cognitivi. In tale studio il 10,5% dei i pazienti con MCI disesecutivo a dominio singolo si sono convertiti in demenza, mentre il 29,2% dei i pazienti con MCI amnestico sono diventati dementi. Per pazienti con deficit sia esecutivi che amnesici, il rischio di conversione in demenza era del 59,6%, indicando chiaramente che sintomi disesecutivi in combinazione con sintomi amnesici costituiscono un fattore di rischio per la demenza giovanile in pazienti con MCI (Hessen E. et al., 2014).

Mettendo a confronto MCI amnesici a dominio singolo e a dominio multiplo si è notato che il primo gruppo mostrava un assottigliamento corticale maggiore nel lobo temporale mediale sinistro, mentre il secondo gruppo mostrava un assottigliamento simile ma esteso nel precuneo sinistro. (Seo V. et al., 2007).

Analizzando nel dettaglio la compromissione della porzione prefrontale del cervello, diversi studi hanno cercato di evidenziare quali siano le funzioni esecutive maggiormente compromesse in soggetti con diagnosi di MCI.

Blanco Martin e colleghi (2012) hanno attribuito alla capacità di pianificazione, monitoraggio del compito e *problem solving* una particolare compromissione in soggetti con MCI i quali sembrano ottenere punteggi più bassi nei test di TMT-A, TMT-B, Stroop Test e Test dell'Orologio. Inoltre hanno dato forte valore al deficit della fluidità verbale, ovvero nella rievocazione di parole in un minuto, che, oltre ad essere maggiormente compromessa, sembra avere anche un forte valore nella progressione in demenza (Blanco Martin E. et al., 2012).

Altri studi hanno inoltre riscontrato che anche il controllo inibitorio e il comportamento impulsivo sono frequentemente e gravemente compromessi con effetti deficitari nei compiti Go-no-go. (Johnson J.K. et al., 2010). In aggiunta, sembra esservi il fallimento del *Wisconsin card sorting test* (WCST) come conseguenza di una riduzione del controllo inibitorio e la tendenza di fornire risposte perseveranti. Inoltre, tale fallimento sembra rappresentativo di un deficit delle capacità di astrazione, ovvero dell'abilità di formare concetti non collegati direttamente alle caratteristiche percettive degli stimoli (Baudic S. et al., 2006).

Un studio recente di Chehrehnegar e colleghe (2021) ha cercato di studiare la compromissione delle funzioni esecutive in soggetti con MCI attraverso la tecnica dell'eye tracking nell'esecuzione di compiti saccadici. Quello che è emerso, a conferma degli studi sopra citati, è che effettivamente i soggetti con diagnosi di MCI presentano una maggiore proporzione di errori anti-saccade (guardare in direzione opposta risposta allo stimolo bersaglio) che può indicare deficit nel controllo inibitorio e nella *working memory* (Chehrehnegar N. et al., 2021).

Analizzando nel dettaglio i deficit di *working memory* si è potuto osservare che, rispetto a soggetti con assenza di deficit cognitivi, gli MCI mostrano un'attivazione maggiore della regione precuneale destra del lobo parietale e del giro del cingolo destro in compiti a basso carico cognitivo, indice di un maggior costo cognitivo; tale attivazione diminuiva in caso di compiti a carico cognitivo maggiore, indicandone la rinuncia del compito stesso (Kochan N.A. et al., 2010).

Ulteriori studi, hanno permesso di identificare che, a differenza nel normale invecchiamento, caratterizzato da strategie funzionali e strutturali compensative, negli MCI avviene una disintegrazione delle reti compensative con una sottoattivazione delle regioni della corteccia pre-frontale laterale, precuneus e parietale posteriori, coinvolte proprio nei compiti di *working memory* (Clement F. et al., 2013).

Approfondendo quali siano i fattori maggiormente compromessi della *working memory*, lo studio di Belleville e colleghi ha riferito che i soggetti con MCI hanno ottenuto risultati significativamente peggiori rispetto al gruppo di controllo sulle misure della capacità di manipolazione del materiale, con incapacità di inibire stimoli interferenti, e sull'attenzione divisa che fanno parte dell'esecutivo centrale (Belleville S. et al., 2007).

Oltre ad alterazioni più di carattere cognitivo, in pazienti con MCI è possibile osservare modificazione dal punto di vista comportamentale e motivazionale. È stato infatti evidenziato che, soprattutto nelle prime fasi della condizione cognitiva di deterioramento cognitivo lieve, vengono riportate alterazioni comportamentali prima ancora delle compromissioni cognitive (Lyketsos C.G. et al., 2002). In particolare vengono riferite la presenza di depressione, con presenza di apatia, irritabilità che spesso sfocia in aggressività, e disturbi del sonno caratterizzate soprattutto da insonnia notturna (Lyketsos C.G. et al., 2002; Lopez O.L. et al., 2005). Tali alterazioni sembrano essere associate soprattutto a lesioni dei circuiti del cingolato anteriore (Kim J.W. et al., 2011) e del lobo orbitofrontale (Davidson R.J. et al., 2000) collegate prevalentemente con l'amigdala.

Per concludere, l'interessamento delle funzioni esecutive nel MCI sembra essere un fattore importante per l'analisi cognitiva soprattutto in soggetti più giovani. Molti studi, inoltre, confermano la loro compromissione come predittore per un futuro sviluppo di AD. In particolare una forte influenza è svolta dalle funzioni di *working memory* (Brandt J. et al., 2009), dalla capacità inibitoria (Belanger S. et al., 2010) e di monitoraggio, dalla fluenza fonemica, dalla capacità di pianificazione (Brandt J. et al., 2009) e dello *shifting* cognitivo (Zhang Y. et al., 2007).

Vedremo nei prossimi capitoli un'analisi di quelle che sono le funzioni esecutive, soprattutto in soggetti più giovani con diagnosi di MCI, a conferma delle evidenze appena descritte. Si è cercato infatti di trovare quelle che sono le variabili neuropsicologiche più significative nel MCI, in particolare per la compromissione delle funzioni esecutive al fine incrementare così l'accuratezza della diagnosi e il suo impatto nel sistema cognitivo.

2.5. La valutazione delle funzioni esecutive

Le funzioni esecutive svolgono un ruolo fondamentale nell'organizzazione del comportamento finalizzato al raggiungimento di determinati obiettivi (De Frias C.M. et al., 2006). Data tale definizione è stato necessario sviluppare test accurati per la valutazione delle funzioni esecutive, i quali risultano essere più complessi in quanto vanno a misurare funzioni cognitive di alto livello che influenzano, a loro volta, altre funzioni, come visto dalle numerose connessioni tra le aree prefrontali e le diverse aree cerebrali (Thiebaut de Schotten M. et al., 2017).

La valutazione delle funzioni esecutive costituisce un problema molto dibattuto in letteratura per diverse ragioni. Uno degli ostacoli nell'ottenere misure affidabili delle funzioni esecutive risiede nella difficoltà di distinguere azioni automatiche da quelle controllate. Un ulteriore ostacolo alla valutazione delle funzioni esecutive sembra essere mediato dal fatto che molto spesso soggetti con danni prefrontali eseguono normalmente i test neuropsicologici, ma mostrano rilevanti alterazioni del comportamento. Al momento attuale, però, non si dispone di prove neuropsicologiche che possano essere considerate un valido strumento diagnostico, di uso clinico, per evidenziare e quantificare i disturbi della regolazione del comportamento mediati da danni prefrontali (Zald D.H., Andreotti C., 2010). Infatti, nella vita quotidiana vengono richiesti processi decisionali e di controllo che implicano una complessità maggiore rispetto a quella richiesta per la risoluzione di compiti clinici o sperimentali. (Alexander M., Stuss D.T., 2006).

Un ulteriore problema sembra essere dovuto alla bassa corrispondenza tra processo e comportamento, in quanto comportamenti simili possono essere osservati per cause differenti (Burgess P.W., Shallice T., 1997).

Un altro problema è quello dell'impurità del compito (Burgess P.W., Shallice T., 1997) che si riferisce alla difficoltà di creare compiti specifici che valutino le singole componenti esecutive. Date, infatti, le numerose interconnessioni neuroanatomiche tra il sistema delle funzioni esecutive e altri sistemi cognitive, è impossibile valutare le funzioni esecutive senza valutare anche un processo non esecutivo (Hughes S.M. et al., 2002). Per tal motivo è necessario, al fine di capire se il deficit presentato da un paziente sia legato al sistema esecutivo, identificare le componenti non esecutive del medesimo test.

Sulla base di quanto appena descritto è ben intuibile che si possono rilevare alterazioni delle funzioni esecutive anche in test neuropsicologici che non sono nati propriamente per investigare le medesime. Un esempio particolare sembrano essere i test della memoria a lungo termine. Infatti numerosi studi hanno identificato una compromissione nella fase di rievocazione libera del materiale ma non nel riconoscimento del medesimo in soggetti con lesioni frontali. Questo sembra essere dovuto al fatto nella rievocazione libera vi sia un interessamento dei circuiti sottocorticali della regione prefrontale (Grossi D., Trojano L., 2013).

Passati in rassegna alcuni dei limiti nella valutazione delle funzioni esecutive, si possono identificare alcuni dei test maggiormente utilizzati nella valutazione delle medesime (**Tabella 1**).

Data la complessità e la varietà dei processi coinvolti nelle funzioni esecutive sono state identificate anche alcune batterie che permettono di valutare le funzioni esecutive in modo complessivo. La batteria più utilizzata è la *Frontal assessment battery* (FAB) (Dubois B. et al., 2000), che verrà descritta in dettaglio nel capitolo successivo.

Un'altra batteria di valutazione delle funzioni esecutive è la *Behavioral assessment of dysexecutive syndrome* (BADS) (Wilson B.A. et al., 1996) caratterizzata da 6 subtest che valutano le stime cognitive, la capacità di astrazione, la flessibilità mentale, la pianificazione, la generazione l'esecuzione di strategie, il monitoraggio e la capacità di eseguire delle ricerche strategiche.

<i>Test</i>	<i>Referenze</i>
Digit span	Wechsler D., 1981
Corsi block tapping	Corsi P.M., 1972
Trail making test, Parte A	Reitan R.M., Wolfson D., 1985
Trail making test, Parte B	Reitan R.M., Wolfson D., 1985
Fluenza verbale fonemica	Carlesimo G.A. et al., 1995
Torre di Londra	Shallice T., 1982
Go-No-Go test	Shue K.L., Douglas V.I., 1992
Gambling task	Damasio H et al., 1994
Stroop test	Stroop J.R., 1935
Wisconsin card sorting test	Heaton R.K. et al., 1993
Matrice attentive	Spinnler H., Tognoni G., 1987
Test di cancellazione	Spinnler H., Tognoni G., 1987

Tabella 1: Alcuni dei test più utilizzati per la valutazione delle funzioni esecutive

Tuttavia bisogna menzionare che i test neurpsicologici per le funzioni esecutive non mettono in risalto tutti quelle alterazioni del comportamento e delle emozioni che si possono essere in pazienti con lesioni prefrontali. Tali aspetti sembrano essere rilervati dal Questionario per i sintomi disesecutivi (DEX) (Burgess P.W. et al., 1996) caratterizzato da 20 item che misurano, su una scala di 5 punti, i cambiamenti comportamentali e cognitivi da un punto di vista emozionali e motivazionale.

CAPITOLO 3

UN PROGETTO DI RICERCA PER L'IDENTIFICAZIONE DI FATTORI PROGNOSTICI IN MCI

Negli ultimi anni, il deterioramento cognitivo lieve, o MCI, è stato oggetto di studio per molte ricerche a causa delle forti implicazioni che questo può dare nella prevenzione e trattamento delle demenze.

Come descritto dai capitoli precedenti, definire una diagnosi ben precisa di MCI è molto complesso a causa dell'assenza di un confine ben definito che lo caratterizzi. Una forte importanza per la diagnosi è data alla valutazione neuropsicologica, che non viene vista come un esame aggiuntivo ma come un esame essenziale al fine della diagnosi stessa. Per tal motivo, soprattutto in ambito clinico, si sta cercando di trovare dei test neuropsicologici, sempre più specifici, che possano dare ulteriori strumenti per la diagnosi precoce, al fine di intraprendere un intervento tempestivo ed immediato per ridurre il rischio di progressione della malattia o per ristabilire il normale funzionamento cognitivo.

Analizzando i diversi studi sul MCI si può evincere che la maggior parte di questi si sono focalizzate sull'analisi di quello che è il dominio amnesico e la sua implicazione sia nelle diverse tipologie di MCI, sia nel progredire in disturbo neurocognitivo maggiore, in particolare AD. Tale aspetto sembra nascere dalla definizione iniziale di MCI (Petersen R.C. et al., 1999) che identificava l'interessamento esclusivo del dominio amnesico.

Un altro dato che si può ricavare dalle diverse ricerche è che, molto spesso, il MCI viene associato al decadimento cognitivo degli anziani con poco interessamento di quello che è il MCI giovanile. È utile infatti notare che ricerche specifiche per l'indagine neuropsicologica del profilo cognitivo di un MCI giovanile, con età inferiore a 69 anni, sono estremamente limitate nella letteratura.

Solo recentemente, gli studi hanno evidenziato come l'analisi di altri domini cognitivi possano fornire informazioni molto importanti sulla malattia stessa e sulla sua progressione (Artero S. et al., 2003; Tierney M.C. et al., 2005).

In particolare si è osservato che, soprattutto in giovani pazienti, in cui la probabilità di sviluppo per tale patologie è più bassa rispetto agli anziani, la compromissione non

amnesica sia particolarmente diffusa con forte influenza nel dominio esecutivo ed attentivo (Belleville S. et al., 2007). Si è infatti osservato, nei capitoli precedenti, che la tipologia di MCI amnesico a dominio multiplo rappresenta il maggior prototipo per lo sviluppo successivo di AD e come tale tipologia sia predominante in quelli che sono principalmente i MCI giovanili.

Da tali presupposti è nato un progetto di ricerca che sta cercando di individuare degli strumenti di valutazione neuropsicologica che possano dare ulteriori informazioni per la diagnosi e possano individuare delle alterazioni cognitive anche in fase precoce del disturbo, al fine di garantire un intervento immediato nelle prime fasi della malattia, soprattutto per i giovani pazienti.

Lo sviluppo di tale progetto si basa su recenti studi che affermano come una riabilitazione neurocognitiva in pazienti con MCI possa ottimizzare il funzionamento cognitivo e contribuire al rallentamento della progressione in disturbo neurocognitivo maggiore ed in particolare in AD (Belleville S., 2008).

Il progetto è stato sviluppato dall'azienda ospedaliera ULSS6, all'interno del Centro di Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) dell'ospedale di Cittadella e di Camposampiero, ed è caratterizzato da un insieme di ricerche in fase di sviluppo.

In questa parte di ricerca si è cercato di identificare un prototipo profilo neuropsicologico di pazienti con diagnosi di MCI. Successivamente, ci si è concentrati sull'analisi dei domini cognitivi in giovani soggetti, con particolare attenzione per il dominio esecutivo, per definire quali possono essere le funzioni maggiormente compromesse e come questo vengono deficitarie, al fine di identificare dei fattori che presagiscono il rischio di insorgenza di un deterioramento cognitivo lieve.

I soggetti sono stati selezionati dall'intera gamma di pazienti che si sono rivolti al CDCD per sospetto decadimento cognitivo che rispettano i criteri per la diagnosi di disturbo neurocognitivo minore (vedere criteri diagnostici del DSM-5).

Tutti i soggetti selezionati hanno effettuato almeno una risonanza magnetica (RM) o tomografia assiale computerizzata (TAC), alcuni hanno inoltre effettuato anche una PET. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad i questionari per valutare le autonomie delle attività funzionali (IAT) e strumentali (AIAT) della vita quotidiana e ad una valutazione neuropsicologica caratterizzata da una batteria cognitiva generale (ACE-R e MMSE).

Di questi pazienti sono stati poi selezionati tutti quelli di età inferiore ai 70 anni ai quali è stata somministrata una valutazione approfondita dei diversi domini cognitivi descritta in dettaglio successivamente.

3.1. I Test utilizzati nella valutazione neuropsicologica

Nel seguente paragrafo verranno descritti i test che sono stati utilizzati nella valutazione neuropsicologica. In particolare verranno descritte le funzioni cognitive specifiche che ogni test presuppone di valutare e saranno indicate le tarature di riferimento utilizzate per la correzione del punteggio e per la definizione del *cut-off*.

3.1.1. *Activities of Daily Living (ADL) e Instrumental Activities of Daily Living (IADL)*

Il ADL (Katz S. et al., 1963) e il IADL (Lawton M.P., Brody E.M., 1969) sono dei questionari che indagano l'autonomia del soggetto. In particolare la A.D.L. si riferisce alle attività orientate alla cura del proprio corpo. Queste attività sono fondamentali per vivere in un mondo sociale; consentono la sopravvivenza e il benessere di base, riguardano la propria igiene, l'alimentazione, la continenza e la mobilità. Le I.A.D.L. si rifanno, invece, alle attività strumentali della vita quotidiana che richiedono quindi interazioni più complesse. Quali comprendono otto capacità che si rifanno all'uso del telefono, fare acquisti, cucinare, faccende domestiche, lavare la biancheria, uso di mezzi di trasporto, gestione dei farmaci e del denaro.

Per definizione è necessario che al fine di una diagnosi di MCI le attività di indipendenza siano preservate. Nella ricerca in questione tutti i partecipanti hanno ottenuto il punteggio massimo in entrambi i questionari.

3.1.2. *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)*

Il ACE-R (Hodges et al., 2000) è una batteria di screening rapido che investiga il globale funzionamento cognitivo del soggetto. Contiene gli stessi subtest del MMSE, con misure aggiuntive che includono 5 sottoscale che investigano diversi domini cognitivi: attenzione/orientamento (AO), memoria (M), fluenza (F), linguaggio (L) e visuo-spaziale (SV).

Queste subscale aumentano la sensibilità e la specificità permettendo diagnosi più certe e specifiche. Infatti, il solo MMSE sembra non essere sensibile nella diagnosi di MCI con

una sensibilità del 45/60% e una specificità del 65/90% producendo un alto numero di falsi positivi (Lin J.S et al., 2013).

Il punteggio totale è di 100 suddiviso nei 5 indici cognitivi: orientamento e attenzione, con un massimo di 18 punti si focalizzata sulla componente divisa e alteata dell'attenzione; memoria, con un range da 0 a 26, investiga tutte le componenti attentive di codifica, consolidamento e recupero; fluenza nella componente fonemica e semantic, fino a 14 punti; linguaggio, con un massimo di 26 punti; e visuo-spaziale, con un range di 0-16 che si concentra su prove prassiche costruttive di copia di disegno e di integrazione di elementi frammentati.

La taratura di riferimento, utilizzata nella seguente ricerca, è quella identificata dallo studio di Siciliano e colleghi (2015), che hanno definito un cut-off generale e singolo per ogni dominio di interesse su un campione di soggetti italiani (Siciliano M. et al., 2015).

Il punteggio del MMSE che è presente in tabella fa riferimento al punteggio estrapolato dal ACE-R in quei sub test che rientrano nel protocollo stesso del MMSE.

3.1.3. Test dell'Orologio

Il test dell'Orologio, o *Clock Drawing Test* CDT (Shulman K.I: et al., 1993), rientra in quella che è la batteria del ACE-R in cui viene chiesto di disegnare un orologio con al suo interno tutti i numeri ed inserire le lancette ad una determinata ora (11.10).

Il CDT richiede l'attivazione di varie funzioni neuro-psicologiche tra cui la percezione uditiva, la capacità di astrazione, memoria visiva, funzioni spaziali, capacità di programmazione, funzioni visuo motorie e le funzioni esecutive (Gazzaniga M.S. et al., 2022). Infatti prestazioni deficitarie al disegno dell'orologio sembrano essere associate a danno del lobo parietale destro in particolare del giro sopramarginale, e delle aree fronto-parietali opercolari di sinistra; inoltre gli errori visuo-spaziali nel disporre i numeri sembrano predominanti in pazienti con danno parietale destro, mentre gli errori di posizionamento delle lancette sembrano essere associati a lesioni fronto-parietali sinistre (Tranel et al., 2008)

A causa delle diverse implicazione funzionali cognitivi che questo test riserva, il CDT è molto utilizzato come prova di primo livello nella valutazione di pazienti con demenza o sospetta demenza.

Focalizzandosi però sull'analisi delle funzioni esecutive, il test sembra avere un ruolo molto importante nel valutare la pianificazione, l'organizzazione, il monitoraggio,

l'astrazione, il sequenziamento che sembrano maggiormente interessare la regione dorsolaterale del lobo frontale (Mega M.S., Cummings J.L., 1994).

3.1.4. *Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)*

Il FCSRT (Frasson P. et al., 2011) è un test specifico che va ad investigare la compromissione della memoria episodica e massimizza la specificità della codifica. Esso contraddistinto da due fasi: la fase di studio e la fase di memoria. Nella prima fase viene chiesto di indicare e denominare gli elementi corrispondente alle categorie semantica data; nella seconda, invece, il soggetto viene sottoposto ad una serie di prove di richiamo libero e di richiamo guidato. Tale test quindi ci permette di valutare l'influenza di strategie di codifica e di recupero dell'informazione permettendo di distinguere i deficit di consolidamento dai disturbi dovuti alla difficoltà di codifica o di ricerca attiva della traccia amnesica (Dubois B. et al., 2007)

Il test ci fornisce diverse misure che ci permettono di ricavare informazioni differenti: il richiamo libero immediato (RIL), il richiamo totale immediato (RIT), richiamo libero differito (RDL), richiamo totale differito (RDT), indice di sensibilità al segnale (IdS) che permette di valutare l'efficacia dei cues semantici per facilitare il recupero delle informazioni semantiche, il numero di intrusioni.

Studi recenti hanno dimostrato che i punteggi del FCSRT sono correlati con le misure strutturali di atrofia dell'ippocampo (Sarazin M. et al., 2010). Nel dettaglio, uno studio italiano di Caffara e colleghi (2016) ha cercato di identificare le aree cerebrali che sottendono a ogn'uno degli indici che il test fornisce. Nello specifico è stato dimostrato che il richiamo libero immediato è correlato al metabolismo cerebrale nel cingolo anteriore bilaterale, il richiamo libero differito con il cingolo anteriore sinistro e il giro frontale mediale, mentre l'indice di sensibilità al segnale con il cingolo posteriore sinistro (Caffara P. et al., 2016).

Analizzando in dettaglio le ricerche sull'utilizzo di questo test si evince che tale strumento risulta essere in grado di predire la presenza di demenza (Grober E. et al., 2000), distinguendo tra la malattia di Alzheimer e altre demenze (Pasquier F. et al., 2001) e prevedendo la progressione da MCI a demenza di AD (Sarazin M. et al., 2007; Dubois B. et al., 2007).

L'ipotesi nasce dai criteri di ricerca recentemente proposti per la diagnosi di AD secondo cui "ci devono essere prove obiettive di memoria episodica significativamente

compromesse, generalmente costituita da un deficit di recupero che non migliora in modo significativo con l'uso di suggerimenti semantici o nel test di riconoscimento" (Dubois B. et al., 2010). Secondo tale principio svolge quindi un ruolo estremamente importante il IdS che sembra indicare proprio l'efficacia dei cues semantico nel recupero delle informazioni che, in caso di AD, produce un effetto ridotto o assente (Petersen R.C. et al., 1995); nel caso di difficoltà attentive o strategie di recall inefficaci, associate principalmente a lesioni anteriori, produce, viceversa, un miglioramento o addirittura una normalizzazione della prestazione (Fossati P. et al., 2002).

La dissociazione tra rievocazione libera e riconoscimento sembra essere una caratteristica fondamentale per la discriminazione di lesioni più anteriori o posteriori. Infatti il riconoscimento viene eseguito sulla base di processi meno dipendenti dalle strategie di recupero e per tal motivo risulta essere risparmiato in pazienti con lesioni diffuse frontali. Viceversa invece nella rievocazione libera che richiede il coinvolgimento di processi di monitoraggio ed un intervento attivo del soggetto nell'organizzare, codificare e richiamare le informazioni (Grossi D., Trojano L., 2013), con maggiore interessamento per le funzioni esecutive.

Inoltre un recente studio ha rilevato come la rievocazione immediata totale e l'indice di sensibilità al suggerimento semantico, identificati da Dubois (2007) come predittore più potente di AD prodromico, siano legati significativamente al fattore memoria e completamente indipendenti dalle altre funzioni cognitive (Ghiretti R. et al., 2012)

3.1.5. Test delle 15 parole di Rey

Il test delle 15 parole di Rey, o *Rey Auditory Verbal Learning Test* RAVLT (Carlesimo et al., 1996), cerca di valutare lo span di memoria immediata, fornisce una curva di apprendimento, rileva le strategie di apprendimento e la ritenzione sia a breve che a lungo termine di materiale verbale (Schmidt M., 1996).

Il test è caratterizzato da tre parti, una di recupero immediato del materiale, il quale viene eseguito per cinque volte, una parte di recupero spontaneo differito e una parte di riconoscimento degli stimoli.

Analizzando nel dettaglio le diverse prestazioni che si possono osservare in pazienti con danni cerebrali differenti è stato rilevato che soggetti con lesioni frontali mostrano una maggiore difficoltà nella rievocazione differita ma, allo stesso tempo, essi mostrano una

curva di apprendimento normale e una buona prova di riconoscimento (Jonowsky J.S. et al., 1989).

Soggetti con lesioni temporali, in particolare nell'emisfero sinistro, mostrano invece un punteggio inferiore sia nella rievocazione sia nel riconoscimento con una curva di apprendimento molto più bassa (Ivnik R.J. et al., 1988).

Analizzando inoltre soggetti con AD si è identificata una minore curva di apprendimento del materiale con bassi punteggi nella rievocazione differita che non migliora in compiti di riconoscimento, inoltre le loro prestazioni sono caratterizzate da molte intrusioni (Bigler E.D. et al., 1989). Tale quadro cognitivo è descritto anche in soggetti con diagnosi di aMCI (Dubois B, et al., 2010). Nel dettaglio, studi recenti, hanno associato un maggiore recupero delle informazioni ad una maggiore attivazione dei circuiti che abbracciano l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia occipito-temporale interessati nei processi di memorizzazione dei materiali verbali che sono maggiormente compromessi nell'AD (Babiloni C. et al., 2010).

Il RAVLT, nella raccolta dei dati, viene spesso intercambiato con il FCSRT in quanto sembra, da recenti studi, che, quest'ultimo, rappresenti una superiorità, rispetto alle altre classiche misure di memoria senza facilitazione, nella differenziazione fra pazienti con MCI e AD e anziani sani; anche se tale ipotesi è ancora oggetto di dibattito (Sarazin M. et al., 2007). Inoltre è stata evidenziata una forte correlazione tra i punteggi di rievocazione immediata al FCSRT e la rievocazione immediata alla lista delle 15 parole di Rey e anche per la rievocazione differita libera al FCSRT e la rievocazione differita alla lista delle 15 parole di Rey (Ghiretti R. et al., 2012).

3.1.6. Digit span

Il test del *Digit Span* (Monaco M. et al., 2012) è la versione più diffusa della misurazione dello span di rievocazione verbale immediata. Esso è caratterizzato da due versioni, una in "avanti" e una all'"indietro". Nel dettaglio la versione in "avanti" indaga il mantenimento a breve termine delle informazioni verbali senza richiedere una manipolazione dei dati memorizzati, interessando quello che Baddeley definiva come circuito fonologico nel suo modello della WM (Baddeley A., 1996).

Al contrario, la versione all'"indietro" non richiede solo il mantenimento dell'informazioni, ma anche una manipolazione mentale dei dati immagazzinati per ottenere la corretta riproduzione inversa. Pertanto, sembra che tale compito impegni

maggiormente le risorse dell'esecutivo centrale del modello della *Working Memory* (Baddeley A., 1996).

Analizzando i riscontri neuropsicologici che la letteratura fornisce su il Digit Span, si identifica un maggiore interessamento dell'emisfero sinistro per le prove di ripetizioni di cifre (Black F.W. et al., 1986). Inoltre il test sembra essere molto esposto al tipo di danno diffuso che si presenta in numerosi processi demenziali. In particolare, lo span a ritroso sembra essere ridotto da lesioni del lobo frontale (Caravan et al., 1989). È stata riportata, a dimostrazione, un'associazione tra la connettività in regioni fronto-parietali ed efficienza della WM, misurata con il *Digit span backward test*, dimostrando che i soggetti con performance superiori di WM erano caratterizzata da una maggiore connettività fronto-parietale rispetto ai soggetti sotto la media (Zuo N. et al., 2015)

3.1.7. Trail Making Test (TMT)

Il TMT (in ENB, Mondini S. et al., 2011) è un test attentivo che valuta la capacità di pianificazione spaziale in un compito di tipo visuo-motorio. È composto da due parti: il TMT-A, caratterizzato da soli numeri, richiede adeguate capacità di elaborazione visiva, riconoscimento dei numeri, conoscenza e riproduzione di sequenze numeriche, velocità motoria; il TMT-B, caratterizzato da una alternata di numeri e lettere e richiede, oltre alle predette abilità, la necessità di una flessibilità cognitiva e di una capacità di *shifting* con un'alternanza continua da uno stimolo di tipo numerico a uno di tipo alfabetico. Data tale definizione è possibile suggerire un interessamento attentivo generale nel TMT-A e attentivo-esecutivo nel TMT-B.

Sia la parte A che la Parte B sono molto sensibili al declino cognitivo progressivo della demenza (Greenlief C.L. et al., 1985). È stato infatti rilevato che la Parte A da sola contribuisce in maniera significativa a differenziare i pazienti dementi da soggetti di controllo e documenta un deterioramento progressivo anche negli stati precoci della malattia (Storandt M. et al., 1984).

Molti studi hanno cercato di individuare le aree cerebrali interessate durante l'esecuzione di tale test. In particolare la risoluzione del TMT sembra associata al funzionamento frontotalamico (Segalowitz S.J. et al., 1992).

Quello che è stato evidenziato è l'interessamento delle aree frontali con una maggiore attivazione delle regioni prefrontali dorso-laterali e mediali di sinistra nel TMT-B (Zakzanis K.K., et al., 2005), aree confermate dalla letteratura nel ruolo di *shifting*

cognitivo (Monchi O. et al., 2004), e delle aree associative parietali (Jahanshahi M. et al., 1995). Inoltre si sono riscontrate attivazioni esterne al lobo frontale che includono il lobo temporale sinistro nella regione specifica del giro temporale medio e superiore, presumibilmente associata alla componente della memoria di lavoro del TMT che coinvolge lettere e numeri (Zakzanis K.K., et al., 2005).

In aggiunta una bassa prestazione al TMT sembra essere associata alla presenza di alterazioni frontali sotto-corticali (O'Sullivan M. et al., 2001), in particolare del fascicolo frontoccipitale inferiore, fascicolo uncinato e fascicolo longitudinale superiore (Perry M.E. et al., 2009). I dati quindi mostrano quindi che il fallimento del TMT può essere inoltre associato a meccanismi di disconnessione corticale.

3.1.8. Frontal Assessment Battery (FAB)

Il FAB (Appollonio I. et al., 2005) è una batteria ideata per un veloce screening delle funzioni esecutive cognitive e comportamentali. È caratterizzata da sei subtest che si riferiscono a specifiche capacità esecutive relative ai lobi frontali: concettualizzazione e ragionamento astratto definito dal test delle somiglianze, flessibilità mentale e capacità di autoorganizzazione e cambiamento determinato dal test della fluenza verbale fonologica, programmazione motoria guidato dal test della serie motoria di Luria, sensibilità all'interferenza con il test delle istruzioni contrastanti, il controllo inibitorio, in particolare il comportamento impulsivo, definito dal test Go-No-Go ed, infine, l'autonomia ambientale determinata dal test del comportamento di prensione.

Supporti neuropsicologici, neurofisiologici e funzionali supportano la tesi secondo cui queste diverse capacità cognitive e comportamentali esecutive potrebbero coinvolgere reti neurali distinte: nel dettaglio, la concettualizzazione sembra essere associata con le aree frontali dorso-laterali (Nagahama Y. et al., 1996), la generazione di parole con le aree frontali mediali (Crosson B. et al., 1999), il controllo inibitorio e il comportamento impulsivo con le aree orbitali (Konishi S. et al., 1999) e del cingolo anteriore (Damasio & Damasio, 2000) e la sensibilità all'interferenza con le aree del cingolo anteriore (Devinsky O. et al., 1995).

3.1.9. Il test dei Giudizi Verbali

Il test dei Giudizi Verbali (Spinnler H., Tognoni G., 1987) esamina l'abilità di ragionamento logico-verbale in base alle conoscenze pregresse. In particolare tale test implica le capacità di giudizio e di critica, interpretazione non letterale del linguaggio e

comparazione critica di informazioni e conoscenze acquisite; abilità sottostanti il funzionamento del lobo profrontale.

Il test comprende 4 sub-test: differenze, proverbi, assurdit , classificazioni.

Un limite del test   quello di essere fortemente influenzato dalla scolarizzazione del soggetto in quanto le risposte dipendono da conoscenze pregresse. Inoltre, sembra che la sua affidabilit  diminuisca grandemente in soggetti sotto i quarant'anni.

Analizzando nel dettaglio i diversi sub-test che caratterizza i Giudizi verbali possiamo definire le diverse abilit  cognitive che ognuno di essi caratterizza.

Il test dei proverbi   un test che permette di definire il pensiero astratto-concreto del soggetto e, pi  in generale, come indicatore di disfunzione concettuale (Van Lancker D., 1990), che sembra sottostare al funzionamento bilaterale dei lobi frontali (Benton A.L., 1968) in particolare della regione dorso-laterale. Un suo fallimento rappresenta un deficit nella capacit  di astrazione, ovvero dell'abilit  di formare concetti non collegati direttamente alle caratteristiche percettive degli stimoli, che al contrario vengono interpretati nei termini delle loro caratteristiche concrete.

Il test della categorizzazione, invece, si basa sul processo di categorizzazione di elementi che sembra coinvolgere l'attivit  dei lobi frontali (Shure G.H., Halstead W.C., 1958), anche se differenti studi sostengono un interessamento diffuso corticale (Wang P.L., 1987).

Infine, i test delle assurdit  e delle differenze, che richiedono un'analisi di conoscenze pregresse che possano disconfermare le frasi impossibili e trovare le caratteristiche differenti tra due elementi, implicando un'attivazione dorso-laterale e di WM (Grossi D., Trojano L., 2013).

3.1.10. Copia disegni con e senza elementi di programmazione (CD e CDP)

La batteria CD e CDP (Caltagirone C. et al., 1995) investiga le capacit  prassiche costruttive, frequentemente associate a lesioni parieto-occipitali di destra o di sinistra.

La batteria   caratterizzata da due parti, una prima parte (CD) di copia del disegno (stella, cubo, casa); una seconda parte (CDP) caratterizzata dal completamento del disegno a partire da tratti grafici del modello gi  presenti.

Lo sviluppo di tale test nasce dall'ipotesi di Duensing il quale postulava due meccanismi differenti a seconda di lesioni destre o sinistre per le disabilit  visuocostruttive (Duensing F., 1953). In particolare, la lesione a destra sembrava essere associata ad un deficit visuo-

spaziale; mentre la lesione a sinistra sembrava essere associata ad un disturbo di pianificazione.

Luria e Tsvetkova (1964) si sono concentrati sulle differenze prestazionali tra soggetti con lesioni posteriori e soggetti con lesioni anteriori. Nel dettaglio hanno proposto che l'aprassia costruttiva (AC) da lesioni posteriori è causata da deficit delle relazioni spaziali, mentre un deficit della pianificazione motoria è associata a lesioni frontali (Luria A.R., Tsvetkova L.S., 1964). In particolare, è stato dimostrato da studi specifici sulla caratterizzazione dei disturbi costruttivi da lesioni anteriori e posteriori, che pazienti con lesioni posteriori migliorano la loro prestazione grafica di copia di disegno con l'aiuto di elementi di programmazione; viceversa in pazienti con lesioni anteriori, i quali mantengono le difficoltà di copia anche in presenza di elementi di programmazione (Hecaen H., Assal G., 1970).

Inoltre, lesioni anteriori sono maggiormente associate ad errori di perseverazione, rotazione della copia e *closing in* nella forma "vicina", ovvero la copia del modello a meno di 1 cm di distanza (Ambron E. et al., 2009).

3.2. Dati e analisi

3.2.1. I partecipanti

Il campione di studio è costituito da 38 italiani adulti, 14 maschi e 24 femmine, selezionati tra tutti i pazienti che si sono rivolti al CDCD dell'ospedale di Cittadella e di Camposampiero. Il reclutamento ha avuto inizio nel Dicembre del 2021 e si è concluso nel Maggio del 2022 per una durata complessiva di sei mesi.

Più nello specifico il campione è stato selezionato seguenti criteri specifici di inclusione, ovvero:

- assenza di un disturbo classificato nel DSM-5 come disturbo psichiatrico, inclusa la demenza, o qualunque patologia o malattia organica cerebrale;
- assenza di gravi malattia internistiche come recenti patologie oncologiche, gravi scompensi cardiaci, recenti gravi trauma cranici;
- assenza di storia di dipendenza da sostanze stupefacenti come droghe ed alcool;
- punteggio al MMSE maggiore di 24/30, definito come valore limite per il normale funzionamento cognitivo (Grundman M. et al., 2004);
- età compresa tra i 45 ed 85 anni;

- soddisfatti i criteri diagnostici per il Disturbo Neurocognitivo lieve secondo il DSM-5.

Il campione era formato da 38 soggetti con età media di 71 anni (DS= 7.4; range 40-85) e livello di istruzione medio di 7.95 anni di scolarità (DS=3.42) (**Tabella 2**).

Numero di Soggetti	38
Età (M(ds))	71 (\pm 7.4)
Scolarità (M(ds))	7.95 (\pm 3.42)
Genere (m/f)	14/24

Tabella 2: Caratteristiche descrittive (numero soggetti, età, scolarità e sesso) del gruppo totale di soggetti

Tutti i partecipanti avevano eseguito già una valutazione neuropsicologica, con punteggi globali entro i limiti di norma, dai 6 ai 9 mesi precedenti alla valutazione qui considerata, mantenendo un funzionamento cognitivo più o meno stabile nel tempo entro i valori limite.

Tutti i *caregivers* dei soggetti selezionati sono stati sottoposti, ai fini diagnostici, ad un colloquio per investigare l'anamnesi del paziente, che comprende:

- l'anamnesi familiare al fine di identificare la familiarità per decadimento cognitivo;
- l'anamnesi funzionale per l'identificazione dell'autonomia funzionale e strumentale del paziente con l'aiuto del questionario ADL e IADL;
- l'anamnesi comportamentale con la focalizzazione sulle alterazioni dell'umore, alterazioni ritmo sonno-veglia, comportamento alimentare, cadute, sintomi frontali (apatia, disinibizione, dipendenza ambientale, ritiro sociale), eventi di disorientamento temporale o spaziale, deficit per la memoria a lungo e breve termine. In aggiunta si è indagato l'esordio delle difficoltà differite cercando di capire se il decorso è stabile o con fluttuazioni;
- l'anamnesi medica al fine di identificare comorbidità, fattori di rischio e piano terapeutico in atto.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un'approfondita valutazione clinico-strumentale che comprende:

- esame obiettivo generale internistico ed esame obiettivo neurologico e strumentale per mezzo di TAC, RM o PET;

- colloquio neuropsicologico per investigare alcuni aspetti preliminari sul comportamento emotivo e cognitivo quali: il tono dell'umore, le difficoltà rilevanti nella vita quotidiana, il linguaggio spontaneo, il grado di consapevolezza, l'orientamento personale e familiare;
- valutazione neuropsicologica per identificare l'efficienza cognitiva globale per mezzo del ACE-R, MMSE e Test dell'orologio. Inoltre in caso di necessità diagnostica, è stato inserito un ulteriore approfondimento per mezzo di test che investigano domini specifici.

Tra il campione selezionato, sono stati individuati due sottogruppi, uno, definito giovani-anziani e l'altro anziani-anziani.

Tutti i soggetti con età inferiore ai 70 anni caratterizzano il sottogruppo definito dei giovani-anziani, caratterizzata da 15 soggetti di cui 6 uomini e 9 donne con età media di 63.57 anni (DS=4.8) e con una scolarità media di 9.3 anni (DS=2.9) (**Tabella 3**).

Numero soggetti	15
Età (M(ds))	63.57 (\pm 4.88)
Scolarità (M(ds))	9.36 (\pm 2.95)
Genere (m/f)	6/9

Tabella 3: Caratteristiche descrittive (numero soggetti, età, scolarità e sesso) del gruppo di soggetti con età inferiore ai 70 anni.

A tale gruppo è stata sottoposta, in aggiunta, una valutazione neuropsicologica approfondita dei diversi domini cognitivi con particolare attenzione a quello delle funzioni esecutive.

Tutti i soggetti con età superiore ai 70 anni caratterizzano il gruppo degli anziani-anziani, al quale è stata effettuata solo una valutazione globale neuropsicologica per mezzo del ACE-R e MMSE. Tale sotto-gruppo è caratterizzato da 23 soggetti divisi in 15 femmine e 8 maschi con età media di 76.1 anni (DS=3.69) e con una scolarità di 7.09 anni (DS=3.53) (**Tabella 4**).

Numero soggetti	23
Età (M(ds))	76.17 (\pm 3.69)
Scolarità (M(ds))	7.09 (\pm 3.53)
Genere (m/f)	8/15

Tabella 4: Caratteristiche descrittive (numero soggetti, età, scolarità e sesso) del gruppo di soggetti con età superiore ai 70 anni.

3.2.2. La raccolta dati

I dati sono stati raccolti durante la visita neuropsicologica di approfondimento, eseguita a seguito della visita geriatrica o neurologica di controllo in cui si richiede, per approfondimento diagnostico, una valutazione cognitiva di secondo grado. Tutti i soggetti selezionati, infatti, erano stati visti dai 6 ai 9 mesi precedenti all'odierna valutazione e hanno mantenuto i punteggi globale costanti nel tempo.

La somministrazione dei test è avvenuta all'interno di un ambulatorio dell'ospedale di Cittadella e di Camposampiero.

La valutazione, nel suo complesso, è caratterizzata da un iniziale colloquio con il solo *caregiver* del paziente; successivamente avviene un colloquio neuropsicologico con il paziente e l'avvio della somministrazione testistica.

Il tempo a disposizione per ogni soggetto è di circa un 60 minuti a discapito della capacità del soggetto e della sua resistenza attentiva. Alla base di questo, in alcune situazioni, è stato necessario interrompere la valutazione per eccessivo stress o ansia del paziente. inoltre in alcuni casi non è stato possibile concludere l'intera batteria di approfondimento per mancanza di tempo.

Nel dettaglio, in appendice, sono riportati tutti i punteggi, corretti a seconda della letteratura sottostante, ottenuti durante la valutazione per ciascun partecipante.

3.2.3. L'analisi statistica

Media e deviazione standard sono state calcolate per ogni singolo test.

I punteggi corretti sono stati calcolati aggiungendo o sottraendo il contributo di ogni singola variabile per ogni soggetto, in riferimento alla letteratura sottostante per ogni test.

I punteggi corretti dei singoli individui del campione ai diversi test sono stati poi classificati in cinque categorie di punteggi equivalenti (p.e.), da 0 a 4, in accordo con la procedura che permette di confrontare la prestazione in differenti test (Spinnler H, Tognoni G., 1987).

P.e.= 0 corrisponde le prestazioni che si collocano nella coda inferiore della distribuzione, al di sotto del 5° percentile, con una probabilità di tolleranza del 95%.

P.e.= 1 comprende le prestazioni che si collocano tra il 5° e il 20° percentile.

P.e.= 2/3 comprende le prestazioni che si collocano nella parte centrale della distribuzione, cioè tra il 20° e il 50° percentile.

P.e.= 4 comprende le prestazioni che si collocano nella metà superiore della distribuzione, ovvero al di sopra della mediana, oltre il 50° percentile.

I confronti effettuati tra i diversi gruppi si basano proprio sui punteggi equivalenti.

3.3. I risultati

Analizzando l'intero gruppo sperimentale, formato da tutti i partecipanti, sia con età inferiore a 70 anni, sia quelli con età superiore a 70 anni, la valutazione neuropsicologica evidenzia, a livello globale, un funzionamento cognitivo nei limiti di norma. Nel dettaglio il ACE-R risulta essere al di sopra dei limiti di norma con un punteggio ponderale in media di 2 su 4 (**Grafico 2**). In particolare, analizzando nello specifico i diversi domini che la batteria presuppone investigare, si denota essere tutti nella norma. Tuttavia, osservando nel dettaglio i punteggi equivalenti di questi, si può individuare una maggiore difficoltà per il dominio della memoria, associato a punteggi più bassi. (**Tabella 5**).

In aggiunta si rileva un deficit nell'esecuzione al test dell'Orologio che risulta essere, in media, al di sotto dei limiti di norma. Tale alternazione sembra rappresentare una compromissione del dominio esecutivo, in particolare della funzione di programmazione e monitoraggio (Mega M.S., Cummings J.L., 1994).

<i>Test</i>	<i>Punteggio medio ± DS</i>	<i>Cut-off</i>
MMSE	28.04 ± 1.56	23.80 (Magni E. et al., 1996)
ACE-R	83.50 ± 5.98 p.e.=2	71.78 (Siciliano M. et al., 2016)
AO	17.48 ± 0.91 p.e.=3	14.73 (Siciliano M. et al., 2016)
M	17.31 ± 4.61 p.e.=1	14.47 (Siciliano M. et al., 2016)
F	8.88 ± 2.57 p.e.=2	6.01 (Siciliano M. et al., 2016)
L	24.84 ± 1.6 p.e.=4	18.83 (Siciliano M. et al., 2016)
VS	14.13 ± 1.82 p.e.=3	10.73 (Siciliano M. et al., 2016)
TEST OROLOGIO	3.87 ± 1.51	4 (Shulman K.I. et al., 1993)

Tabella 5: la tabella mostra il punteggio medio con deviazione standard dell'intero gruppo sperimentale, ottenuto nelle valutazioni di base del MMSE, ACE-R, e suddivisione dei domini, Test dell'orologio e il TMT-A, TMT-B. Viene inoltre indicato il cut-off di riferimento identificato dalla letteratura.

In sintesi, questa prima parte di dati ci permette di definire un quadro cognitivo globale in soggetti con diagnosi di MCI. In particolare questo sembra essere caratterizzato, in media, da un funzionamento cognitivo nei limiti di norma (**Grafico 1**). Tuttavia, si posso

osservare delle compromissioni selettive predominanti nel dominio della memoria, in particolare quella episodica, e quello delle funzioni esecutive, in particolare nelle abilità di controllo, monitoraggio e programmazione.

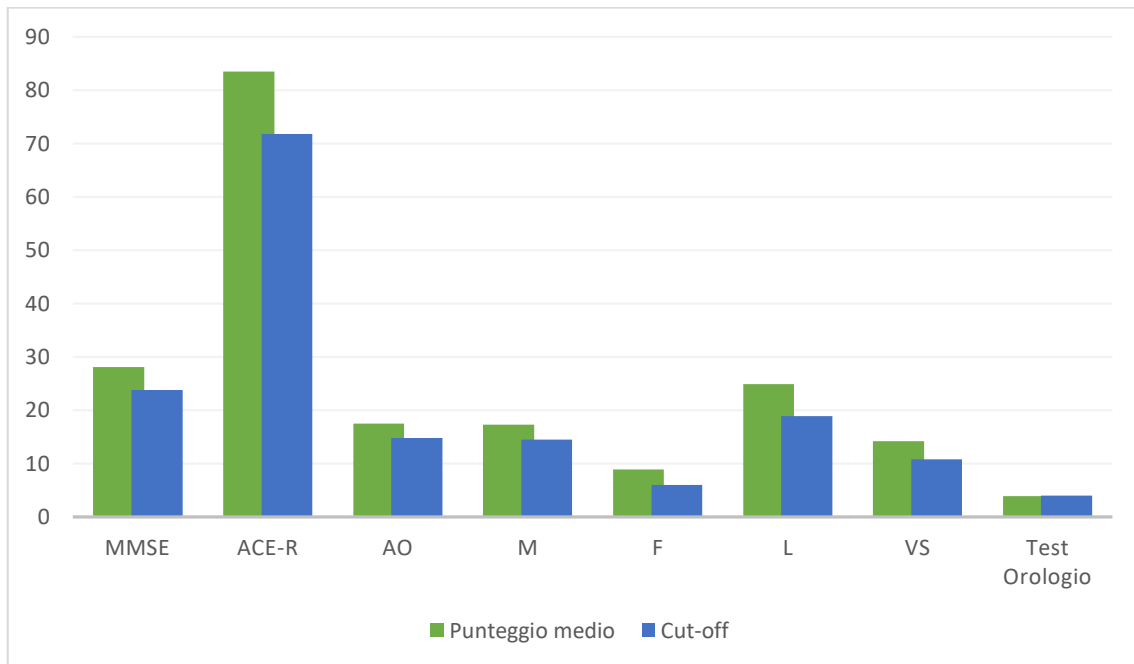


Grafico 1: Il grafico mostra i punteggi medi ottenuti dall'intero gruppo sperimentale nei test del MMSE, ACE-R e sub-test, e il test dell'Orologio; confrontandoli con i cut-off di riferimento.

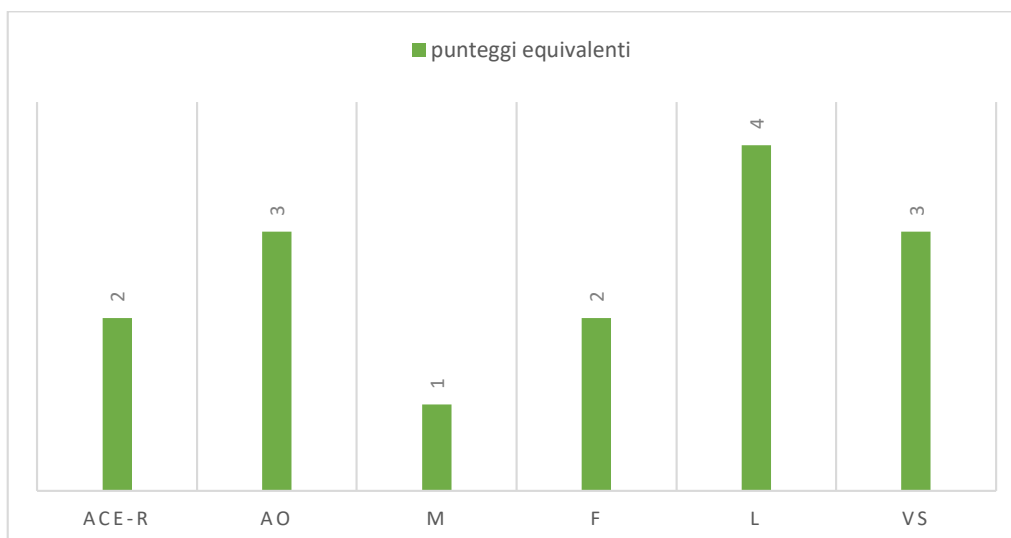


Grafico 2: Il grafico mostra i punteggi equivalenti dei risultati medi ottenuti dall'intero gruppo sperimentale nel ACE-R e sub-test.

Tale quadro sembra confermare i dati della letteratura i quali confermano un funzionamento cognitivo globale nei limiti di norma in soggetti con MCI, con prevalenza di deficit selettivi a carico della memoria episodica (Fabrigoule C. et al., 1998), attenzione e funzioni esecutive (Farias S.T. et al., 2009).

Spostando l'attenzione ai diversi profili neuropsicologici dei pazienti con un'età inferiore ai 70 anni, si denota una prestazione cognitiva globale nei limiti di norma con punteggi al ACE-R ben superiori al cut-off di riferimento. Inoltre, nessuno dei domini cognitivi investigati da questo, risulta essere al di sotto dei limiti di norma. (**Tabella 6**).

Tuttavia, analizzando nello specifico i diversi domini si può notare una maggiore difficoltà per il dominio attentivo, con un punteggio ponderale di 2, e quello della memoria, con punteggi ponderali di 1.

L'analisi dei diversi risultati ottenuti permette di descrivere un profilo cognitivo globale entro i limiti di norma per età e scolarità, anche nel gruppo dei giovani-anziani. Tuttavia, non possono essere escluse delle difficoltà settoriali per il dominio della memoria che mostra punteggi ponderali bassi.

<i>Test</i>	<i>Punteggio medio ± DS</i>	<i>Cut-off</i>
MMSE	27.74 ± 1.22	24 (Magni E. et al., 1996)
ACE-R	85.57 ± 4.95 p.e.= 3	71.78 (Siciliano M. et al., 2016)
AO	17.21 ± 0.69 p.e.= 2	14.73 (Siciliano M. et al., 2016)
M	17.49 ± 2.65 p.e.= 1	14.47 (Siciliano M. et al., 2016)
F	9.49 ± 2.48 p.e.= 3	6.01 (Siciliano M. et al., 2016)
L	25.16 ± 0.75 p.e.= 4	18.83 (Siciliano M. et al., 2016)
VS	15.19 ± 1.43 p.e.= 4	10.73 (Siciliano M. et al., 2016)
TEST OROLOGIO	4.6 ± 0.83	4 (Shulman K.I. et al., 1993)

Tabella 6: la tabella mostra il punteggio medio con deviazione standard del gruppo con età inferiore ai 70 anni, ottenuto nelle valutazioni di base del MMSE, ACE-R, e suddivisione dei domini e del Test dell'orologio. Viene inoltre indicato il cut-off identificato dalla letteratura di riferimento

Analizzando invece i risultati del gruppo dei anziani-anziani, ovvero tutti i soggetti al di sopra dei 70 anni di età, ai quali è stata effettuata solo una valutazione globale dei diversi domini cognitivi per mezzo del ACE-R e MMSE, si può evidenziare, come nei casi precedenti, un funzionamento cognitivo nei limiti di norma con la presenza di difficoltà settoriali per alcuni domini come evidenziato, in particolare, dai bassi punteggi ponderali nel dominio della memoria e dal fallimento del test dell'orologio (**Tabella 7**).

Confrontato le prestazioni del sottogruppo dei giovani anziani con quelle ottenute dal gruppo degli anziani-anziani si possono identificare alcune caratteristiche presenti in entrambi i gruppi e altre invece distintive tra i due.

<i>Test</i>	<i>Punteggio medio ± DS</i>	<i>Cut-off</i>
MMSE	26.93 ± 1.17	24 (Magni E. et al., 1996)
ACE-R	82.15 ± 6.40 p.e.= 2	71.78 (Siciliano M. et al., 2016)
AO	17.66 ± 0.56 p.e.= 4	14.73 (Siciliano M. et al., 2016)
M	16.94 ± 5.07 p.e.= 1	14.47 (Siciliano M. et al., 2016)
F	8.92 ± 2.24 p.e.= 2	6.01 (Siciliano M. et al., 2016)
L	24.63 ± 1.88 p.e.= 4	18.83 (Siciliano M. et al., 2016)
VS	13.43 ± 1.82 p.e.= 2	10.73 (Siciliano M. et al., 2016)
TEST OROLOGIO	3.39 ± 1.67	4 (Shulman K.I. et al., 1993)

Tabella 7: la tabella mostra il punteggio medio con deviazione standard del gruppo con età superiore ai 70 anni, ottenuto nelle valutazioni di base del MMSE, ACE-R, e suddivisione dei domini e del Test dell'orologio. Viene inoltre indicato il cut-off identificato dalla letteratura di riferimento

A livello globale entrambi i gruppi mostrano un funzionamento nei limiti di norma, tuttavia il gruppo dei giovani-anziani sembra mostrare un punteggio cognitivo globale, misurato con ACE-R, più alto (**Grafico 3**), confermato inoltre dal confronto del punteggio del MMSE.

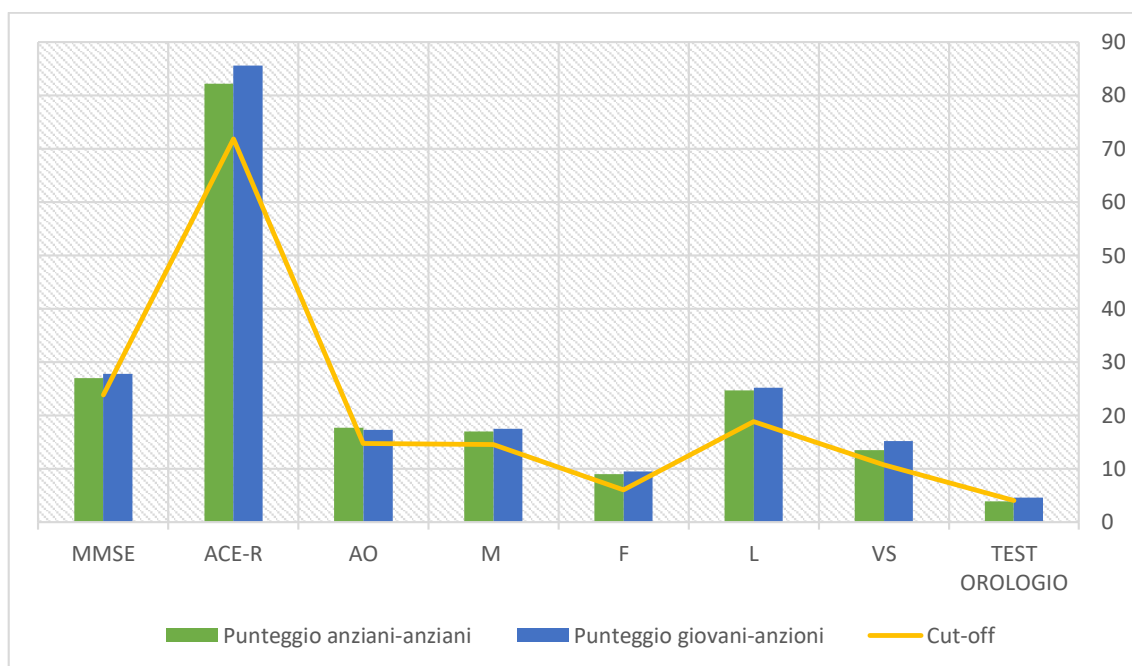


Grafico 3: Il grafico mette a confronto le prestazioni globali ottenute dal sottogruppo degli anziani-anziani (verde) con quelle ottenute dal sottogruppo dei giovani-anziani (blu). Inoltre vi è rappresentato il valore del cut-off per ogni dominio (linea grigia).

Analizzando i diversi domini cognitivi si denota una difficoltà per la componente della memoria in entrambi i gruppi con punteggi equivalenti di 1 (**Grafico 4**). Tuttavia, sembra esserci una maggiore compromissione del dominio attentivo nel gruppo dei giovani-anziani indicandone una maggiore alterazione per la componente divisa e alternata valutata dal ACE-R. Viceversa, per il test dell'orologio, le fluenze e per il dominio visuo-spaziale, che sembrano avere prestazioni peggiori nel sottogruppo degli anziani-anziani.

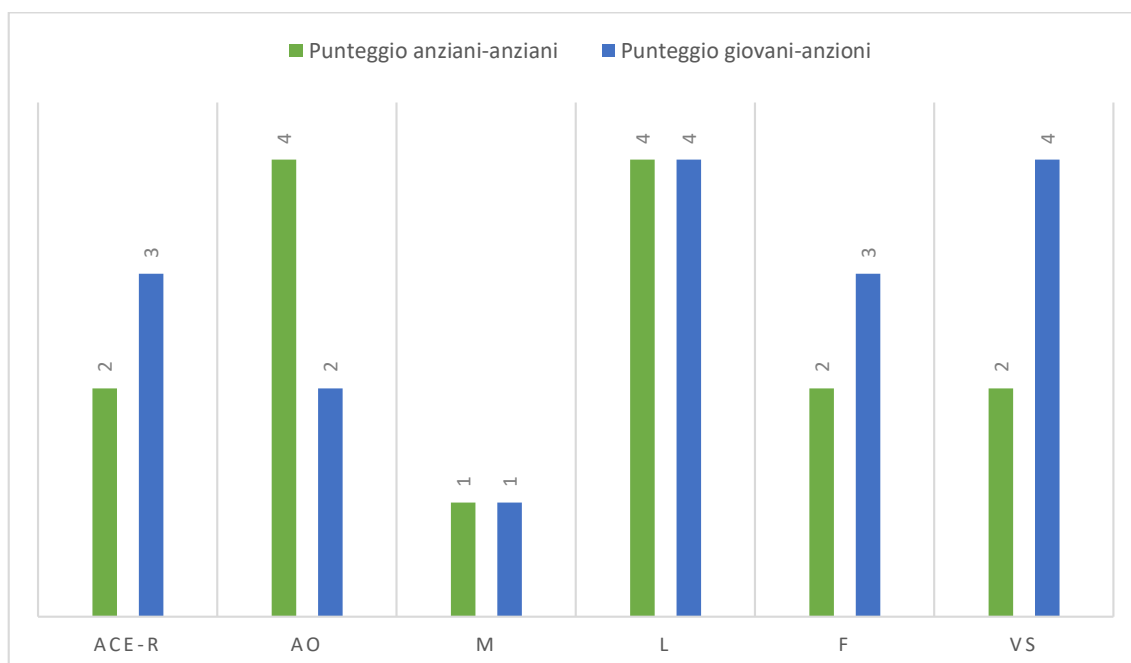


Grafico 4: Il grafico rappresenta i punteggi equivalenti ottenuti dal gruppo degli anziani-anziani (verde) e del gruppo dei giovani-anziani (blu).

Tale confronto fa emergere una difficoltà generale per il dominio della memoria in soggetti con MCI a prescindere dall'età confermando gli studi della letteratura che affermano una maggiore propensione di MCI di tipo amnesico (Tabert M.H. et al., 2006). Tuttavia, sembra esserci una maggiore compromissione attentiva-esecutiva nel gruppo dei giovani-anziani, soprattutto per la componente divisa e alternata dell'attenzione. Viceversa, per il dominio visuo-spaziale con maggiori deficit prassici costruttivi correlati all'estensione del danno neuropatologico (Calderon J. et al., 2001), e per il dominio esecutivo, investigato dal Test dell'Orologio, che descrive una maggiore compromissione nella programmazione e monitoraggio per il gruppo degli anziani-anziani. Da tale confronto, tuttavia, non è possibile evincere se vi sia una maggiore compromissione esecutiva nei giovani-anziani rispetto al gruppo degli anziani-anziani.

Da quello che si può osservare, sembra, però, che tra i due gruppi, vi sia una compromissione delle funzioni esecutive differente. Mentre per i giovani-anziani sembra interessare maggiormente la capacità di shifting e quella attentiva-esecutiva, per gli anziani-anziani sembra vi sia una maggiore difficoltà nella programmazione e nel controllo oltre ad una difficoltà di accesso fonologico.

A livello globale, la presenza di difficoltà in più domini cognitivi permette di affermare che la compromissione multi-dominio sia fortemente predominante nell'MCI come descritto da letteratura (Vicini Chilove B. et al., 2010).

<i>Test</i>	<i>Punteggio medio ± DS</i>	<i>Cut-off</i>
TMT-A	68.07 ± 20.13	69 (Mondini S. et al., 2011)
TMT-B	634.86 ± 437.64	188 (Mondini S. et al., 2011)
DIGIT SPAN	Avanti= 5.12 ± 0.74 p.e.= 2 Indietro= 3.05 ± 0.85 p.e.= 1	4.26 (Monaco M. et al., 2012) 2.65 (Monaco M. et al., 2021)
15 PAROLE DI REY	R.I.= 30.63 ± 7.07 p.e.= 1 R.D.= 4.21 ± 2.99 p.e.= 0 Ric.= 12.43 ± 1.90	28.52 (Carlesimo et al., 1996) 4.68 (Carlesimo et al., 1996)
FCSRT	R.I.L.= 24.05 ± 4.98 p.e.= 2 R.I.T.= 35.00 ± 1.22 R.D.L.= 8.81 ± 2.07 p.e.= 2 R.D.T.= 11.80 ± 0.45 I.d.S.= 0.91 ± 0.09	19.60 (Frasson et al., 2022) 35.00 (Frasson et al., 2022) 6.32 (Frasson et al., 2022) 11.00 (Frasson et al., 2022) 0.9 (Frasson et al., 2022)
CD	9.13 ± 2.05 p.e.= 2	7.18 (Carlesimo et al., 1996)
CDP	64.03 ± 3.91 p.e.= 1	61.85 (Carlesimo et al., 1996)
FAB	13.53 ± 1.80 p.e.= 1 Similarità= 2.71 Fluenza= 2.28 Programmazione motoria= 2.57 Dipendenza ambientale= 3 Istruzioni contrastanti= 1.86 Go-No-Go= 1.0	13.5 (Appollonio I. et al., 2005)
GIUDIZI VERBALI	37.67 ± 6.08 p.e.= 1 Differenze= 11.5 Metafore= 5 Assurdità= 10.17 Categorizzazione= 13.83	33 (Sponner H., Tognoni G., 1987)

Tabella 8: la tabella mostra il punteggio medio con deviazione standard del gruppo con età inferiore ai 70 anni, ottenuto nei test di approfondimento diagnostico. Viene inoltre indicato il cut-off di riferimento identificato dalla letteratura.

(R.I.= recupero immediato; R.D.= recupero differito; Ric.= riconoscimento; R.I.L.= recupero immediato libero, R.I.T.= recupero immediato totale; R.D.L.= recupero differito libero; R.D.T.= recupero differito totale; I.d.S.= indice di sensibilità)

Spostandosi sull'analisi approfondita del funzionamento cognitivo del gruppo dei giovani-anziani si può identificare, più nel dettaglio, i domini cognitivi che sembrano essere maggiormente compromessi in quelli che vengono definiti gli MCI giovanili (**Tabella 8**).

Analizzando nel dettaglio le prestazioni cognitive ottenute dal gruppo dei giovani-anziani ai test, si può notare che l'esecuzione del TMT-A risulta nei limiti di norma per latenza ed errori, a differenza del TMT-B che mostra un'alterazione sia per quanto riguarda la sua latenza ma anche la presenza di errori e l'impossibilità di comprensione dello stesso. Tale deficit suggerisce una compromissione dell'attenzione divisa/alternata (Belleville S. et al., 2007) con fallacia nella flessibilità cognitiva associata a lesioni delle regioni dorso-laterali e mediali della corteccia prefrontale (Zakzanis K.K. et al, 2005; Monchi O. et al., 2004) e alla capacità di pianificazione e monitoraggio del compito (Blanco M. et al., 2012).

Il digit span risulta essere nella norma nella sua forma in avanti, mostrando uno span di memoria a breve termine nei limiti di norma. Tuttavia, la versione all'indietro risulta essere nei limiti di norma se confrontata con il campione normativo di riferimento, ma con punteggi ponderali bassi (**Grafico 8**) che indicando un deficit per la componente di *working memory* con maggiore interessamento dell'esecutivo centrale (Baddeley A., 1996).

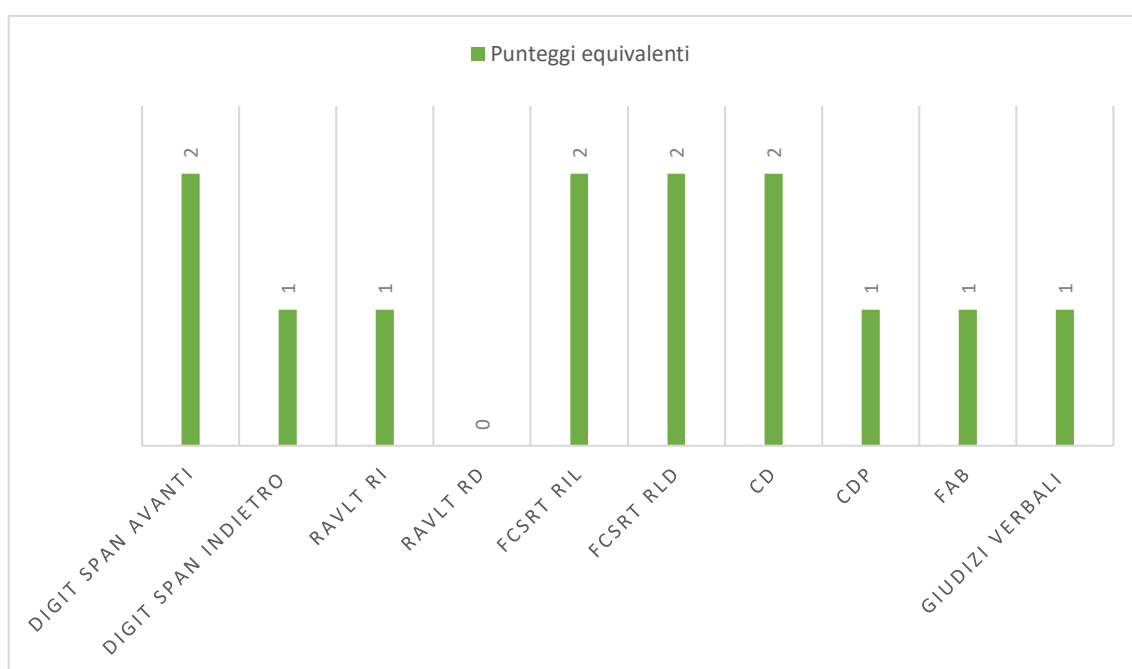


Grafico 8: mostra i punteggi equivalenti medi ottenute nei diversi test dal gruppo dei giovani-anziani

I test della memoria, il RAVLT e il FCSRT, non hanno evidenziato delle alterazioni compromettenti la funzionalità globale amnesica del soggetto. Tuttavia, i punteggi ponderali del RAVLT suggeriscono una maggiore compromissione nel recupero spontaneo delle informazioni. Il FCSRT mostra, tuttavia, come l'utilizzo di cue semantici, in fase di rievocazione differita, possa aiutare il soggetto a recuperare la maggior parte delle informazioni che nella fase di rievocazione libera non sono state recuperate (**Grafico 5**).

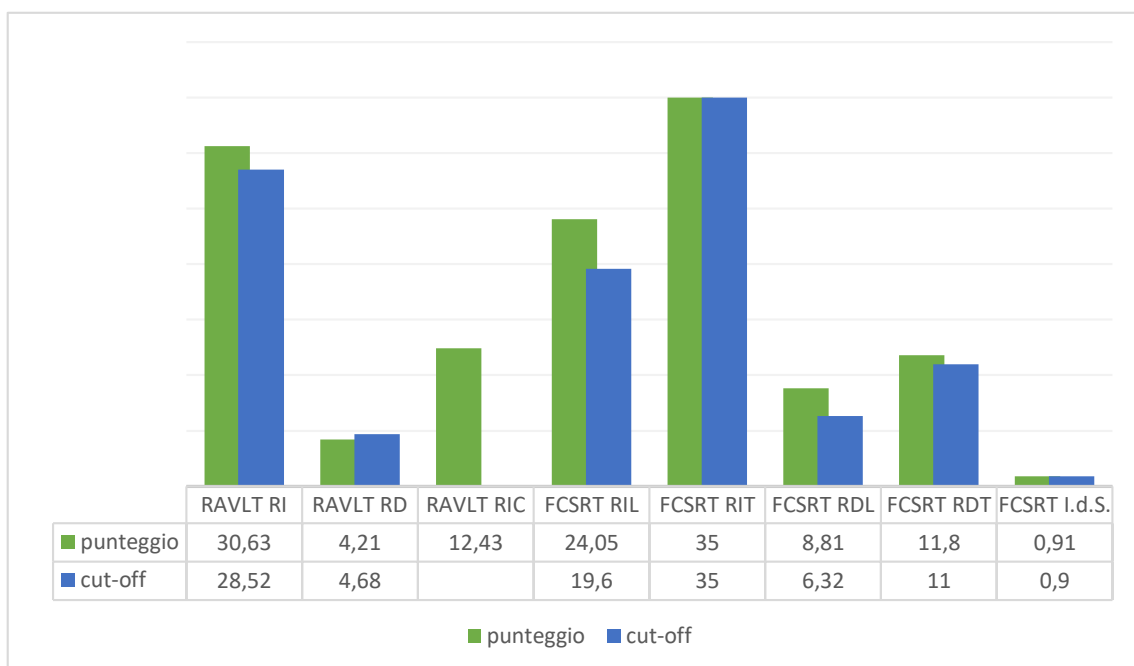


Grafico 5: mostra le prestazioni medie ottenute dal gruppo dei giovani-anziani nei diversi sub-test della memoria con il cut-off di riferimento.

Tale quadro sembra definire una prestazione tipica di disfunzionamento, non solo legato al solo funzionamento dei circuiti proposti alla memoria, ma a un più ampio circuito cortico-sottocorticale, che include le base neuroanatomiche che permettono anche il corretto funzionamento esecutivo (Economous A. et al., 2007), in cui la codifica dell'informazione risulta essere nella media, mentre il recupero differito risulta essere nella norma solo attraverso l'utilizzo di cue semantici (Fossati P. et al., 2002).

Tale deficit sembrerebbe, secondo la letteratura, essere dovuto ad un mancato utilizzo spontaneo di strategie di organizzazione del materiale da apprendere (Gershberg F.B.,

Shimamura A.P., 1995) e nell'elaborare adeguate strategie di rievocazione (Miyashita Y., 2004).

Nella norma risultano essere i test delle prassie costruttive, il CD e il CDP. Tuttavia, osservando nel dettaglio i punteggi ottenuti del gruppo, si identifica una maggiore compromissione per il compito di CDP rispetto al CD (**Grafico 8**). Tale dato sembra suggerire una maggiore compromissione anteriore di deficit di programmazione rispetto all'analisi visuo-spaziale con maggiore interessamento posteriore (Hecaen H., Assal G., 1970).

Risultano invece essere nei limiti di norma, i punteggi del FAB che, se analizzati in dettaglio, suggeriscono una maggiore compromissione per il compito Go-no-go e per il compito di istruzioni contrastanti (**Grafico 6**). Tale dato suggerisce una compromissione delle funzioni esecutive in particolari della funzione inibitoria e di sensibilità all'interferenza. A livello neuroanatomico sembra che tali deficit siano determinati da lesioni in area pre-frontale orbitale e mediale (Konishi S. et al., 1999).

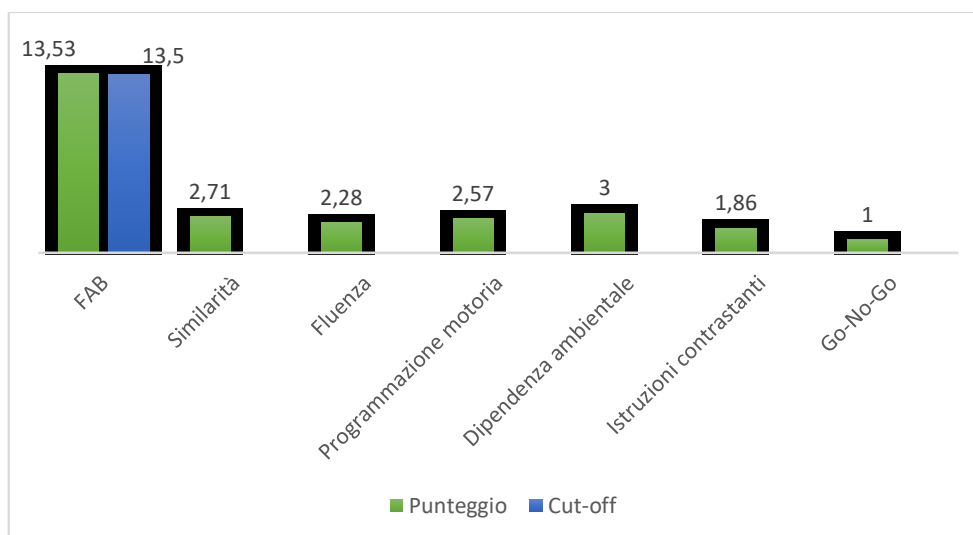


Grafico 6: mostra il punteggio medio ottenuto dal gruppo dei giovani-anziani nella batteria del FAB e nei diversi sub-test che la compone.

Nei limiti, inoltre, i punteggi globali del test dei Giudizi Verbali, che, se analizzati singolarmente i diversi sub-compiti, si denota una compromissione nel test delle metafore e dei proverbi con punteggi medi inferiori rispetto al campione normativo (**Grafico 7**). Tale alterazione denota una compromissione del pensiero astratto, più in generale di disfunzione concettuale (Van Lancker D., 1990) sottostante al funzionamento bilaterale delle regioni dorso-laterali del lobo pre-frontale (Benton A.L., 1968).

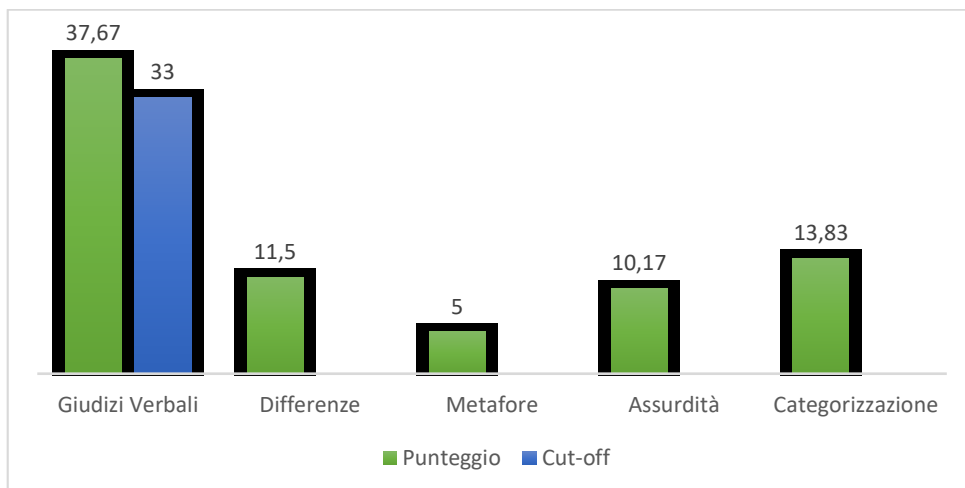


Grafico 7: mostra il punteggio medio dal gruppo dei giovani-anziani nel test dei giudizi verbali e nei diversi sub-test che lo compongono.

In conclusione, il profilo neurocognitivo dei giovani anziani con età inferiore ai 70 anni mostra una compromissione di molteplici funzioni cognitive associate ad un funzionamento anteriore, solo se analizzato nel dettaglio attraverso specifici test neuropsicologici

La descrizione della prestazione ai test, suggerisce una maggiore compromissione per il dominio della memoria, dell'attenzione e delle funzioni esecutive. In particolare si osserva una difficoltà di manipolazione delle informazioni nella memoria a breve termine, associata ad una compromissione della componente di *working memory*, e, nel dominio della memoria, una difficoltà nel processo di recupero delle informazioni codificate; il fallimento della funzione di *shifting* cognitivo e di monitoraggio del compito con compromissione della componente divisa e alternata dell'attenzione; deficit di programmazione, di inibizione, di interferenza e di astrazione per il dominio esecutivo. Non sembrano essere compromesse, invece, le abilità prassiche-costruttive posteriori e linguistiche.

Tale descrizione identifica una maggiore prevalenza di compromissioni multi-dominio amnesica, identificata anche dalla letteratura come prevalente in soggetti MCI giovanili (Vicini Chilove B. et al., 2010) con la presenza di una relativa compromissione del funzionamento dei lobi cerebrali prefrontali.

Sembrano, quindi, essere confermate quelle evidenze, in letteratura, che suggeriscono una compromissione esecutiva nei giovani pazienti con MCI (Hessen E. et al., 2014) in particolare per la capacità di monitoraggio, problem solving (Blanco M. et al., 2012),

shifting cognitivo (Zhang Y. et al., 2007), attenzione divisa e alterata (Albert M.S. et al., 2001), controllo inibitorio (Johnson J.K. et al., 2010) e *working memory* (Chehrehnegar N. et al., 2021).

3.4. Limiti della ricerca

La ricerca, al suo interno ha mostrato numerosi limiti. È importante ricordare che la raccolta dati, per tale ricerca, è stata effettuata all'interno di un contesto clinico ospedaliero, in cui la priorità primaria viene data al paziente e il tempo a disposizione per ciascuno di questi è ben delimitato. Questo ha fatto sì che, in alcuni casi, non fosse possibile eseguire, nel suo complesso, la batteria di valutazione neuropsicologica a causa dell'eccessivo distress del paziente stesso, o per effettiva mancanza di tempo. Tale elemento ha comportato la perdita di alcuni punteggi per alcuni test.

Un ulteriore limite è dato dal numero ristretto di soggetti al gruppo sperimentale non permettendo la suddivisione dei pazienti a seconda delle tipologie di MCI (amnesico, non amnesico, a singolo dominio o multi dominio). Prospettive future di ricerca dovranno convergere un numero più ampio di partecipanti permettendo la divisione a seconda del tipo di MCI, identificandone così il profilo caratteristico e dei possibili indicatori precoci a seconda per ciascuno di questi.

In aggiunta il tempo di reclutamento dei soggetti è circoscritto a 6 mesi non permettendo un'analisi ben definita nel tempo dell'andamento cognitivo dei pazienti. In futuro si dovrà cercare di allargare il tempo di reclutamento per osservare e stabilire il tasso di conversione e peggioramento da MCI a disturbo neurocognitivo maggiore.

Un ulteriore limite sembra dovuto alla presenza di una valutazione non del tutto completa dei test inerenti per la valutazione delle funzioni esecutive, considerando che tutti i soggetti con età superiore ai 70 anni non hanno svolto la valutazione di approfondimento per le funzioni esecutive. Per prospettive future, infatti, si consiglia di inserire nella valutazione globale ulteriori test che permettono di approfondire ulteriormente la valutazione delle funzioni esecutive ampliandola anche al gruppo degli anziani-anziani.

CAPITOLO 4

CONCLUSIONI

Il disturbo neurocognitivo lieve o *mild cognitive impairment* (MCI) viene utilizzato per indicare una condizione di deterioramento cognitivo lieve che interessa l'insieme delle funzioni cognitive (Petersen R.C. et al., 2004), con minimo interessamento nelle attività strumentali della vita quotidiana (Winblad B. et al., 2004).

Molti studi, in letteratura, si sono focalizzati sull'analisi del solo dominio della memoria, in quanto sembrava essere il deficit più diffuso caratterizzando il tipo di MCI amnesico (aMCI), che rappresenta quello con maggiore probabilità di progressione in malattia di Alzheimer (AD) (Petersen R.C. et al., 1999). In particolare, Petersen attribuiva al aMCI la selettiva compromissione della corteccia entorinale e dell'ippocampo, regioni interessate nella atrofizzazione e neuropatologia della AD (Petersen R.C. et al., 1999).

Negli ultimi anni gli studi si sono ampliati sull'analisi dell'intero quadro cognitivo dei pazienti con MCI riscontrando una prevalenza di MCI di tipo amnesico multi-dominio con, oltre alla compromissione della memoria, anche il coinvolgimento dell'attenzione, delle funzioni esecutive o delle funzioni prassico-costruttive (Nordlund A. et al., 2010). Nel dettaglio, è stato rilevato che la condizione amnesica multi-dominio con interessamento aggiuntivo delle funzioni esecutive sembra essere maggiormente riscontrabile in soggetti con età inferiore ai 70 anni (de Wall H. et al., 2012).

Lo scopo di questa ricerca si basa proprio su queste nuove evidenze che attribuiscono una forte importanza alla compromissione delle regioni anteriori del cervello come fattore predominante nel disturbo neurocognitivo lieve. Si è, quindi, cercato di evidenziare se vi sono delle alterazioni esecutive/attentive, oltre a quelle amnesiche, in pazienti con MCI, concentrandosi, in dettaglio, nel gruppo dei giovani-anziani.

I risultati hanno mostrato che i soggetti con diagnosi di MCI mantengono un funzionamento cognitivo globale nei limiti di norma, come affermato dai criteri diagnostici definiti da Petersen e colleghi (1999). Tuttavia, nessuno dei diversi domini cognitivi investigati mostra un punteggio equivalente massimo, indicandone una prestazione al di sotto del 50° percentile rispetto al campione di riferimento. Tale dato conferma i criteri precedentemente citati per la compromissione di almeno una funzione cognitiva.

In particolare, sono emerse maggiori difficoltà selettive per il dominio della memoria a conferma della prevalenza del tipo di MCI amnesico (Petersen R.C. et al., 2004).

La compromissione amnesica evidenziata dalla valutazione non esclude, però, la presenza di ulteriori deficit, che sembrano essere dimostrati dalla prestazione deficitaria al test dell'orologio.

In conclusione, il quadro cognitivo descritto sembra essere rappresentativo di un MCI amnesico multi-dominio, che, secondo la letteratura sottostante, sembra rappresentare la tipologia di MCI più diffusa (Vicini Chilove B et al., 2010).

L'analisi del profilo cognitivo del sottogruppo dei giovani-anziani e degli anziani-anziani ha fatto emergere, in entrambi, un funzionamento globale nei limiti di norma, tuttavia, si può notare punteggi ponderali bassi nei diversi domini, con una maggiore compromissione in quello della memoria.

Confrontando le prestazioni ottenute dal sottogruppo degli anziani-anziani e quello dei giovani-anziani non vi sono evidenti differenze sul quadro complessivo e sulle modalità di funzionamento cognitivo tra i due, come sostenuto anche dalla letteratura (Vicini Chilove B et al., 2010). Tuttavia, si denota un punteggio globale, determinato dal valore totale del ACE-R, più elevato nel gruppo dei giovani-anziani evidenziando una maggiore compromissione cognitiva globale nel gruppo degli anziani-anziani

L'analisi dei diversi domini ha mostrato una compromissione del dominio della memoria in entrambi i gruppi. Si evidenzia una maggiore alterazione per l'attenzione, nella sua componente divisa e alternata, nei giovani-anziani, come dimostrato in recenti studi da Vicini Chilove e colleghi (2010) che sottolineano una compromissione attentiva in MCI sotto i 65 anni. Non vi sono differenze tra i due sottogruppi, invece, per il linguaggio. Risultano essere migliori, invece, le fluenze e il dominio visuo-spaziale nel gruppo dei giovani-anziani, indicandone una minore compromissione per le capacità prassico-costruttive di copia di disegno, associate, di norma, al funzionamento cerebrale parieto-occipitale (Kleist K., 1934) e un migliore accesso fonemico.

Tale quadro sembra suggerire una compromissione mnesica in MCI a prescindere dall'età e una maggiore compromissione prassico-costruttiva, associata ad un funzionamento posteriore, nel gruppo degli anziani-anziani. Inoltre, si evidenzia, in entrambi i gruppi, una compromissione delle funzioni esecutive che sembrano essere differenti a seconda dell'età. Infatti, nel gruppo dei giovani-anziani sembra esservi una maggiore

compromissione nella componente attentiva divisa e alternata e nello *shifting* cognitivo, a differenza del gruppo degli anziani-anziani dove sembra esservi un maggiore deficit di programmazione motoria e cognitiva, di controllo e di monitoraggio. Tale conclusione però dovrebbe essere verificata in futuro con una valutazione dettagliata delle funzioni esecutive anche nel gruppo degli anziani-anziani.

L'analisi dettagliata del funzionamento cognitivo dei giovani-anziani, attraverso test più mirati, che indagano i diversi domini cognitivi, con particolare attenzione per quello esecutivo, hanno evidenziato la presenza di difficoltà selettive in più domini cognitivi.

Si evidenzia il fallimento dei test di memoria con una maggiore compromissione per la componente di recupero spontaneo, nella norma, invece, sembra essere la codifica, il riconoscimento e il recupero attraverso cues semantici. Tale funzionamento sembra descrivere il quadro tipico di lesione anteriore del circuito della memoria, con un maggiore risparmio della formazione ippocampale deputata al consolidamento delle tracce mnesiche a discapito di una maggiore compromissione nel recupero dell'informazione (Grossi D., Trojano L., 2013).

Vi è inoltre il fallimento del test del test del *digit span*, nella sua versione all'indietro, che ne indica un deficit per la componente *working memory* con difficoltà nella manipolazione delle informazioni in memoria a breve termine, associata a lesioni alla corteccia prefrontale ventro-laterale (Goldman-Rakic P.S., 1987). Tale evidenza conferma i recenti studi che hanno evidenziato la compromissione della WM nei pazienti con diagnosi di MCI (Chehrehnegar N et al., 2021; Kochan N.A. et al., 2010), nei quali si riscontra una sottoattivazione delle regioni prefrontali laterali, precuneus e parietali posteriori, coinvolte proprio nei compiti di WM (Clement F. et al., 2013).

I test delle funzioni esecutive evidenziano difficoltà per le abilità di *shifting* cognitivo e di monitoraggio del compito, comportando il fallimento del TMT-B, associato a lesioni prefrontali dorso-laterali e mediali (Zakzanis K.K. et al., 2005), e ai circuiti frontali sottocorticali (Perry M.E. et al., 2009) che rendono complessa la comunicazione con le strutture sottocorticali inficiando sui diversi domini cognitivi. Tale compromissione è confermata dalla letteratura che ne attribuisce la difficoltà di modificare prontamente il proprio assetto cognitivo quando le condizioni ambientali lo richiedono anche in situazioni di vita quotidiana (Giovagnoli A.R. et al., 2008).

In aggiunta, si osserva un deficit di inibizione e di sensibilità all'interferenza, con fallimento del test di Go-No-Go e del test delle istruzioni contrastanti, inseriti nella batteria del FAB. Tali compiti sembrano essere associati, rispettivamente, al funzionamento della regione orbitofrontale (Konishi S. et al., 1999) e al cingolo anteriore (Devinsky O. et al., 1995), regioni particolarmente interessate nell'aumento delle degenerazioni neurofibrillare a livello prefrontale in pazienti con MCI (Waltz J.A. et al., 2004).

Sembra esservi, inoltre, il fallimento del test delle metafore che rappresenta la presenza di un pensiero concreto, indicatore di disfunzione concettuale associata a lesioni prefrontali dorso laterali. Tale alterazione quindi sembra rappresentare un deficit delle capacità di astrazione, ovvero dell'abilità di fornire concetti non collegati direttamente alle caratteristiche percettive degli stimoli. In particolare, sembra che i pazienti con MCI mostrano prestazioni inferiori nelle prove che richiedono una categorizzazione basata su regole astratte, rispetto invece alla categorizzazione basata su caratteristiche percettive (Koenig et al., 2007).

La copia di disegni con elementi di programmazione mostra un maggiore difficoltà rispetto alla semplice copia di elementi, identificando un deficit di programmazione associato, solitamente a lesioni anteriori (Hecaen H., Assal G., 1970).

La descrizione di tale quadro cognitivo conferma la compromissione delle funzioni esecutive associate all'integrità della regione pre-frontale, in aggiunta a quella della memoria, in giovani pazienti con diagnosi di MCI (Vicini Chilove B. et al., 2010).

Nello specifico la compromissione prefrontale non sembra essere rappresentativa di una singola sindrome disesecutiva; ma sembra rappresentare una compromissione più generale di tutte le aree prefrontali, da quella ventrale e quella dorsale, a sostegno delle prove di neuroimaging che identificano nel MCI una riduzione dello spessore corticale in tutte le regioni prefrontali (Fennema-Notestine C. et al., 2009) e dell'aumento della degenerazione neurofibrillare a livello prefrontale (Waltz J.A. et al., 2004).

In conclusione, tale ricerca ha dimostrato come l'analisi e lo studio approfondito delle funzioni esecutive sia necessario nel formulare una diagnosi accurata di MCI, soprattutto in giovani pazienti.

In particolare, ha permesso di definire il funzionamento esecutivo di giovani pazienti al fine di identificare alcuni fattori prognostici al fine di migliorare e velocizzare la diagnosi per iniziare un'adeguata riabilitazione e stimolazione cognitiva in fase precoce.

I disturbi esecutivi che sono emersi dall'analisi dettagliata del funzionamento cognitivo riguardano principalmente le abilità di *shifting* cognitivo, attenzione divisa e alternata, monitoraggio, inibizione, interferenza, *working memory* e astrazione. La compromissione di queste funzioni potrebbe quindi rappresentare dei fattori che presagiscono il rischio di insorgenza di un deterioramento cognitivo lieve in giovani pazienti.

I risultati di questa ricerca rientrano in un progetto più esteso per l'approfondimento diagnostico del disturbo neurocognitivo lieve. In prospettive future, infatti, si potrebbe analizzare il funzionamento esecutivo con un numero maggiore di strumenti per ogni funzione specifica, e, con utilizzo di un campione più ampio, si potrebbe identificare quali tra questi potrebbe essere rappresentativo di un decorso progressivo in disturbo neurocognitivo maggiore. Inoltre si potrebbe confrontare le prestazioni esecutive ottenute dai giovani anziani con quelle ottenute dagli anziani-anziani per confrontare la compromissione esecutiva tra i due gruppi nei differenti test specifici.

In conclusione, i risultati ottenuti confermano la letteratura sottostante la compromissione della componente esecutiva in pazienti con MCI con particolare riferimento al gruppo dei giovani-anziani, identificando nelle funzioni di controllo, *shifting* cognitivo, inibizione e interferenza, le maggiori difficoltà.

APPENDICE

Tabella dati e punteggi globali al MMSE dell'intero gruppo sperimentale.

<i>Soggetto</i>	<i>Età</i>	<i>Sesso</i>	<i>Scolarità</i>	<i>MMSE</i>
1	76	M	8	27/30
2	72	F	5	26.3/30
3	70	F	11	27.4/30
4	78	F	5	27.7/30
5	75	F	8	26/30
6	79	F	5	26.7/30
7	75	F	8	26.7/30
8	80	F	5	27.4/30
9	72	M	17	26.7/30
10	75	M	8	28/30
11	82	M	5	26.4/30
12	67	F	6	25.9/30
13	79	F	5	24.7/30
14	71	F	5	26.3/30
15	66	M	8	24.8/30
16	66	M	8	25.8/30
17	76	M	14	24.3/30
18	72	F	5	25.7/30
19	69	F	10	27/30
20	70	M	17	26.7/30
21	74	F	5	26.3/30
22	69	F	8	25/30
23	80	M	5	29.4/30
24	79	F	5	27.7/30
25	75	F	5	26.7/30
26	81	M	13	27.1/30
27	73	F	5	28.3/30
28	75	M	8	28/30
29	83	F	3	28.5/30
30	61	M	8	28/30
31	64	F	8	30/30
32	59	M	8	28/30
33	58	F	8	28/30
34	65	M	8	30/30
35	59	F	8	30/30
36	62	F	13	30/30
37	54	F	13	30/30
38	65	F	8	27/30

Tabella punteggi globali ACE-R e sotto-categorie

<i>Sog.</i>	<i>ACE</i> <i>/100</i>	<i>AO</i> <i>/18</i>	<i>M</i> <i>/26</i>	<i>F</i> <i>/14</i>	<i>L</i> <i>/26</i>	<i>VS</i> <i>/16</i>	<i>Orologio</i> <i>/5</i>
1	79.37	18	12.45	8.88	22.08	16	5
2	88.19	16.9	26	11.54	21.6	11.67	1
3	70.64	18	7.04	8.03	21.42	15.76	5
4	87.26	18	16.56	11.54	26	15.67	5
5	79.37	17.61	12.45	8.88	26	13.27	4
6	80.29	17.9	19.56	7.54	24.6	10.67	1
7	83.37	17.61	18.45	5.88	26	15.27	5
8	79.19	18	14.71	6.65	26	12.47	3
9	86.16	18	21.71	7.25	25.81	13.28	2
10	86.37	18	22.45	6.88	26	10.27	1
11	89.19	17.07	23.71	10.65	26	10.47	1
12	78.5	16.33	10.05	9.15	26	16	5
13	84.29	16.9	18.56	8.54	26	13.67	5
14	79.29	18	11.56	7.54	26	13.67	5
15	82.5	17.09	15.05	7.15	26	15.75	5
16	92.5	18	24.05	9.15	26	16	5
17	71.16	17.31	11.71	7.25	23.81	11.28	3
18	74.29	15.9	12.56	5.54	24.6	15.67	5
19	85.77	18	13.63	12.3	26	15.23	5
20	26.3	18	23.68	6.33	22.87	16	5
21	76.29	18	9.56	8.54	26	12.67	2
22	82.5	13.33	18.05	8.15	13.14	16	5
23	80.19	18	14.71	8.65	24.05	13.47	3
24	91.29	18	19.56	9.54	26	16	5
25	84.29	16.9	18.56	10.54	25.6	12.67	2
26	91.06	18	23.86	10.36	24.25	14.07	5
27	84.29	18	24.56	7.54	19.6	13.67	4
28	93.37	18	22.45	13.88	13.08	15.27	5
29	80.3	18	16.82	13.58	26	13.04	1
30	86.5	16.09	20.05	12.15	24.14	13.75	3
31	88.5	18	17.05	10.15	26	15.75	5
32	85.6	16.9	14.99	11.6	26	15.36	5
33	81.6	17.13	14.99	7.6	24.43	16	5
34	92.5	18	20.05	11.15	26	15.75	5
35	91.6	18	17.99	12.6	26	16	5
36	88.3	18	23.32	8.33	24.87	13.76	3
37	84.3	18	18.32	11.33	24.87	11.76	3
38	76.6	17.33	17.05	5.15	25.14	14.75	5

Tabelle dei punteggi ottenuti dal gruppo di soggetti sotto i 70 anni ai test di approfondimento diagnostico

<i>Sog.</i>	<i>TMT-A</i>	<i>TMT-B</i>	<i>CD</i> <i>/12</i>	<i>CDP</i> <i>/70</i>	<i>DIGIT</i> <i>AVANTI</i> <i>/7</i>	<i>DIGIT</i> <i>INDIETRO</i> <i>/7</i>
12	64	N.E.			4.39	3.53
15	107	N.E.				
16	92	148				
19	79	N.E.	12	66.7		
20	70	113	10.4	68.4	3.99	1.87
22	72	N.E.			4.23	2.28
30	65	N.E.	7	59.7	5.13	2.19
31	71	116			6.13	4.19
32	71	N.E.				
33	57	202	9	65	6.04	4.1
34	74	227	7.5	60.7	5.23	2.28
35	30	143 + err.	11	68	5.04	3.1
36	73	N.E.				
37	26	90	7	59.7	5.75	3.71
38	70	N.E.			5.23	3.28

Il N.E. rappresenta "Non eseguibile" per impossibilità di comprensione del compito o per la presenza di errori. "+ err." indica la presenza di un errore durante la prova. In fase di media N.E. ed "+ err." sono definiti dal punteggio 999.

<i>Sog.</i>	<i>RAVLT</i> <i>R.I.</i> <i>/75</i>	<i>RAVOLT</i> <i>R.D.</i> <i>/15</i>	<i>RAVLT</i> <i>RIC</i> <i>/15</i>	<i>FCSRT</i> <i>R.I.L.</i> <i>/36</i>	<i>FCSRT</i> <i>R.I.T.</i> <i>/36</i>	<i>FCSRT</i> <i>R.D.L.</i> <i>/12</i>	<i>FCSRT</i> <i>R.D.T.</i> <i>/12</i>
12	19	0	10				
15							
16							
19				21.05	33	6.91	12
20				24.6	36	11.18	12
22							
30				27.78	36	9.64	12
31	31.3	2.7	12				
32	37	2	11				
33				17.29	35	6.37	12
34				29.55	35	9.94	11
35	23.7	4.2	12				
36	39	8	15				
37	31.5	8	15				
38	32.9	4.6	12				

R.I.= rievocazione immediata; R.D.= rievocazione differita; RIC= riconoscimento; R.I.L.= rievocazione immediata libera; R.I.T.= rievocazione immediata totale; R.D.I.= rievocazione differita libera; R.D.T.= rievocazione differita totale.

<i>Sog.</i>	<i>FAB /18</i>	<i>Somiglianza /3</i>	<i>Fluenza Fonemica /3</i>	<i>Comportamento di prensione /3</i>	<i>Serie motorie /3</i>	<i>Istruzioni contrastanti /3</i>	<i>Gonogo /3</i>
12							
15							
16							
19							
20	12.4	3	2	3	3	1	1
22							
30	15.3	3	3	3	2	3	1
31							
32	13	2	2	3	3	2	0
33	15.3	3	2	3	3	3	2
34	15.4	3	3	3	2	3	1
35							
36	12.4	2	2	3	3	1	2
37							
38	10.9	3	2	3	2	0	0

<i>Sog.</i>	<i>Giudizi Verbali /60</i>	<i>Differenze /15</i>	<i>Metafore /15</i>	<i>Assurdità /15</i>	<i>Categorizzazione /15</i>
12					
15					
16					
19	34	6	5	10	15
20	37.5	11	6	12	14
22					
30	27.5	11	3	3	12
31					
32					
33	41	15	1	12	15
34	43	15	1	12	15
35	43	15	5	12	15
36			8		
37			6		
38					

Le caselle vuote indicano l'assenza di somministrazione del test al specifico soggetto.

Bibliografia

- Aarsland D., Brønnick K. & Fladby T. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci*, 11: 371–378.
- Aggarwal N.T., Wilson R.S., Beck T.L., Bienias J.L. & Bennett D.A. (2005). Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology and Neurosurgical Psychiatry*, 76: 1479-1484;
- Ahmed S., Mitchell J., Arnold J., Nestor P.J., Hodges J.R. (2008). Predicting Rapid Clinical Progression in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25: 170–177
- Albert M., Blacker D., Moss M.B., Tanzi R. & McArdle J.J. (2007). Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21: 158–169.
- Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 270-279
- Albert M.S., Moss M.B., Tanzi R. & Jones K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *J Int Neuropsychol Soc*, 7: 631–639.
- Alexander M. & Stuss D.T. (2006). Frontal injury: impairments of fundamental processes lead to functional consequences. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12: 192-193
- Ambrosi E., Allaria F., McIntosh R.D. & Dalla Sala D. (2009). Closing-in behaviour in fronto-temporal dementia. *The Journal of Neurology*, 256: 1004-1006
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-5. Arlington, VA. (Tr. it.: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Quinta edizione, DSM-5. Raffaello Cortina Editore, Milano, 2014).
- Anderson S.W. & Tranel D., (2002). Neuropsychological consequences of dysfunction in human dorsolateral prefrontal cortex. *Handbook of neuropsychology*, II ed., vol 7: 145-156.
- Apostolova L.G & Cummings J.L. (2008). Neuropsychiatric manifestation in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorder*, 25: 115-123

- Artero S., Petersen R., Touchon J. & Ritchie K. (2006). Revised Criteria for Mild Cognitive Impairment: Validation within a Longitudinal Population Study, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22: 465–470
- Artero S., Tierney M.C., Touchon J. & Ritchie K. (2003). Predictor of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 107: 390-393;
- Babiloni C., Vecchio F., Mirabella G., Sebastiano F., Di Gennaro G., Quarato P.P., Buffo P., Esposito V., Manfredi M., Cantore G. & Eusebi F. (2010). Activity of hippocampal, amygdala, and neocortex during the Rey auditory verbal learning test: an event-related potential study in epileptic patients. *Clin Neurophysiol*, 121(8): 1351-7.
- Baddeley A., (1996) Exploring the central executive. *Q J Exp Psychol*, 49A: 5–28
- Baddeley A., Eysenck M. & Anderson M.C. (2015). Memory. *Psychology Press*, New York, NY, USA.
- Baddeley, A. & Della Sala, D., (1998). Working memory and executive control. In: Roberts, A.C., Robbins, T.W., Weiskrantz, L. (Eds.), *The Prefrontal Cortex: Executive and Cognitive Functions*. Oxford University Press, Oxford, pp. 9–21.
- Badie S., Barba G.D., Thibauder M.C., Smagghe A., Remy P. & Traykov L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's and their relations with episodic memory. *Arch Clin Neuropsychol*, 21:15-21;
- Baudic S., Barba G.D., Thibaudet M.C., Smagghe A., Remy P. & Traykov L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1): 15-21
- Bechara A., Damasio H., Damasio A.R., (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10: 295-307.
- Beer T.M., Bland L.B., Bussiere J.R., et al. (2006). Testosterone loss and estradiol administration modify memory in men. *J Urol*, 175: 130–5.
- Belanger S., Belleville S. & Gauthier S. (2010). Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia*, 48: 581-590
- Belleville S. (2008). Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 20: 57-66.
- Belleville S. , Chertkow H. & Gauthier S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, vol. 21, no. 4, pp. 458–469

- Bennett D.A., Wilson R.S., Schneider J.A., et al. (2002). Natural history of mild cognitive impairment in older person. *Neurology*, 59: 198-205;
- Benton A.L., (1967). Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologi*, vol.6 (1): 53-60
- Bigler, E.D., Rosa, L., Schultz, F., Hall, S. & Harris, J. (1989). Rey-Auditory Verbal Learning and Rey-Osterrieth Complex Figure Design performance in Alzheimer's disease and closed head injury. *J. Clin. Psychol.*, 45: 277-280.
- Black F.W., (1986). Neuroanatomic and neuropsychologic correlates of digit span performance by brain-damaged adults. *Percept Mot Skills* (2 Pt 2): 815-22.
- Blanco Martín E., Ugarriza Serrano I. , Elcoroaristizabal Martín X. , Galdos Alcelay L., Molano Salazar A., Bereincua Gandarias R., Inglés Borda S., Uterga Valiente J. M., Indakoetxea Juanbeltz M. B., Moraza Lopez J., Barandiarán Amillano M. & Fernández-Martínez M. (2016). Dysexecutive syndrome in amnesic mild cognitive impairment: a multicenter study. *BMC Neurology* 16: 88
- Boeve B.F., Ferman T.J., Smith G.E., et al. (2004). Mild Cognitive Impairment preceding dementia with Lewy bodyies. *Neurology* (abstract), 62: A86
- Bozoki A. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol*, 58: 411–416.
- Brandt J., Aretouli E., Neijstrom E., Samek J., Manning K., Albert M.S. & Bandeen-Roche K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 23: 607–618
- Brasure M., Desai P., Davila H., Nelson V.A., Calvert C., Jutkowitz E., Butler M., Fink H.A., Ratner E., Hemmy L.S., et al. (2018). Physical activity interventions in preventing cognitive decline and alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 168(1): 30–38.
- Brodmann K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt ouf Grund des Zellenbaues, Verlag, Leipzig.
- Bruscoli M. & Lovestone S. (2004). Is MCI really just early dementia? a systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr.*, 16: 129-140.
- Buchman A.S., Tanne D., Boyle P.A., et al. (2009). Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology*, 73: 920–7
- Buldú J.M., Bajo R., Maestú F., et al. (2011). Reorganization of functional networks in mild cognitive impairment. *PLoS One*, 6(5): e19584.
- BurgessP.W., Alderman N., Emslie H., Evans J.J. & Wilson B.A. (1996). The dysexecutive questionnaire. In: Wilson B.A., Alderman N., Burgess P.W., Emslie

- H & Evans J.J. (eds.). *Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- Burgess P.W. & Shallice T., (1997). The relationship between prospective and retrospective memory: neuropsychological evidence. *Neuropsychologia*, 38(6): 848-863.
- Buschke H. (1984). Cued recall in amnesia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 6: 433–40
- Caffarra P., Ghetti C., Ruffini L., Spallazzi M., Spotti A., Barocco F., Guzzo C., Marchi M. & Gardini S. (2016). Brain Metabolism Correlates of the Free and Cued Selective Reminding Test in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.*, 51(1):27-31. doi: 10.3233/JAD-150418. PMID: 26836012.
- Calderon J., Perry R.J., Erzinclioglu S.W., Berrios G.E., Denning T.R. & Hodges J.R. (2001). Perception, attention, and working memory are disproportionately unpaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer’s disease. *The Journal of Neurology, Neurosurgery; and Psychiatry*, 70(2): 157-164
- Caltagirone C., Gainotti G., Carlesimo G.A. & Partnetti L., (1995). Batteria per la valutazione del deterioramento mentale (parte I): descrizione di uno strumento di diagnosi neuropsicologica. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 56(4): 461-470
- Carlasimo G.A., Caltagirone C., Fadda L., Marfia G., Gainotti G et al. (1995). Batteria per la valutazione del deterioramento mentale (Parte III): analisi dei profili qualitativi di compromissione cognitiva. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 56(4): 489-502
- Carlesimo G.A., Perri R. & Caltagirone C. (2011). Category cued recall following controlled encoding as a neuropsychological tool in the diagnosis of Alzheimer’s disease: a review of the evidence. *Neuropsychol Rev*, 21: 54–65
- Catani M., Dell’Acqua F., Vergani F., Malik F., Hodge H., Roy P., Valabregue R. & Thiebaut De Schotten M. (2012). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, 48: 273-291
- Chehrehnegar N., Shati M., Esmaeili M. & Foroughan M. (2021). Executive function deficits in mild cognitive impairment: evidence from saccade tasks. *Aging & Mental Health*, DOI: 10.1080/13607863.2021.1913471
- Chen P., Ratcliff G., Belle S:H, Cauley J.A., DeKosky S.T & Ganguli M. (2001), Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, 58(9): 853-858

- Chen Y., Sillaire A.R., Dallongeville J., Skrobala E., Wallon D., et al. (2017). Low prevalence and clinical effect of vascular risk factors in early-onset Alzheimer's disease. *JAD*, 60(3): 1045-54
- Cicerone K.D., (2002). The enigma of executive functioning: theoretical contributions to therapeutic intervention. *P.J. Eslinger, Neuropsychological Intervention*, 246-265.
- Clarke R., Birks J., Nexo E., et al. (2007). Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr*, 86: 1384-91.
- Clément F., Belleville S., Bélanger S. & Chassé V. (2009) Personality and psychological health in persons with mild cognitive impairment. *Can J Aging*; 28(2): 147-156.
- Clement F., Gauthier S. & Belleville S. (2013). Executive functions ' in mild cognitive impairment: emergence and breakdown of neural plasticity. *Cortex*, vol. 49, no. 5: 1268-1279
- Corsi P.M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstract International*, 34(02): 891B
- Crook T., Bartus R.T., Ferris S.H., Whitehouse P., Cohen G.D. & Gershon S. (1986). Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change – Report of a National Institute of Mental Health Work Group Dev. *Neuropsychology*, 2: 261-276;
- Crosson B., Sadek J.R., Bobholz J.A. et al. (1999). Activity in the paracingulate and cingulate sulci during word generation: an fMRI study of functional anatomy. *Cereb Cortex*, 9: 307-316
- Damasio A.R. & Damasio H. (1989). *Lesion Analysis in Neuropsychology*. Oxford: Oxford University Press.
- Damasio A.R. & Damasio H. (2000). Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 10 (3): 295-307
- Damasio A.R. (1994). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *The Royal Society. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*: 351, 1413-1420
- Damasio H. Grabowski T., Frank R., et al. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264: 1102-1105.
- Dauwels J., Srinivasan K., Ramasubba Reddy M., et al. (2011). Slowing and loss of complexity in Alzheimer's EEG: two sides of the same coin? *Int J Alzheimers Dis.*, 539621.

- Davidson R.J., Katherine M.P. & Larson C.L. (2000). Dysfunction of the neural circuitry of emotion regulation: a possible prelude to violence. *Science*, 289: 591-594
- De Bene R. & Borella E. (2015). *Psicologia dell'Invecchiamento e della Longevità*, Il mulino, 2° edizione.
- De Frias C.M., Dixon R.A. & Strauss E. (2006). Structure of four executive functioning tests in healthy older adults. *Neuropsychology*, 20: 206-214.
- De Waal H., Stam C.J., de Haan W., van Straaten E. C.W., Scheltens P. & van der Flier W.M., (2012). Young Alzheimer patients show distinct regional changes of oscillatory brain dynamics. *Neurobiology of Aging*, 33, 1008.e25–1008.e31
- Devi G., Williamson J., Massoud F., Anderson K., Stern Y., et al. (2004). A comparison of family history of psychiatric disorders among patients with early- and late-onset Alzheimer's disease. *JNP.*, 16(1): 57-62.
- Devinsky O., Morell M.J. & Vogt B.A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118: 279-306.
- Dickerson B.C., Sperling R.A., Hyman B.T., Albert M.S. & Blacker D. (2007). Clinical prediction of Alzheimer disease dementia across the spectrum of mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 64: 1443–1450
- Doody R.S., Ferris S.H., Salloway S., Sun Y., Goldman R., Watkins W.E., Xu Y. & Murthy A.K. (2009). Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, 72(18): 1555–1561.
- Drevets W.C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for cognitive-emotional features of mood disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 11: 240-249.
- Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Dekosky S.T., Barberger-Gateau P., Cummings J., Delacourte A., Galasko D., Gauthier S., Jicha G., Meguro K., Hampel H, Jicha GA, Meguro K., O'Brien J., Pasquier F., Robert P., Rossor M., Salloway S., Stern Y., Visser P.J. & Scheltens P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, Aug, 6(8): 734-746.
- Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Cummings J.L., Dekosky S.T., Barberger-Gateau P., Delacourte A., Frisoni G., Fox N.C., Galasko D., Gauthier S., Hampel H., Jicha G.A., Meguro K., O'Brien J., Pasquier F., Robert P., Rossor M., Salloway S., Sarazin M., de Souza L.C., Stern Y., Visser P.J. & Scheltens P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*, 9:1118–1127

- Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. & Pillon B., (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55 (11): 1621-1626; DOI: 10.1212/WNL.55.11.1621
- Duensing F. (1953). Raumagnostische und ideatorisch-apraktische Störung des gestalten den
- Duncan J. (1986). Disorganisation of behaviour after frontal lobe damage. *Cognitive Neuropsychology*, 3: 271-290.
- Economou A., Papageorgiou S.G., Karageorgiou C. & Vassilopoulos D. (2007). Nonepisodic memory deficits in amnesic MCI. *Cogn Behav Neurol.*, Jun, 20(2): 99-106. doi: 10.1097/WNN.0b013e31804c6fe7. PMID: 17558253.
- Eslinger P.J. & Damasio A.R., (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation. *Modern Medicine Publications, Inc.*
- Fabrigoule C., Rouch I., Taberly A. et al. (1998). Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain*, 121: 135–41.
- Farias S.T., Mungas D., Reed B.R., Harvey D. & DeCarli C. (2009). Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs communitybased cohorts. *Arch Neurol.*, 66(9): 1151–1157.4
- Feart C., Samieri C. & Barberger-Gateau P. (2010). Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13: 14–8
- Fennema-Notestine C., McEvoy L.K., Hagler D.J., Jacobson M.W. & Dale A.M. (2009). Structural neuroimaging in the detection and prognosis of pre-clinical and early AD. *Behav Neurol.*, 21(1): 3–12.
- Ferman T.J., Boeve B.F., Smith G.E., Silber M.H., Kokmen E., Petersen R.C. & Ivnik R.J. (1999). REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. *Neurology*, 52: 951–957.
- Fink H.A., Jutkowitz E., McCarten J.R., Hemmy L.S., Butler M., Davila H., Ratner E., Calvert C., Barclay T.R., Brasure M., et al. (2018). Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical alzheimertype dementia: A systematic review. *Ann Intern Med.* 168(1):39–51.
- Förstl H., Haass C., Hemmer B., Meyer B. & Halle M. (2010). Boxing: Acute complications and late sequelae, from concussion to dementia. *Dtsch Arztebl Int.*, 107(47): 835–9
- Fossati P., Coyette F., Ergis A.M. & Allilaire J.F. (2002). Influence of age and executive functioning on verbal memory in patients with depression. *J Affect Disord* 68: 261-271

- Frasson P., Ghiretti R., Catricalà E., Pomati S., Marcone A., Parisi L., Rossini P.M., Cappa S.F., Mariani C., Vanacore N. & Clerici F. (2011). Free and cued selective reminding test: an Italian normative study. *Neurol Sci* 32: 1057-1062
- Fuster J.M. (1997). The prefrontal cortex: Anatomy, Physiology and Neurophysiology of the Frontal Lobe. *New York: Lippincott-Raven Press.*
- Fuster, J. M. (1985). The prefrontal cortex, mediator of crosstemporal contingencies. *Hum. Neurobiol.*, 4: 169–17
- Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F. & Wion D. (2002). New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*, 13: 100–5
- Garibotto V., Borroni B., Kalbe E., Herholz K., Salmon E., Holtorf V., et al. (2008). Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence. *Neurology*, 71(17): 1342–1349.
- Gazzaniga M. S., Ivry R. B., & Mangun G. R. (2002). Cognitive neuroscience: The biology of the mind (2nd ed.). *New York, NY: W. W. Norton & Company, Inc*
- Gershberg F.B. & Shimamura A.P. (1995). Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 33: 1305-1333
- Ghiretti R., Clerici F., Pomati S., Vanacore N., Frasson P., Catricalà E., Cucumo V., Marcone A., Mariani C. & Cappa S.F. (2012). Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT): A construct validity study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29 (suppl): 1
- Giovagnoli A.R., Erbetta A., Reati F. & Bugiani O. (2008). Differential neuropsychological patterns of frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease in a study of diagnostic concordance. *Neuropsychologia*, 46(5): 1495-1504
- Goldberg E. & Costa L.D. (1985). Qualitative indices in neuropsychological assessment: an extension of Luria's approach to executive deficit following prefrontal lesion. *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders*. New York: Oxford University Press.
- Goldman-Rakic P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. *Handbook of psychology, the nervous system, higher functions of the brain, I*, vol V: 373-417
- Goldman-Rakic P.S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Development*, 58 (3): 601-622
- Graham J.E., Rockwood K., Beattie B.L. et al. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 349: 1793- 6;

- Grau-Olivares M. & Arboix A. (2009). Mild cognitive impairment in stroke patients with ischemic cerebral small-vessel disease: a forerunner of vascular dementia? *Expert Rev Neurother*, 9: 1201–1217.
- Greenleaf C.L., Margolis R.B. & Erker G.J. (1985). Application of the Trail Making Test in Differentiating Neuropsychological Impairment of Elderly Persons. 61(3 Pt 2):1283-9
- Grimm A., Mensah-Nyagan A.G. & Eckert A. (2016). Alzheimer, mitochondria and gender. *Neurosci Biobehav Rev.*, 67: 89-101. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.04.012. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27139022.
- Grober E. & Kawas C. (1997). Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychol Aging*, 12: 183–8. 21.
- Grober E., Lipton R., Hall C. & Crystal H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54: 827-832.
- Grossi D. & Trojano L. (2013). Neuropsicologia dei lobi frontali. Sindromi disesecutive e disturbi del comportamento. *Il mulino, II ed.*
- Grundman M., Petersen R.C., Ferris S.H., Thomas R.G., Aisen P.S., Bennett D.A., Foster N.L., Jack C.R., Galasko D.R., Doody R., Kaye J., Sano M., Mohs R., Gauthier S., et al. (2004). Mild Cognitive Impairment Can Be Distinguished From Alzheimer Disease and Normal Aging for Clinical Trials. *Arch Neurol.*, 61:59-66
- Habert M.O., Horn J.F., Sarazin M., et al. (2011). Brain perfusion SPECT with an automated quantitative tool can identify prodromal Alzheimer's disease among patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.*, 32(1): 15–23.
- Heaton R.K., Chelune G.J., Talley J.L., Kay G.G. & Curtiss G. (1993). Wisconsin Card Sorting Test Manual Revised and Expanded. *Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.*
- Hecaen H. & Assal G., (1970). A comparison of constructive deficit following right and left hemispheric lesions, *Neuropsychologia*, 8: 289-303
- Herrera C., Chambon C., Michel B.F., Paban V. & Alescio-Lautier B. (2012). Positive effects of computer-based cognitive training in adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 50: 1871–1881.
- Hessen E., Reinvang I., Eliassen C.F., Nordlund A., Gjerstad L., Fladby T. & Wallin A. (2014). The Combination of Dysexecutive and Amnesic Deficits Strongly Predicts Conversion to Dementia in Young Mild Cognitive Impairment Patients: A Report from the Gothenburg-Oslo MCI Study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 4: 76–85

- Horr T., Messinger-Rapport B. & Pillai J.A. (2015). Systematic review of strengths and limitations of randomized controlled trials for non-pharmacological interventions in mild cognitive impairment: focus on Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*, 19(2): 141–153.
- Hughes S.M., Harrison M.A., & Gallup G. G. (2002). The sound of symmetry: Voice as a marker of developmental instability. *Evolution and Human Behavior*, 23(3): 173-180.
- Ivnik R.J. & Laws E.R. (1988). Anterior Temporal Lobectomy for the Control of Partial Complex Seizures: Information for Counseling Patients. *Mayo Clinic Proceedings*, 63 (8): 783-793.
- Janowsky J. S., Shimamura A. P., Kritchevsky M., & Squir, L. R. (1989). Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 103(3), 548–560.
- Johnson J.K., Pa J., Boxer A.L., Kramer H., Freeman K. & Yaffe K. (2010). Baseline predictors of clinical progression among patients with dysexecutive mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 30: 344–351.
- Jucker M. & Walker L.C. (2011). Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Annals of Neurology*, 70(4): 532-540
- Kadohara K., Sato I. & Kawakami K. (2017). Diabetes mellitus and risk of early-onset Alzheimer's disease: a population-based case–control study. *Eur J Neurol.*, 24(7): 944-9.
- Katz S., Ford A.B., Moskowitz R.W., Jackson B.A. & Jaffe M.W. (1963). Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama.*, 185: 914-9.
- Khalsa D.S. (2015). Stress, meditation, and Alzheimer's disease prevention: where the evidence stands. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(1): 1-12
- Kim J.W., Lee D.Y., Choo I.H., Seo E.H., Kim S.G., Park S.Y. & Woo J.I. (2011). Microstructural alteration of the anterior cingulum is associated with apathy in Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19: 644-653
- Kim S.H., Seo S.W., Yoon D.S., et al. (2010). Comparison of neuropsychological and FDG-PET findings between early- versus late-onset mild cognitive impairment: a five-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 29(3): 213–223.
- Kleist K. (1934). *Gehirnpathologie. Leipzig: Barth*
- Kochan N.A., Breakspear M., Slavin M. J. et al. (2010). Functional alterations in brain activation and deactivation in mild cognitive impairment in response to a graded

- working memory challenge. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, vol. 30, no. 6, pp. 553–568.
- Koenig P., Smith E.E., Moore P., Glosser G & Grossman M. (2007). Categorization of novel animals by patients with Alzheimer's disease and corticobasal degeneration. *Neuropsychology*, 21(2): 193-206.
- Koepsell T.D. & Monsell S.E. (2012). Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition. *Neurology*, 79(15): 1591-1598
- Konishi S., Nakajima K., Uchida I., Kikyo H., Kameyama M. & Miyashita Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, 122: 981–991
- Kumral E., Bayulkema G., Evyapana D. & Yuntent N. (2002). Spectrum of anterior cerebral artery territory infarction: Clinical and MRI finding. *European Journal of Neurology*, 9: 615-624.
- Ladavas E. & Berti A. (2020). *Neuropsicologia. Il Mulino, IV ed.* cap8: 301-328.
- Lawton M.P. & Brody E. M. (1969). Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *The Society of Biological Psychiatry*.
- Lenihan M.E., Klekociuk S.Z. & Summers M.J. (2012). Absence of a relationship between subjective memory complaint and objective memory impairment in mild cognitive impairment (MCI): is it time to abandon subjective memory complaint as an MCI diagnostic criterion? *International Psychogeriatrics*, 24: 1505 - 1514
- Lenihan, M.E., Klekociuk, S.Z., & Summers, M.J. (2012). Absence of a relationship between subjective memory complaint and objective memory impairment in mild cognitive impairment (MCI): Is it time to abandon subjective memory complaint as an MCI diagnostic criterion? *International Psychogeriatrics*, 24, 1-10.
- Levy R. (1994). Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatric*, 6: 63-8
- Lhermitte F. (1983). Utilization behaviour and its relation to lesion of the frontal lobe. *Brain*, 106: 237-255
- Lhermitte F., Pillon B. & Serdaru M. (1986). Human autonomy of the frontal lobes. Imitation and utilization behavior: A neuropsychological study of 75 patients. *Annals of Neurology*, 19: 326-334.
- Lin J.S., O'Connor E., Rossom R., et al. (2013). Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality*. Evidence Report 107. AHRQ Publication 14-05198-EF-1.

- Lin K.A., Choudhury K.R., Rathakrishnan B.G., Marks D.M., Petrella J.R. & Doraiswamy P.M. (2015). Marked gender differences in progression of mild cognitive impairment over 8 years. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, pp: 103-110
- Lopez O.L., Becker J.T., Jagust W.J., Fitzpatrick A., Carlson M.C., DeKosky S.T., Breitner J., Lyketsos C.G., Jones B., Kawas C. & Kuller L.H. (2006). Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 77(2): 159-65. doi: 10.1136/jnnp.2004.045567. Epub 2005 Aug 15. PMID: 16103044; PMCID: PMC2077558.
- Luis C.A., Loewenstein D.A., Acevedo A., Barker W.W. & Duara R. (2003). Mild cognitive impairment: directions for future research. *Neurology*, 61: 438-444.
- Luria A.R. & Tsvetkova L.S. (1964). The programming of constructive activity in local brain injuries. *Neuropsychologia*, 2: 95-108.
- Lyketsos C.G., Lopez O., Jones B., Fitzpatrick A.L., Breitner J. & DeKosky S. (2002). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment: Results From the Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 288(12): 1475–1483. doi:10.1001/jama.288.12.1475
- Marioni R.E., Proust-Lima C., Amieva H., et al. (2015). Social activity, cognitive decline and dementia risk: a 20-year prospective cohort study. *BMC Public Health*, 15(1): 1089.
- Martin R.S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *American Journal of Psychiatry*, 147: 22-30.
- Matsuda H. (2013). Voxel-based morphometry of brain MRI in normal aging and Alzheimer's disease. *Aging and Disease*, 4: 29-37.
- Matthews F.E., Blossom C. M. Stephan, Ian G. McKeith, John Bond & Carol Brayne (2008). Two-Year Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia: To What Extent Do Different Definitions Agree? *The American Geriatrics Society*, 56: 1424–1433.
- McBride J., Zhao X., Munro N., et al. (2014). Spectral and complexity analysis of scalp EEG characteristics for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Comput Methods Programs Biomed.*, 114(2): 153–163.
- Mega M.S. & Cummings J.L. (1994). Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6: 358–370
- Mendez M.F., Paholpak P., Lin A., Zhang J.Y. & Teng E. (2015). Prevalence of traumatic brain injury in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Alves T, curatore. JAD.*,47(4):985-93

- Mielke M.M., Vemuri P. & Rocca W.A. (2015). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: Assessing sex and gender differences. *Clinical Epidemiology*, pp 37-48.
- Miller E. K. & Cohen J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal function. *A. Rev. Neurosci.*, 24: 167–202
- Minett T.S.C., Da Silva R.V., Ortiz K.Z., & Bertolucci P.H.F. (2008). Subjective memory complaints in an elderly sample: A cross-sectional study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23: 49-54.
- Miyashita Y. (2004). Cognitive memory: Cellular and network machineries and their top-down control. *Science*, 306: 435-440.
- Monaco M., Costa A., Caltagirone C. & Carlesimo G.A. (2012). Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurological Sciences*, 43: 749-754.
- Monchi, O., Petrides, M., Doyon, J., Postuma, RB, Worsley, K. & Dagher, A. (2004). Basal ganglia deficit of set-shifting in the Parkinson disease. *Journal of Neuroscience*, 24(3), 702–710
- Nagahama Y., Fukuyama H., Yamauchi H. et al. (1996). Cerebral activation during performance of a card sorting test. *Brain* 119:1667–1675
- Nauta W. J. H. (1971). The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J. Psychiatr. Res.*, 8: 167–187
- Newcombe F. (1969). *Missile wounds of the brain*. London, *Oxford University Press*.
- Nordlund A., Rolstad S., Klang O., Edman A., Hansen S. & Wallin A. (2010). Two year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81: 541–546.
- Nordström P., Nordström A., Eriksson M., Wahlund L.O. & Gustafson Y. (2013). Risk factors in late adolescence for young-onset dementia in men. A nationwide Cohort Study. *JAMA Intern Med.*, 173(17): 1612.
- Norton S., Matthews F.E., Barnes D.E., Yaffe K. & Brayne C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.*, 13(8): 788–794.
- O'Sullivan M., Jones D.K., Summers P.E., Morris R.G., Williams S.C. & Markus H.S. (2001). Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, 57: 632-638.
- Ochsner K., Silvers J.A. & Buhle J.T. (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of

- emotion. *Annals of the of the New York Academy of Sciences* 1251: E1-24. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06751.x.
- Pasquier F., Grymonprez L., Lebert F. & Van der Linden M. (2001). Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 7: 161-171
- Perner, J. & Lang, B. (1999). Development of theory of mind and executive control. *Trends Cogn. Sci.*, 3: 337–344
- Perry A., Lwi R.T., Verstaen A., Dewar C., Levenson R.W. & Knight R.T. (2016). The role of the orbitofrontal cortex in regulation of interpersonal space: evidence from frontal lesion and frontotemporal dementia patients. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10.pii:nsw109.
- Perry M.E., McDonald C.R., Hagler D.J., Gharapetian L., Kuperman J.M., Koyama A.K., Dale A.M. & McEvory L.K. (2009). White matter tracts associated with set-shifting in healthy aging. *Neuropsychologia*, 47: 2835-2842.
- Petersen R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256: 183–194.
- Petersen R.C., Doody R., Kurz A., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.*, 58(12): 1985–1992.
- Petersen R.C., Smith G.E., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Schaid D.J., Thibodeau S.N., Kokmen E., Waring S.C. & Kurland L.T. (1995). Alipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, 273: 1274-1278
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 9: 65–9.
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G. & Kokmen E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.*, 56(3): 303–308.
- Petrides M. (1994). Frontal lobes and behaviour. Current Opinion. *Neurobiology*, 4: 207-211.
- Pineda D., Ardila A., Rosselli M., Cadavid C., Mancheno S. & Mejia S. (1998). Executive dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Int. J. Neurosci.*, 96: 177–196
- Prince M.J., Bird A.S., Blizard R.A. & Mann A.H. (1996). Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*, 312: 801–5

- Qian J., Wolters F.J., Beiser A., et al. (2017). APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: an analysis of four cohorts. *PLoS Med.*, 14(3): e1002254
- Rapp M.A. & Reischiers F.M. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). *Am J Geriatric Psychiatry*; 13:134-141
- Rapp M.A., Schnaider-Beeri M., Grossman H.T, Sano M., Perl D.P., Purohit D.P., Gorman J.M. & Haroutunian V. (2006). Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(2): 161-167
- Ravaglia G., Forti P., Montesi F. et al. (2008). Mild cognitive impairment: Epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc*, 56:51–58.
- Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., et al. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Dev Res.*, 15(2–3): 101–114.
- Reitan R.M. & Wolfson D. (1985). The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation. *Tucson, AZ: Neuropsychology*
- Ritchie C., Smailagic N., Noel-Storr A.H., et al. (2014). Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.*, 10(6): CD008782.
- Ritchie C., Smailagic N., Noel-Storr A.H., Ukoumunno O., Ladds E.C. & Martin S. (2017). CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) (Review). *Cochrane Database Syst Rev.*, (3): CD010803.
- Ritchie K. & Touchon J. (2000). Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet*, 355: 225–8.
- Robert P.H., Berr C., Volteau M., Bertogliati-Fileau C., Benoit M., guerin O., Sarazin M., Legrain S. & Dubois B. (2008). Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment. *The American Association for Geriatric Psychiatry*, 16: 770-776
- Rosen A.C., Sgiura, L., Kramer J.H., Whitfield-Gabrieli S. & Gabrieli J. D. (2011). Cognitive Training Changes Hippocampal Function in Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 26, no. s3, pp. 349-357

- Rosen H.J., Lengenfelder J. & Miller B. (2000). Frontotemporal dementia. *Neurol Clin*, 18: 979–992.
- Sarazin M., Berr C., De Rotrou J., Fabrigoule C., Pasquier F., Legrain S., Michel B., Puel M., Volteau M., Touchon J., Verny M. & Dubois B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD. *Neurology*, 69 (19): 1859-1867
- Sarazin M., Chauvire V., Gerardin E., Colliot O., Kinkingnehun S., de Souza L.C., Hugonot-Diener L., Garnerio L., Lehericy S., Chupin M., Dubois B. (2010). The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer’s disease: an MRI study. *J Alzheimers Dis*, 22: 285–294
- Schmidt M. (1996). Rey Auditory and Verbal Learning Test: A handbook. *Los Angeles, CA: Western Psychological Services*.
- Segalowitz S.J., Unsal A. & Dywan J. (1992). Cleverness and wisdom in 12-year-olds: Electrophysiological evidence for late maturation of the frontal lobe. *Developmental Neuropsychology*, 8:2-3: 279-298.
- Sengen J.C. (2005). Concise Dictionary of Modern Medicine, New York, McGraw-Hill Education/medical, ISBN 978-88-386-3917-3.
- Serra L., Mancini M., Cercignani M., Di Domenico C., Spanò B., Giulietti G., Koch G., Marra C. & Bozzali M. (2017). Network-based substrate of cognitive reserve in Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 55(1): 421-430
- Seo E.H., Lee D.Y., Lee J.M., et al. (2013). Whole-brain functional networks in cognitively normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer’s disease. *PLoS One.*, 8(1): e53922.
- Seo S.W. (2007). Cortical thickness in single- versus multiple-domain amnesic mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 36: 289–297
- Shahnawaz Z., Reppermund S., Brodaty H., et al. (2013). Prevalence and characteristics of depression in mild cognitive impairment: the Sydney Memory and Ageing study. *Acta Psychiatr Scand.*, 127(5): 394–402
- Shallice T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical transactions of the Royal Society of London B. Biological Sciences*, 298: 199-209.
- Shallice, T. & Burgess, P. (1991). Higher-order cognitive impairments and frontal lobe lesions in man. In: Levin, H.S., Eisenberg, H.M., Benton, A.L. (Eds.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction*. Oxford University Press, New York, USA, pp. 125– 138

- Shue K.L. & Douglas V.I. (1992). Attention deficit hyperactivity disorder and the frontal lobe syndrome. *Brain*, 114: 727-741.
- Shure, G. H., & Halstead, W. C. (1958). Cerebral localization of intellectual processes. *Psychological Monographs: General and Applied*, 72(12), 1–40
- Siciliano M., Raimo S., Tufano D., Basile G., Grossi D., Santangelo F., Trojano L. & Santangelo G. (2015). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) and its sub-scores: normative values in an Italian population sample.
- Smeaers J.B., Steele J., Case C.R., Cowper A., Amunts K. & Zilles K. (2011). Primate prefrontal cortex evolution: Human brains are the extreme of a lateralized ape trend. *Brain Behavior, and Evolution*, 77: 67-78
- Smith, E.E. & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283: 1657–1661.
- Spinnler H. & Tognoni G. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Ital J Neurol Sci* 8[Suppl]:1–120.
- St Clair D., Rennie M., Slorach E., Norrman J., Yates C., et al. (1995). Apolipoprotein epsilon 4 allele is a risk factor for familial and sporadic presenile Alzheimer's disease in both homozygote and heterozygote carriers. *Journal of Medical Genetics.*, 32(8): 642-644.
- Storandt M., Botwinick J., Danziger W.L., Berg L. & Hughes C.P. (1984). Psychometric Differentiation of Mild Senile Dementia of the Alzheimer Type. *Arch Neurol.* , 41(5): 497–499.
- Stroop J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 6: 643-661.
- Stuart-Hamilton I. (2000). The psychology of ageing, an introduction. *Kingsley, London (3th edition)*
- Stuss D.T. & Lavine B. (2002). Adult clinical neuropsychology: Lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53: 401-433. *Prigatano e D.L. Schacter, Awareness of deficit after brain injury*, 63-83. New York: Oxford University Press.
- Stuss D.T. (1991). Disturbance of self-awareness after frontal system damage. G.P.
- Summers M.J & Saunders N.L.J. (2012). Neuropsychological measures predict decline to alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, vol. 26, no. 4, pp. 498– 508.
- Tabert M.H., Manly J.J., Liu X., Pelton G.H., Rosenblum S., Jacobs M., Zamora D., Goodkinf M., Bell K. & Stern Y. (2006). Neuropsychological Prediction of

- Conversion to Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment; *Arch Gen Psychiatry/Vol 63*, American Medical Association.
- Teffer K. & Semendeferi K. (2012). Human prefrontal cortex: Evolution, development, and pathology. *Progress in Brain Research*, 195: 191-218.
- Tekin S. & Cummings J.L (2002). Frontalsubcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53: 647-654.
- Thiebaut De Schotten M., Dell'Acqua F., Valabregue R. & Catani M. (2012). Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex*, 48: 82-96
- Thiebaut de Schotten M., Urbansku M., Batrancourt B. et al. (2017). Rostro-caudal architecture of the frontal lobes in humans. *Cereb Cortex*, 27 (8): 4033-4404
- Tierney M.C., Yao C., Kiss A. & McDowell I. (2005). Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, 64: 1853- 1859;
- Tranel D., Rudrauf D., Vianna E.P. & Damasion H. (2008). Does the Clock Drawing Test have focal neuroanatomical correlates? *Neuropsychology*, 22(5): 553-562
- Van der Musselle S., Franssen F., et al. (2014). Depression in mild cognitive impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: a longitudinal study. *J Alzheimers Dis.*, 42(4): 1239– 1250.
- Van Lancker D. (1990). The Neurology of Proverbs. *Behavioural Neurology*, vol.3(3): 169 – 187.
- Verhaeghen P. & Basak C. (2005). Aging and switching of the focus of attention in working memory: results from a modified N-back task. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 58°: 134-154
- Verhaeghen P. (2011). Aging and executive control; reports of a demise greatly exaggerated. *Current Directions in Psychological Science*, 20(3): 174-180
- Vicini Chilovi B., Conti M., Zanetti M., Mazzu I., Rozzini L. & Padovani A. (2009). Differential impact of apathy and depression in the development of dementia in mild cognitive impairment patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27: 390-398
- Vicini Chilovi B., Mombelli G., Caratozzolo S., Zanetti M., Rozzini L. & Padovani A., et al. (2010). Ruolo dell'età sul profilo neuropsicologico di soggetti affetti da MCI (Mild Cognitive Impairment). *Psicogeriatría*.
- Volpato S., Guralnik J.M., Fried L.P., et al. (2002). Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology*, 58: 1055–61

- Wallis J.D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision making. *Annual Review of Neuroscience*, 30: 31-56
- Waltz J.A., Knowlton B.J., Holyoak K.J., Boone K.B., Back-Madruga C., McPherson S., Masterman D., Chow T., Cummings J.L. & Miller B.L. (2004). Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 18 (2): 296-305
- Wang L., Su L., Shen H. & Hu D. (2012). Decoding lifespan changes of the human brain using resting-state functional connectivity MRI. *PloS One*, 7(8), e44530
- Wechsler D. (1981). Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. *New York: Psychological Corporation*
- Wendy A. Suzuki & Yuji Naya (2014). The Perirhinal Cortex, *Annu. Rev. Neurosci.*, 37:39–53
- Wilkins C.H., Mathews J. & Sheline Y.I. (2009). Late life depression with cognitive impairment: evaluation and treatment. *Clin Interv Aging*, 4: 51–57
- Wilson B.A., Alderman N., Burgess P.W., Emslie H.C. & Evans J.J. (1996). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. *Burry St. Edmunds: Thames Valley Test Company*.
- Winblad B., Palmer K., Kivipelto M., et al. (2004). Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 256: 240–246.
- Winblad B., Palmer K., Kivipelto M., Jelic V., Fratiglioni L., Wahlund L.O., Nordberg A., Backman L., Albert M., et al. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Blackwell Publishing Ltd Journal of Internal Medicine*, 256: 240–246
- Yucel M.m Wood S., Fornito A., Riffkin J., Velakoulis D. & Pantelis C. (2003).. Anterior cingulate dysfunction: Implications for psychiatric disorders?. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28: 350-354
- Zakzanis K.K., Mraz R. & Graham S.J. (2005). An fMRI study of the Trail Making Test, *Neuropsychologia*, 43(13): 1878-1886
- Zald D.H. & Andreotti C. (2010). Neuropsychological assessment of the orbital and ventromedial prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 48: 3377-3391.
- Zelazo P.D. & Cunningham W. (2007). Executive function; Mechanisms underlying emotion regulation. *Handbook of emotion regulation*, New York, Guilford: 135-158.

- Zhang S., Smailagic N., Noel-Storr A.H., Takwoingi Y., McShane R. & Feng J. (2014). PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.*, (7): CD010386.
- Zhang Y., Han B., Verhaeghen P. & Nilsson L.G. (2007). Executive functioning in older adults with mild cognitive impairment: MCI has effects on planning, but not on inhibition. *Neuropsychology, Development, and Cognition, Section B, Aging, Neuropsychology*, 14(6): 557-570
- Zhou M., Zhang F., Zhao L., Qian J. & Dong C. (2016), Entorhinal cortex: a good biomarker for mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Rev Neurosci.*, 27(2): 185–195.
- Zilles K. (2018). Brodmann: a pioneer of human brain mapping-his impact on concepts of cortical organization. *Brain*, 141 (11): 3262-3278
- Zilles K., Armstrong E., Moster K.H. et al. (1989). Gyrfication in the cerebral cortex of primates. *Brain Behav Evol* 34 (3): 143-150.
- Zuo N., Chetelat G., Baydogan M.G., Li J., Fischer F.U., Titov D., Dukart J., Fellgiebel A., Schreckenberger M. & Yakushev I. (2015). Metabolic connectivity as index of verbal working memory. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(7): 1122-1126. doi:10.1038/jcbfm.2015.40.