



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di Psicologia
Generale**

**Corso di Laurea Magistrale in “Neuroscienze e
Riabilitazione Neuropsicologica”**

Tesi di laurea Magistrale

**“Mild Cognitive Impairment: una proposta di modello di
stimolazione cognitiva”**

***Relatrice:*
Prof.ssa Giorgia Cona**

***Laureanda
Nicole Zavoli***

Anno Accademico 2022/2023

Indice

| | |
|--|-----------|
| Introduzione | 1 |
| Capitolo 1 | 3 |
| Il Mild Cognitive Impairment | 3 |
| 1.1 Invecchiamento | 3 |
| 1.2 Invecchiamento cerebrale e cognitivo | 4 |
| 1.3 Mild Cognitive Impairment | 8 |
| Epidemiologia | 11 |
| Eziologia..... | 12 |
| Evoluzione – Demenza come destino inevitabile del MCI? | 13 |
| 1.4 Fattori di rischio e di protezione | 15 |
| Predisposizioni genetiche..... | 16 |
| Stile di vita | 17 |
| Tono dell'umore | 19 |
| Riserva cognitiva e cerebrale | 20 |
| Meccanismi di compensazione | 21 |
| 1.5 Diagnosi differenziale | 23 |
| 1.6 Alterazioni neuro-biologiche del MCI | 25 |
| Capitolo 2 | 29 |
| Stimolazione cognitiva in pazienti con MCI | 29 |
| 2.1 Cenni sulla Plasticità Cerebrale | 29 |
| Plasticità Strutturale | 30 |
| Plasticità funzionale..... | 31 |
| 2.2 Trattamenti per il MCI | 32 |
| Trattamento Farmacologico | 32 |
| Stimolazione cognitiva | 33 |
| Capitolo 3 | 39 |
| Una proposta di intervento di stimolazione cognitiva per pazienti MCI | 39 |
| 3.1 Introduzione ed obiettivi | 39 |
| 3.2 Partecipanti | 41 |
| 3.3 Materiali e Procedure | 44 |
| Procedure | 50 |
| Struttura degli incontri | 52 |
| 3.4 Analisi Statistiche | 62 |
| 3.5 Risultati Qualitativi | 72 |
| 3.6 Discussione dei Risultati | 72 |
| 3.7 Limiti della ricerca e prospettive future | 74 |
| 3.8 Conclusioni | 76 |
| Appendice Analisi Statistiche | 78 |

| | |
|------------------------------------|-----------|
| <i>Bibliografia</i> | 79 |
| <i>Sitografia</i> | 91 |
| <i>Ringraziamenti</i> | 92 |

Introduzione

I cambiamenti demografici che hanno caratterizzato gli ultimi decenni hanno fatto in modo che le patologie neurodegenerative rappresentassero la nuova emergenza di questo millennio. La crescente letteratura sull'invecchiamento ha permesso di modificare la visione stereotipata secondo cui l'incremento dell'età sia associato inesorabilmente a delle perdite. Pur superando tale ideologia errata, l'incremento della speranza di vita e dell'età media ci spingono a comprendere a fondo l'invecchiamento tipico con l'obiettivo di differenziarlo, in maniera mirata, da quello patologico ed intervenire in modo efficace il più precocemente possibile.

Il presente progetto di tesi si focalizza su una condizione clinica considerata intermedia tra il *normal* e il *pathological aging*, ovvero il Mild Cognitive Impairment. Questa recente categoria diagnostica, negli ultimi vent'anni, è stata oggetto di un crescente interesse da parte della comunità scientifica; tuttavia, ad oggi, permangono ancora questioni aperte in merito ad essa tra cui l'evoluzione, le caratteristiche neuropsicologiche nonché il cut-off da adottare per differenziare tale condizione dall'invecchiamento tipico e da quello patologico.

Nel primo capitolo, dopo una breve introduzione circa i cambiamenti cognitivi e cerebrali tipici del normale processo di invecchiamento, verrà trattata la categoria diagnostica del MCI, soffermandosi sull'evoluzione di tale costrutto, nonché sulle caratteristiche cliniche e sulle alterazioni neuro-biologiche ad esso relate.

Il secondo capitolo, invece, sarà deputato ai trattamenti disponibili per il *Mild Cognitive Impairment*, soffermandosi sulle recenti e promettenti terapie farmacologiche ma soprattutto sul trattamento indicato come "*Best Practice*" nelle Linee Guida per il trattamento delle demenze (Cartabellotta, 2018), ovvero la stimolazione cognitiva.

Se per le demenze conclamate esistono numerosi protocolli standardizzati in merito a tale intervento, questo non è altrettanto valido per i quadri di *Mild Cognitive Impairment*, probabilmente a causa della recente introduzione di tale categoria diagnostica (1999).

Di conseguenza, nel terzo capitolo, verrà descritta una proposta di modello di intervento stimolazione cognitiva per pazienti MCI realizzata in collaborazione con l'Ospedale Morgagni-Pierantoni di Forlì. Verranno, quindi, esplicitati gli obiettivi della ricerca, seguiti dalle modalità e metodiche di svolgimento degli incontri. Infine, saranno esposti i risultati ottenuti dalle analisi statistiche, delineando i limiti dello studio stesso ma anche le possibili prospettive future.

Capitolo 1

Il Mild Cognitive Impairment

1.1 Invecchiamento

L'incremento della speranza di vita e dell'età media della popolazione rappresentano le principali cause per cui, negli ultimi anni, si sta assistendo ad un significativo incremento di studi e ricerche nell'ambito dell'invecchiamento. La piramide dell'età, una rappresentazione grafica usata in ambito statistico per descrivere la distribuzione per età di una popolazione vivente ha mostrato, nel corso degli anni, un cambio di forma sorprendente. Infatti, la popolazione italiana poteva essere descritta graficamente da una piramide all'inizio del '900, dove la parte alta della piramide rappresenta la quantità di individui anziani a fronte di quella inferiore relativa all'infanzia e all'adolescenza. Di conseguenza, la maggior parte della popolazione rientrava nelle fasce d'età più giovani, mentre solo pochissimi individui erano anziani. Con il passare degli anni, la forma piramidale è andata modificandosi e si sta progressivamente rovesciando, per cui ci sono sempre più individui che raggiungono fasce d'età avanzate e sempre meno che occupano quelle più giovani (ISTAT, 2023). Terenzio, probabilmente influenzato dal contesto storico-culturale ed abituato ad un'età media di circa 20 anni, sosteneva nel 160 a.C. che "la vecchiaia è per sé stessa una malattia" ("Senectus ipsa est morbus"). Ad oggi, sappiamo che l'invecchiamento non rappresenta di per sé una condizione patologica, bensì una fase di vita caratterizzata da alcune perdite in termini di abilità, ma anche da guadagni non trascurabili.

La riconsiderazione della visione di Terenzio ci conduce inevitabilmente a studiare i cambiamenti cerebrali, cognitivi e comportamentali dell'invecchiamento tipico e di quello patologico.

Come conseguenza dei cambiamenti demografici sopra enunciati, patologie età-correlate, come le varie forme di demenza e dunque anche il *Mild Cognitive Impairment* (MCI) rappresentano le emergenze del nuovo millennio.

I dati più recenti stimano che nel mondo ci siano ormai 50 milioni di persone con una forma di demenza, di cui circa 1,4 milioni sul territorio italiano. Tale fenomeno, destinato a raddoppiare ogni 20 anni, è stato definito dall'Organizzazione Mondiale

della Sanità “una priorità di sanità pubblica” (Ministero della Salute, 2022). Di conseguenza, urge la necessità di identificare fattori di rischio e di protezione per lo sviluppo di quadri di demenza, nonché interventi volti al mantenimento delle abilità cognitive e al rallentamento del declino cognitivo.

1.2 Invecchiamento cerebrale e cognitivo

Il sistema cognitivo rappresenta il prodotto del cervello che si caratterizza per una propria architettura e una propria modalità di funzionamento (Valenza, 2019).

Di conseguenza, quando si parla di “invecchiamento cerebrale” ci si riferisce a tutti i cambiamenti strutturali, neurochimici, metabolici e funzionali che si verificano nel cervello dell’individuo all’aumentare dell’età, osservabili mediante tecniche di neuro-imaging.

L’“invecchiamento cognitivo”, invece, si riferisce ad un generale declino correlato all’età delle funzioni cognitive come la velocità di elaborazione, l’attenzione, la percezione, la memoria di lavoro e il ricordo guidato e libero, oltre che a quei processi cognitivi associati al vocabolario e alla memoria semantica (Cabeza, 2008). Tali cambiamenti sono di competenza della neuropsicologia.

Negli ultimi anni, grazie all’avvento di tecniche di neuro-imaging sempre più raffinate, è stato possibile ridurre il gap tra invecchiamento cognitivo e neurale, osservando come i cambiamenti comportamentali legati all’età siano strettamente relati a cambiamenti nell’architettura cerebrale.

Dal punto di vista cerebrale, studi longitudinali di MRI (Magnetic Resonance Imaging) volumetrica hanno evidenziato un’atrofia cerebrale annua pari allo 0,12% per i giovani adulti e dello 0,35% dopo i 52 anni di età (Raz, 2005). Inoltre, il processo di decadimento del tessuto cerebrale colpisce in maniera diversa i quattro lobi cerebrali: il primo ad essere colpito è il lobo frontale, sede per eccellenza delle funzioni esecutive, ultima regione a terminare il processo di maturazione dal punto di vista dello sviluppo ontogenetico e la prima ad atrofizzarsi. La perdita di sostanza bianca segue un gradiente anteriore-posteriore, di conseguenza, l’atrofia è maggiormente visibile nelle aree anteriori (lobo frontale, parietale) e in misura minore in quelle posteriori (lobo occipitale, parietale).

Questi cambiamenti cerebrali si associano ad un declino delle abilità cognitive maggiormente relate alle aree anteriori cerebrali come la velocità di elaborazione ed il ragionamento. Infatti, Raz e collaboratori (2003) hanno evidenziato come il volume cerebrale frontale ed il numero di aree di iper-intensità sia associato al numero di errori di perseverazione nel Wisconsin Card Sorting Test e ad una peggior performance motoria nel test di Stroop (Raz, 2000).

Studi volumetrici longitudinali hanno evidenziato una riduzione significativa nel corso di vita di alcune strutture cerebrali tra cui il nucleo caudato, l'emisfero cerebellare, la PFC (Pre-frontal Cortex) laterale e l'ippocampo (Raz, 2005).

In particolare, l'ippocampo e la corteccia entorinale, in associazione con alcune aree frontali (mPFC e ACC), svolgono un ruolo chiave nella creazione e nel mantenimento della traccia mnemonica. In accordo con la Recollection Deficit Theory (Johnson, 1993) il normale processo di invecchiamento sembrerebbe colpire solo l'ippocampo, risparmiando la corteccia entorinale. Al contrario, in presenza di quadro di declino cognitivo, anche la corteccia entorinale mostrerebbe un'importante atrofia (Howard, 2006).

L'utilizzo di tecniche scintigrafiche come la PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) hanno evidenziato cambiamenti età correlati nella sintesi, produzione e ricaptazione dei diversi neurotrasmettitori cerebrali (Carlsson, 1987). In particolare, a livello ippocampale e frontale, si evidenzia una perdita sostanziale di glutammato. Inoltre, si assiste ad una riduzione dei livelli di tirosina, precursore della dopamina, un neurotrasmettitore coinvolto nella regolazione attentiva ma anche in numerosi processi cognitivi e motori. A tal proposito, individui con patologie legate ad un'alterazione dei livelli di dopamina, come il Morbo di Parkinson, molto spesso presentano anche deficit cognitivi non trascurabili (Pierruccini-Faria, 2016).

La perdita di recettori dopaminergici nel normale processo di invecchiamento è circa del 7-10% per decennio (Cabeza, 2008). Questo cambiamento cerebrale, come mostra lo studio di Erixon-Lindroth (2005) si associa ad una riduzione della prestazione in compiti di memoria episodica (richiamo di parole e figure, riconoscimento di volti), in prove di intelligenza fluida (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) ed in task che coinvolgono le funzioni esecutive (Fluenze verbali). Infine, i cambiamenti dopaminergici della via frontostriatale, coinvolta nell'inibizione dell'attività motoria,

correlano con la performance dei soggetti in compiti motori (Finger Tapping), oltre che in prove che valutano l'inibizione della risposta automatica (Test di Stroop).

Da un punto di vista metabolico, il processo di invecchiamento sembrerebbe portare ad una riduzione del flusso cerebrale sanguigno e del consumo di ossigeno in numerose aree cerebrali, in particolare nella corteccia frontale e nell'insula (Martin, 1991).

L'invecchiamento cognitivo rappresenta un fenomeno multidimensionale e multidirezionale poiché caratterizzato da diversi tipi di abilità che seguono traiettorie diverse.

Baltes (1987) distingue due principali componenti delle abilità intellettive:

- *Mechanism of cognition*: basate sul ragionamento, orientamento spaziale, velocità di elaborazione che declinano nell'invecchiamento.
- *Pragmatics of cognition*: come le abilità numeriche, verbali. Costituiscono il bagaglio di conoscenze che l'individuo ha maturato nel corso di vita, per cui esse non declinano con l'avanzare dell'età.

Le diverse funzioni cognitive, quindi, non declinano inesorabilmente, ma possiamo distinguere: (Hedden, 2004):

- *Life-Long Declines*: alcune funzioni cognitive come la velocità di processamento delle informazioni, la memoria di lavoro, la memoria episodica mostrano un declino continuo all'aumentare dell'età. Questo è comprensibile considerando il declino della sostanza bianca nella parte anteriore cerebrale. Inoltre, essendo la parte frontale deputata anche al controllo delle risorse attentive, in accordo con la *Resources Deficit Theory* (Craik, 1982), tali cambiamenti cerebrali spiegherebbero una peggior prestazione per gli anziani, rispetto ai giovani, in compiti attentivi molto richiestivi.
- *Late-life Decline*: attività automatizzate o compiti che richiedono un coinvolgimento della conoscenza mostrano un calo minimo o nullo fino ad età avanzata (dopo i 70 anni). La prestazione degli anziani in compiti che valutano il taccuino fonologico (Baddeley, 1974) e la memoria semantica appare conservata.
- *Life-long Stability*: la memoria autobiografica, processi emotivi (*Socioemotional Selectivity* – Carstensen, 1992) appaiono conservati. Inoltre, processi mnesici

automatici come la familiarità appaiono preservati; questo è in linea con il dato cerebrale poiché il processo di familiarità sarebbe legato alla corteccia entorinale, risparmiata nell'invecchiamento tipico.

Le numerose teorie presenti in letteratura hanno cercato di fornire una spiegazione al processo di invecchiamento cognitivo, identificando diverse potenziali cause.

Funzionamento sensoriale – *Sensory Deficit Theory* (Lindenberg, Baltes, 1994): secondo cui i deficit nei processi sensoriali (come deficit uditivi, deficit visivi etc) avrebbero un ruolo cruciale nel declino cognitivo età-relato. I risultati del Berlin Aging Study (1996) mostrano che la quasi totalità della varianza età-correlata è spiegabile dal diverso funzionamento sensoriale tra soggetti giovani ed anziani.

Velocità di elaborazione – *Speed Deficit Theory* (Salthouse, 1996): secondo questa teoria, i cambiamenti cognitivi osservabili nell'anziano deriverebbero da un rallentamento della velocità di elaborazione, con un conseguente peggioramento della performance. Questa teoria risulta in accordo con il deterioramento della sostanza bianca sopra-citata, in quanto l'atrofia cerebrale porterebbe ad una riduzione dello strato di guaina mielina che riveste gli assoni, portando ad un rallentamento della velocità di trasmissione del segnale neurale.

Inibizione – *Inhibition Deficit Theory* (Hasher e Zacks, 1988): secondo gli autori, il fallimento dei processi inibitori rappresenterebbe la chiave di volta per la comprensione dell'invecchiamento cognitivo. La riduzione dell'efficacia del processo di inibizione faciliterebbe l'accesso di informazioni non relate al compito nella memoria di lavoro, ostacolando la performance.

Risorse attentive – *Resources Deficit Theory* (Craik, 1983): tale teoria ipotizza una riduzione nella quantità di risorse attentive nell'anziano; di conseguenza, la performance in compiti attentivi richiestivi risulta essere peggiore negli anziani rispetto ai giovani adulti. Inoltre, questa idea sarebbe sostenuta anche dal pattern di compensazione HAROLD (Hemispheric Asymmetry reduction in older adults)(Cabeza, 2002): una minor attivazione nella PFC attivata normalmente dai giovani adulti sarebbe compensata da un reclutamento della regione PFC controlaterale negli anziani.

In conclusione, l'invecchiamento tipico e patologico possono essere considerati come estremi di un continuum; l'obiettivo di tali studi è di identificare quei cambiamenti

cerebrali e cognitivi che ci permettano di comprendere con maggior precisione possibile in quale punto del continuum ci troviamo.

1.3 Mild Cognitive Impairment

Il termine “*Mild Cognitive Impairment*” è stato coniato alla fine degli anni '80 dal gruppo della New York University per identificare individui che mostrano un funzionamento cognitivo non nella norma rispetto a quanto atteso per età e scolarità, ma al tempo stesso non abbastanza compromessi da soddisfare i criteri per una diagnosi di demenza.

Kral e collaboratori nel 1962, definirono l’etichetta diagnostica di “Dimenticanza senile benigna” con la finalità di differenziare le dimenticanze che non hanno un impatto sulla vita quotidiana (Benign Senescent Forgetfulness) da quelle associate ad uno stato di disorientamento nonché ad una perdita delle autonomie personali e strumentali.

Successivamente, nel corso degli anni, furono proposti altri termini per definire tale condizione clinica come “Declino cognitivo età correlato” “Decadimento cognitivo non demenza” (Levy, 1994) per arrivare all’attuale terminologia adottata.

Flicker et al. (1991) attuarono uno studio pionieristico confrontando 32 soggetti con decadimento cognitivo lieve (MCI) ed un gruppo di altrettanti soggetti abbinati per età ed istruzione. I soggetti con MCI mostravano prestazioni inferiori dei controlli in test neuropsicologici che valutavano memoria recente e remota, linguaggio, formazione dei concetti ed abilità prassico-costruttive. Inoltre, il follow-up, attuato a due anni di distanza, ha evidenziato un peggioramento dei soggetti con MCI nel 72% dei casi.

Questo studio pionieristico ha rappresentato il punto di partenza per la formazione di una nuova entità diagnostica, offrendo anche la possibilità di intervenire tempestivamente con l’obiettivo di rallentare il declino cognitivo e la possibile (ma non certa) evoluzione in una forma di demenza.

Il *Mild Cognitive Impairment* è una categoria nosografica che comprende un ampio spettro di disturbi cognitivi eterogenei. Tuttavia, il MCI differisce dalla demenza propriamente detta sia per il grado di compromissione cognitiva, sia per l’impatto di tale compromissione sulla vita quotidiana.

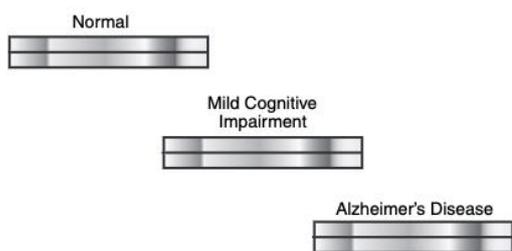


Figura 1: Cognitive continuum showing the overlap in the boundary between normal ageing and mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

Inizialmente Reisberg (1991) avevano descritto i pazienti con MCI mediante due test neuropsicologici: in particolare, tali pazienti avevano un punteggio di 3 al Global Deterioration Scale (esso restituisce un punteggio compreso tra 1 e 7, dove 1 indica l'assenza di declino cognitivo mentre 7 una demenza di grado severo) ed un punteggio compreso

tra 0 e 0.5 al Clinical Dementia Rating Scale (tale questionario restituisce un punteggio finale compreso tra 0 e 3, dove 0 è indicativo di un'assenza di demenza, mentre 3 di un declino cognitivo importante).

Di conseguenza, la performance cognitiva di questi pazienti non era sovrapponibile a quella di soggetti con demenza ma nemmeno a quella di individui totalmente sani.

Undici anni più tardi, Petersen e collaboratori (1999) della Mayo Clinic hanno definito i criteri per la diagnosi di MCI:

1. Disturbo soggettivo di memoria, confermato anche dal proprio familiare
2. Deficit di memoria rispetto ai parametri attesi per età e scolarità
3. Assenza di altri deficit cognitivi
4. Assenza di demenza
5. Normali abilità nelle attività quotidiane

Il costrutto del MCI è stato successivamente ridefinito in una *Consensus Conference tenutasi a Stoccolma* (2003) con l'obiettivo di rendere i criteri diagnostici il più possibile rappresentativi dell'eterogeneità di tale quadro cognitivo.

In tale situazione, il MCI è stato descritto come una condizione intermedia tra il "normal aging" e il "pathological aging".

I nuovi criteri diagnostici, alla base anche delle diagnosi di Minor e Major NeuroCognitive Disorder del DSM-5 (2015), riconosciuti ed usati anche dal National Institute on Aging- Alzheimer Association, sono:

1. Disturbo soggettivo del funzionamento cognitivo, confermato anche dal proprio familiare
2. Presenza di un oggettivo deficit in alcune funzioni cognitive, confermato da test neuropsicologici
3. Indipendenza preservata nelle abilità funzionali
4. Assenza di demenza

Inoltre, sono stati inseriti anche dei criteri di esclusione:

- Il deficit non deve manifestarsi solo in un contesto di delirium
- Il deficit non deve essere attribuibile ad altri disturbi mentali.

Mediante tale ridefinizione dei criteri diagnostici, è stato possibile superare uno dei limiti più rilevanti dei precedenti criteri diagnostici, ovvero la presenza di un disturbo di memoria. Di conseguenza, a seguito della Consensus Conference di Stoccolma, con la diagnosi di MCI si fa riferimento ad una fase di transizione i cui segni non sono visibili solo nel dominio della memoria, ma in diversi domini cognitivi: attenzione, funzioni esecutive, linguaggio, abilità prassico-costruttive.

Per integrare tale eterogeneità cognitiva, il concetto di MCI viene concepito come costruito quadripartito (Petersen e Morris, 2005):

- Con una selettiva compromissione mnesica la diagnosi effettuata è quella di MCI amnesico singolo dominio (a-MCI-sd)
- Compromissione mnesica associata ad una prestazione deficitaria in un altro dominio cognitivo porta all'etichetta diagnostica di MCI amnesico multi-dominio (a-MCI-md).

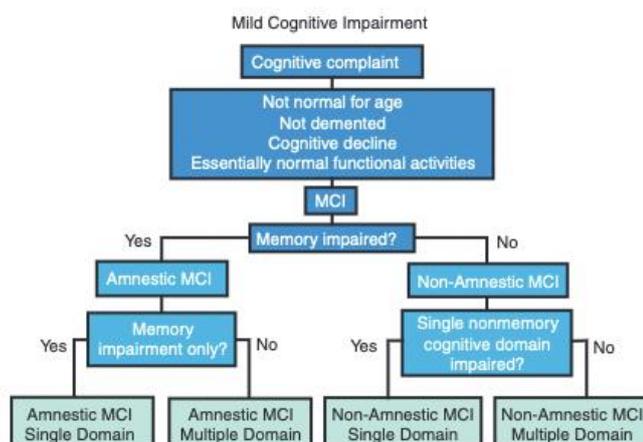


Figura 1.2: Flow chart of decision process for making diagnosis of subtypes of MCI

- Con una selettiva compromissione di un'abilità neurocognitiva che non sia la memoria, si parla di MCI non-amnesico singolo dominio (na-MCI-sd)
- Analogamente, la compromissione di due

domini cognitivi che non comprendono la memoria è definibile come MCI non-ammnesico multi-dominio.

La figura 1.2 mostra la quadripartizione appena enunciata, ad oggi il metodo usato ufficialmente per descrivere il fenomeno; tuttavia nel corso degli anni tale classificazione non è stata esente da critiche.

Epidemiologia

La categoria nosografica del *Mild Cognitive Impairment*, ad oggi, non risulta ancora sufficientemente omogenea e precisa nella sua definizione. L'evoluzione del costrutto che ha caratterizzato gli ultimi decenni è probabilmente destinata a continuare, motivo per cui gli studi volti ad indagare l'epidemiologia di tale categoria nosografica hanno risentito dell'instabilità teorica di tale costrutto.

Gli studi epidemiologici antecedenti alla Conferenza di Stoccolma hanno probabilmente sottostimato l'epidemiologia di tale condizione clinica, a causa della limitazione diagnostica e della presenza di deficit circoscritti al dominio della memoria (Criteri della Mayo Clinic di Peterson, 1999). Tuttavia, uno studio relativamente recente (Snellgrove, 2005) svolto su una popolazione molto ampia di anziani ha evidenziato che la fascia di popolazione che soddisfa i criteri per una diagnosi di MCI non è trascurabile, dato che la prevalenza di tale condizione clinica sarebbe addirittura superiore a quella della demenza nella fascia d'età compresa tra i 60 e 75 anni.

L'adozione dei criteri ampliati (2003) ha messo in luce una prevalenza del MCI pari al 18,9% nella popolazione con un'età superiore ai 65 anni, considerando Nazioni diverse quali America, Germania, Francia, India, Svizzera, Lussemburgo, Giappone ed Italia. Tale percentuale di prevalenza del quadro clinico è più del doppio rispetto a quella stimata per i quadri di MCI-a (7%) (Peterson, 2014).

Lo studio COSMIC (Cohort Studies of Memory in an International Consortium) del 2014 è una collaborazione internazionale recentemente istituita di studi epidemiologici sull'invecchiamento cognitivo. Tale progetto ha confrontato le prevalenze diverse dei quadri di MCI in diverse regioni ed etnie (Asia, America, Europa), data l'estrema eterogeneità di percentuali di incidenza tra paesi diversi (dal 3,2% degli Stati Uniti al 34,8% dell'Australia). I risultati hanno messo in luce una prevalenza del 4,5% nella fascia d'età 60-69 anni che aumenta fino al 5,8% nella fascia 70-80 e al 7,1% in quella di età compresa tra gli 80 e i 90 anni.

Inoltre, tale studio ha evidenziato un rapporto 2:1 per le sottocategorie non-amnestic e amnestic (rispettivamente 3,9% e 1,8%), un risultato opposto rispetto a quello ottenuto da Petersen e collaboratori (2009) pur considerando che quest'ultimo ha considerato solo ed esclusivamente una popolazione del Minnesota di età superiore ai 70 anni.

I diversi studi citati mostrano come la rilevazione di MCI possa essere influenzata da diverse determinanti etnoculturali che possono influenzare la percezione personale e sociale del funzionamento cognitivo individuale, nonché l'affidabilità della valutazione cognitiva obiettiva.

In uno studio recente (2020) è stata studiata la prevalenza di tale condizione clinica in gruppi di migranti abitanti in Europa. In particolare, applicando i criteri diagnostici più recenti, sono stati registrati circa 686.000 casi di MCI nell'Unione Europea allargata, con percentuali estremamente variegata: dal 1,1% in Romania al 54% nel Liechtenstein.

Tale studio sottolinea la necessità di approcci, modelli di cura, nonché di una testistica neuropsicologica, inclusivi e sensibili alla diversità per la popolazione sempre più eterogenea dal punto di vista culturale.

Sul territorio Italiano, secondo i dati OMS (2019), vi sono all'incirca 900 mila persone con MCI (circa l'1,6%) e circa un milione con demenza conclamata.

In conclusione, studi diversi sottolineano percentuali di prevalenza estremamente eterogenee. Questo è ascrivibile a diversi fattori quali: diversi criteri diagnostici utilizzati, tipologia di studio condotto, nonché all'età della popolazione e alle sue caratteristiche socio-culturali.

Eziologia

La complessità del MCI deriva anche dalla possibile eterogeneità dell'eziologia del quadro cognitivo stesso. Alla luce dei numerosi studi attuati, si ritiene che l'eziopatogenesi possa dipendere da molteplici fattori quali:

- **Sindrome degenerativa:** la condizione di MCI può configurarsi come un precursore di un successivo declino cognitivo (come demenza di Alzheimer, quella fronto-temporale o della demenza a corpi di Lewy)
- **Disturbo cerebro-vascolare o trauma cranico:** il quadro di MCI può manifestarsi anche come esito di un evento ictale, sia esso di tipo emorragico che ischemico o di un trauma cranico.

- Patologie psichiatriche: tra cui quadri depressivi, motivo per cui si rende indispensabile una corretta e puntuale diagnosi differenziale.
- Altre problematiche mediche: tra cui abuso di farmaci, infezione da HIV, Morbo di Parkinson, Malattia di Huntington e Malattia da prioni (rara patologia degenerative progressive ed incurabili).

L'eziologia del quadro emerso può essere maggiormente compresa mediante l'integrazione con informazioni anamnesiche ed esami obiettivi (FDG-PET, TAC, MRI) Nello studio presentato all'interno del capitolo 3, verranno prese in considerazione le diverse eziologie dei quadri di MCI dei partecipanti all'intervento di stimolazione cognitiva. Sebbene il campione non abbia un'elevata numerosità campionaria rappresenta un ottimo esempio di eterogeneità dei processi eziopatogenetici.

Evoluzione – Demenza come destino inevitabile del MCI?

La concettualizzazione iniziale del MCI vedeva tale condizione clinica come una fase transitoria tra il normale invecchiamento e l'invecchiamento patologico. Di conseguenza, la probabilità di sviluppare una forma di decadimento cognitivo conclamato era maggiore per soggetti con MCI rispetto alla popolazione di controllo.

La Mayo Clinic presso cui lavorava lo stesso Petersen, dopo aver definito i criteri originali per una diagnosi di *Mild Cognitive Impairment*, tentò di comprendere se la demenza rappresentasse l'esito clinico inevitabile di questa categoria di pazienti.

Lo studio del 2004 ha sottolineato come la demenza rappresentasse una condizione più probabile per i pazienti con MCI: nell'80% dei casi, sei anni dopo, i pazienti soddisfacevano i criteri per una forma di demenza conclamata, ma nel 20% dei casi vi era un ripristino del normale funzionamento cognitivo. In conclusione, i soggetti con MCI presentano un tasso di conversione verso la demenza di circa il 12% all'anno, rispetto all'1-2% della popolazione di controllo (Petersen, 2004).

Lo studio appena citato, tuttavia, presenta alcuni limiti, oltre al fatto che risulta essere ormai datato, tra cui:

- Utilizzo dei criteri diagnostici originali che fanno riferimento solo ed esclusivamente di difficoltà mnesiche, non contemplando difficoltà in altre abilità cognitive

- Considera principalmente come forma di demenza la Demenza di Alzheimer, sicuramente la più diffusa tra le varie forme di decadimento cognitivo, ma certamente non l'unica esistente.

Una metanalisi che ha incluso 19 studi longitudinali (Bruscoli, 2004) ha riscontrato un tasso di incidenza del 10%, seppur con differenze importanti tra i diversi studi presi in considerazione.

Un recente studio (Thaipisuttikul, 2022) che ha monitorato 250 pazienti con MCI in Thailandia ha evidenziato un tasso di conversione medio ad un anno pari allo 18,4%; in cui l'età, il genere femminile e la carenza di vitamina D rappresentavano fattori di rischio per l'evoluzione clinica in un quadro di demenza conclamato.

Il legame tra MCI e demenza appare evidente e confermato da numerosi studi, tuttavia l'evoluzione da lieve decadimento cognitivo a demenza non rappresenta una certezza.

Un ulteriore studio (Aerts, 2017) ha mostrato come la maggioranza di soggetti con una forma conclamata di demenza siano stati diagnosticati precedentemente come MCI, tuttavia non si può non sottolineare che quasi la metà dei soggetti con MCI abbia mostrato, anni dopo, una regressione al normale funzionamento cognitivo nel medesimo studio (46,8%).

L'evoluzione clinica in demenza e il tipo di demenza stessa dipende, inoltre, anche dal tipo di *Mild Cognitive Impairment* (Petersen, 2005).

A tal proposito, soggetti con a-MCI-sd hanno una probabilità maggiore di sviluppare la demenza di Alzheimer rispetto ai na-MCI-sd (48,7% vs 65,2%) (Fischer, 2007)

D'altra parte, soggetti con na-MCI-md, specialmente se le difficoltà riguardano le abilità visuo-spaziali e/o le funzioni esecutive, risultano essere più a rischio di sviluppare una demenza da Corpi di Lewy (Molano, 2010).

L'eterogeneità degli studi, dovuta inevitabilmente anche all'instabilità del costrutto teorico, ha portato numerosi studiosi a cercare di identificare i fattori di rischio per l'evoluzione di tale condizione clinica in demenza.

La maggior parte di questi fattori che favoriscono il passaggio dal MCI all'invecchiamento patologico sono al tempo stesso fattori di rischio per l'insorgenza di quadri di decadimento cognitivo. Tra questi troviamo ad esempio predisposizioni genetiche, difficoltà cardiovascolari, il tipo di alimentazione, il diabete, fumo (Phelps,

2015) apatia (Siervo, 2022); possibili precursori che vedremo più dettagliatamente nel prossimo capitolo.

Recentemente, sono stati proposti sofisticati algoritmi matematici che si propongono l'obiettivo di identificare il rischio di evoluzione in demenza di quadri di MCI diversi.

Un recentissimo modello matematico, ancora in fase di sperimentazione, utilizzerebbe diverse tipologie di informazione quali l'età del paziente, il rischio di sviluppare demenza, l'atrofia cerebrale (usando tecniche di neuro-imaging) e la prestazione in test di memoria per valutare il livello di rischio di evoluzione del quadro cognitivo del soggetto in una forma conclamata di demenza (Reas, 2023).

Un ulteriore algoritmo, invece, utilizza le informazioni derivanti dalla fMRI, le informazioni demografiche e l'assessment clinico con la finalità di determinare la conversione da MCI a demenza in un arco di 5 anni (Ghafoori, 2022).

Questi studi rappresentano un esempio lampante dell'importanza dell'integrazione tra discipline diverse, oltre a gettare le basi per la creazione di modelli computazionali sempre più raffinati per prevedere il rischio di sviluppare una forma di demenza.

1.4 Fattori di rischio e di protezione

L'antico dibattito natura-cultura, con l'avanzare dei secoli, è stato oramai superato rifiutando ogni estremismo ed accettando una posizione di integrazione tra i due estremi (Rutter, 2007). A lungo, infatti, gli studiosi si sono domandati su come si possa spiegare l'estrema eterogeneità di profili cognitivi visibili nella realtà clinica, infatti, a parità di predisposizioni genetiche, si evidenziano funzionamenti cognitivi estremamente differenti. L'epigenetica, infatti, è quella branca della genetica che studia come l'età, le esperienze ambientali, l'esposizione ad agenti chimici/fisici, la dieta influenzano l'espressione genetica pur non modificando la sequenza del DNA.

La *teoria dell'"impalcatura" (scaffolding) dell'invecchiamento e della cognizione* (Park e Reuter-Lorentz) si basa proprio sugli assunti dell'epigenetica, assumendo che l'eterogeneità del funzionamento cognitivo è mediato da cambiamenti neurali, funzionali e da meccanismi di compensazione.

In particolare, proprio in questa complessa relazione, si inseriscono i fattori di rischio e di protezione, i quali agendo sulla struttura cerebrale e funzionale cerebrale, aumentano

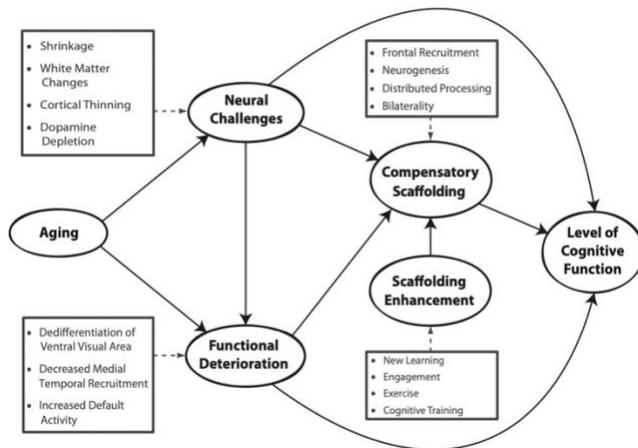


Figura 1.2: Modello di “scaffolding theory of aging and cognition (STAC)”.

o diminuiscono la probabilità di sviluppare una forma di declino cognitivo, come illustrato in figura 1.2. Il concetto di “scaffolding” o “impalcatura” rappresenta un processo che caratterizza le dinamiche neurali nel corso della vita, non solo nell’ultima fase dell’esistenza.

Predisposizioni genetiche

I geni coinvolti nell’eziopatogenesi delle varie forme di demenza svolgono un ruolo chiave anche nell’insorgere del MCI. Per più di 20 anni, il principale fattore genetico per la demenza di Alzheimer è stato il gene che codifica l’apoe proteina; associato sia all’invecchiamento patologico che a quello non patologico.

In particolare, l’allele di rischio epsilon 4 del gene APOE è associato alla deposizione della proteina amiloide, responsabile delle placche beta-amiloidi, un marker neurobiologico della demenza di Alzheimer. Il rischio di sviluppare una forma di declino cognitivo, essendo portatori di tale forma allelica, aumenta dal 20 fino al 90% (Corder, 1993).

La presenza dell’allele di rischio è associato intuibilmente ad un rischio maggiore di sviluppare un quadro di MCI, oltre che ad un declino rapido di decadimento cognitivo (Boyle, 2009). Negli ultimi anni, tuttavia, sono stati evidenziati oltre 20 geni collegati al rischio di sviluppare una demenza di Alzheimer (Lambert et al, 2013).

Un ulteriore gene è il SORL-1, precursore della proteina beta-amiloide che risulta essere associato ad un declino cognitivo più rapido della norma (Reynolds et al., 2013). Tuttavia, è indispensabile abbandonare un’epigenesi unidirezionale che spiega l’outcome cognitivo e comportamentale di un individuo solo mediante la componente genetica. Al contrario, è necessario considerare ulteriori fattori modulatori della relazione gene-ambiente.

Stile di vita

Fraasi come “*Mens sana in corpore sano*” echeggiano nel senso comune da centinaia di anni sollevando talvolta alcuni scetticismi; tuttavia la veridicit  di tale affermazione ha trovato, negli ultimi anni, anche un riscontro empirico.

Numerosi studi hanno evidenziato come la dieta mediterranea possa prevenire il rischio di sviluppare varie forme di declino cognitivo (Pettersson, 2016; Soni et al. 2013). Inoltre, un'alimentazione corretta e sana   associata ad un minor rischio di demenza, indipendentemente dalla predisposizione genetica (Lourida, 2019).

Diversi studi hanno rivendicato l'importanza dell'apporto di vitamine nell'alimentazione, mostrando come un'alimentazione ricca di vitamina B sia associata ad una miglior performance cognitiva (Moorthy, 2012), eccezion fatta per la vitamina B9 (i folati) i cui risultati sono attualmente contraddittori. Inoltre, una dieta ricca di composti fenolici (mirtilli, curcuma ed alimenti ricchi di Omega-3) per le loro propriet  antiossidanti ed anti-infiammatorie sembrano contrastare la formazione di placche beta-amiloidi. A tal proposito, un trattamento antiossidante su pazienti con demenza di Alzheimer ha portato ad un miglioramento del funzionamento cognitivo (Ramasamy, 2006; Cassidy et al. 2020).

Il fumo, fattore di rischio per numerose patologie come tumori (Chetrit, 2008; Klussman, 2006), patologie cardiovascolari ed infarti (Hankey, 1999), incrementa in maniera significativa il rischio di sviluppare una qualsiasi forma di demenza (Peters, 2008).

In particolare, gli effetti a medio e lungo termine dell'uso prolungato di nicotina sarebbero dose-dipendente: il rischio di demenza di Alzheimer e di demenza vascolare aumenta all'aumentare del numero di sigarette fumate giornalmente (Rusanen, 2011).

Infine, patologie mediche come quelle cardiovascolari e il diabete sembrano associate ad un maggior rischio di sviluppare una forma di demenza (Ninomiya, 2014; Newman, 2005).

Uno stile di vita sano include al suo interno, oltre ad una sana alimentazione, anche la pratica di attivit  fisica, i cui benefici sono ormai indubbi sia sul benessere fisico, ma anche su quello mentale (Nystoriak, 2018; Biddle, 2011).

Numerosi studi in letteratura hanno sottolineato come l'attivit  fisica possa influenzare positivamente il funzionamento cognitivo in soggetti con MCI e demenza (Corona, 2020).

Uno studio che ha coinvolto più di 170 pazienti con MCI, utilizzando questionari auto-compilati, ha mostrato come soggetti che riportavano di svolgere più attività fisica avevano un rischio inferiore di sviluppare demenza, rispetto a coloro che non praticavano alcuno sport (Grande, 2014). Tuttavia, un limite rilevante di tale studio è legato all'utilizzo di questionari auto-compilati, le cui risposte potrebbe essere soggette ad un bias di desiderabilità sociale. Inoltre, lo studio precedentemente citato sottolinea una correlazione tra l'attività fisica e il funzionamento cognitivo, ma non è possibile inferire quale sia la causa e quale la conseguenza di tale relazione, motivo per cui è necessario fare ricorso a studi randomizzati per ovviare a tali limitazioni.

Studi in cui i soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ad un gruppo di controllo piuttosto che ad un gruppo sperimentale (esposto ad attività fisica) hanno mostrato come sedute di ginnastica aerobica abbiano un impatto positivo sulle performance di memoria dopo sei mesi di training (Nagamatsu, 2012).

Baker et al. (2010) ha mostrato come un training di ginnastica aerobica porti ad un miglioramento cognitivo in un gruppo di pazienti MCI; tuttavia l'autore aveva riscontrato tale miglioramento solo ed esclusivamente per pazienti donne. Questo effetto genere-specifico potrebbe essere spiegato come conseguenza del fatto che le donne mostrino una maggior vulnerabilità degli uomini a sviluppare una forma di demenza beneficiando maggiormente dal training (Fratiglioni, 1997; Andersen, 1999) oppure potrebbe essere una conseguenza della ridotta numerosità campionaria (infatti, il campione era formato da soli 33 soggetti).

Lo stesso autore ha poi evidenziato su un campione di sole donne con MCI che la tipologia di attività fisica ha un impatto maggiore su abilità cognitive diverse: a tal proposito, l'esercizio aerobico incrementa le abilità verbali; mentre i training di resistenza impattano positivamente sulla memoria associativa e le funzioni esecutive.

Una review che ha incluso al suo interno 11 studi sull'efficacia dell'attività fisica, invece, non ha evidenziato un effetto dominio-specifico dell'attività fisica, quanto piuttosto un miglioramento per il funzionamento cognitivo globale (Song, 2018)

Questi training non porterebbero ad un beneficio solo in termini cognitivi, ma anche in termini di cambiamento cerebrale: infatti, i training di resistenza sembrano contrastare la perdita di volume cerebrale ippocampale (Baker, 2020). Una meta-analisi ha evidenziato come l'attività fisica porterebbe ad un incremento del fattore neurotrofico cerebrale,

coinvolto nella sopravvivenza neuronale e nella plasticità, oltre che a cambiamenti positivi sui livelli di colesterolo, testosterone ed insulina (Jensen et al. 2015)

L'Istituto superiore della Sanità in un recente Convegno Nazionale per la Prevenzione e Promozione della Salute ha messo in luce come la riduzione del 20% di sette fattori di rischio per varie forme di demenza (obesità, attività fisica, fumo, depressione, ipertensione, diabete e bassa scolarizzazione) porterebbe a circa 53 mila casi evitabili nonché ad un risparmio di 23 milioni di euro.

Tono dell'umore

La psicopatologia mostra delle caratteristiche età-correlate, motivo per cui forme depressive si manifestano in maniera qualitativamente diversa tra bambini, adulti ed anziani. Negli ultimi anni, i criteri per distinguere una forma di demenza dalla pseudo-demenza sono stati affinati sempre di più, data la reversibilità della seconda a discapito dell'irreversibilità della prima. Con il termine "*Pseudo-demenza*", coniato da Kiloh, ci si riferisce ad una forma di demenza temporanea, causata da un'importante alterazione del tono dell'umore (Kang, 2014). Di conseguenza, risulta fondamentale distinguere un quadro di MCI da iniziali difficoltà cognitive non inficianti la vita quotidiana ma dipendenti da un'alterazione del tono dell'umore. Infatti, nel secondo caso, il trattamento farmacologico porta ad un ripristino del normale funzionamento cognitivo.

Una tendenza comportamentale che contraddistingue queste due condizioni cliniche è l'approccio del paziente rispetto alla propria difficoltà: tendenzialmente, una persona con un MCI dovuto ad un'alterazione dell'umore tende ad esasperare le proprie difficoltà, mentre individui con un iniziale declino cognitivo adottano un approccio opposto in quanto tendono a minimizzare le proprie lacune cognitive.

Nel corso degli anni, sono stati individuati dei criteri per facilitare la diagnosi differenziale tra depressione e demenza, considerando anche la storia pregressa del paziente, le caratteristiche attuali e la sua prestazione nei diversi test neuropsicologici.

Recentemente, si è tentato di identificare differenze nel funzionamento neurocognitivo in soggetti con MCI con o senza depressione. Uno studio del 2016 (Dong et al.) ha confrontato la prestazione di 153 soggetti con MCI, divisi in due categorie: MCI/D+ (pazienti con MCI associato ad una forma di depressione) e MCI/D- (pazienti con MCI senza depressione).

I risultati hanno evidenziato che pazienti MCI/D+ mostrano deficit più severi nella memoria verbale e visiva, nelle funzioni esecutive e nell'attenzione. Infine, alterazioni del tono dell'umore come depressione, ansia ed apatia sembrano rappresentare un fattore di rischio per la conversione da MCI a demenza conclamata (Ma, 2020), in particolare i sintomi depressivi sembrano accelerare il declino cognitivo (Brendel, 2015)

In conclusione, per differenziare queste due condizioni cliniche, si necessita di un approccio integrato, considerando, oltre alle informazioni ottenute da tecniche di neuro-imaging, i risultati della testistica neuropsicologica e le osservazioni qualitative derivanti dal colloquio con il paziente e i suoi familiari.

Riserva cognitiva e cerebrale

Il Nun Study (1917) è stato uno studio pioneristico che ha coinvolto più di 600 suore di età compresa tra i 75 e i 107 anni, offrendo la possibilità di analizzare anche i loro cervelli post-mortem. Questo studio ha evidenziato l'assenza di una netta corrispondenza tra danno cerebrale e prestazione cognitiva: c'erano suore con evidenti segni di deterioramento cerebrale, ma che di fatto in vita non hanno manifestato alcun tipo di sintomo, avendo una prestazione cognitiva assolutamente nella norma.

Da qui, i ricercatori hanno ipotizzato che ci fossero dei meccanismi che aiutassero a compensare il danno che stava avvenendo nel cervello, facendo in modo che la persona riuscisse a mantenere una funzionalità adeguata il più a lungo possibile.

La riserva cognitiva rappresenta, metaforicamente, la "resilienza" del nostro cervello a cospetto di un danno cerebrale. E' possibile distinguere due forme di riserva:

- Riserva Cerebrale: può essere descritta come un processo passivo, dipendente dal volume cervello, dal numero di neuroni e dal collegamento tra essi. Essa è maggiormente determinata da fattori genetici ed ambientali, occorsi prima della nascita.
- Riserva Cognitiva: indica un processo attivo adottato dal cervello per contrastare un potenziale danno cerebrale, sfruttando strategie cognitive formatesi precedentemente. Essa è influenzata dal tipo di vita condotta dall'individuo: pazienti che hanno condotto una vita ricca di apprendimenti, esperienze avranno una riserva cognitiva più alta (Mapelli, 2015).

Soggetti con alta riserva cognitiva sarebbero in grado di fronteggiare meglio il declino cognitivo, ritardando la comparsa di sintomi. Di conseguenza, nel momento in cui raggiungono l'attenzione clinica, il deterioramento cognitivo si trova in uno stadio più avanzato. Al contrario, individui con bassa riserva cognitiva dispongono di minori strategie per fronteggiare l'iniziale declino cognitivo, per cui, i sintomi si manifestano precocemente. Allo stesso tempo, anche il beneficio che si può trarre dall'esposizione ad interventi di training cognitivo risulta essere mediato dalla riserva cognitiva: infatti, individui con bassa riserva cognitiva traggono maggiore beneficio da training cognitivi (Mondini, 2016). Concludendo, è necessario integrare sempre di più nella testistica neuropsicologica la valutazione della riserva cognitiva, ad esempio usando strumenti recenti ed innovativi come il CRIq (Mondini, 2012) oppure ricorrendo a batterie neuropsicologiche che correggono il punteggio grezzo per riserva cognitiva (come l'-ENB-3). Infine, è necessario considerare tale costrutto anche come mediatore dei possibili benefici derivanti da interventi di stimolazione cognitiva.

Meccanismi di compensazione

Il concetto di riserva è strettamente relato a quello di compensazione (Stern, 2013), termine con cui si intende il reclutamento di risorse neurali aggiuntive a fronte di compiti complessi (Borella, 2015). Infatti, come sottolinea il modello di Park e Reuter-Lorentz, i meccanismi di compensazione dipendono da attività attuabili nella vita quotidiana che impattano positivamente sul funzionamento cognitivo come il cimentarsi in nuovi apprendimenti, l'esercizio fisico, training cognitivi...

La relazione tra riserva cognitiva e meccanismi di compensazione diventa, quindi, immediata: tutte quelle attività che potenziano la riserva cognitiva incrementano, allo stesso tempo, anche i meccanismi di compensazione, consentendo di fronteggiare il normale invecchiamento cognitivo (ma anche di essere più resilienti di fronte all'insorgenza di un eventuale declino cognitivo). A tal proposito, anziani con prestazioni sovrapponibili a quelle dei giovani in compiti richiestivi mostrano un'attivazione di aree cerebrali diverse rispetto a quelle attivate dal giovane nel medesimo task.

Nel corso degli anni, sono stati realizzati diversi modelli con la finalità di descrivere tali meccanismi di compensazione, tra cui:

1. **PASA – *Posterior Anterior Shifting in Aging*** (Grady, 1994): in accordo con la Sensory Deficit Theory (Baltes, 1994), negli anziani il declino età-relato dell'attivazione occipitale sarebbe compensato attraverso un incremento dell'attività a livello della Corteccia Pre-Frontale (PFC). Di conseguenza, gli anziani compenserebbero il declino nell'elaborazione sensoriale, mediante un coinvolgimento aggiuntivo di risorse attentive mediate dalle aree frontali. Questo modello ha dimostrato una buona validità predittiva in compiti di percezione visiva, riconoscimento ma anche in compiti di rievocazione episodica (Cabeza, 2007). In particolare, gli incrementi di attivazione a livello frontale correlavano positivamente con le prestazioni e negativamente con le diminuzioni occipitali legati all'età.
2. **HAROLD- *Hemispheric Asymmetric Reduction in Aging*** (Cabeza, 2002): l'attivazione cerebrale di un giovane adulto risulta essere mediata dalla tipologia di informazione processata. Ad esempio, le informazioni di tipo verbale attivano principalmente l'emisfero sinistro, mentre le informazioni visuo-spaziali portano ad un coinvolgimento maggiore dell'emisfero destro. La lateralizzazione emisferica tipica dell'adulto decresce all'aumentare dell'età: negli anziani, infatti, si evidenziano pattern di attivazioni che coinvolgono entrambi gli emisferi, indipendentemente dalla natura dell'informazione processata. Tale modello è stato confermato in compiti di attenzione, memoria di lavoro e a lungo termine. In particolare, in compiti di rievocazione di materiale verbale, in soggetti anziani con elevate prestazioni, si osserva una riduzione nell'attivazione della PFC destra ed un incremento della stessa area controlaterale, oltre che un'attivazione delle aree dorso-laterali ed orbitofrontali. D'altra parte, invece, anziani con prestazioni inferiori mostravano un minor coinvolgimento delle aree frontali destre (Cabeza, 2011).
3. **CRUNCH- *Compensation-related utilization of neural circuits hypothesis*** (Reuter-Lorenz e Cappel, 2008): gli anziani mostrano delle sovra-attivazioni cerebrali per affrontare le richieste di uno specifico compito. Aumentando la difficoltà del compito (fino al livello più alto, definito crunch), nei giovani si osservano sovra-attivazioni di aree specifiche, gli anziani mostrano delle sotto-attivazioni, dovute al fatto che funzionano già al limite delle loro risorse neurali.

Tale modello possiede una buona validità predittiva in compiti di memoria di lavoro: incrementando la difficoltà del compito, si osserva una de-attivazione cerebrale per gli anziani, a fronte di una sovra-attivazione nei giovani. Le diverse attivazioni, inoltre, correlano con l'accuratezza della performance con un significativo vantaggio a favore dei giovani.

I vari modelli descritti non sono in contraddizione, bensì si integrano vicendevolmente. La sfida della ricerca sarà quella di comprendere sempre più in dettaglio le condizioni del compito che facilitano tali meccanismi di compensazione, il ruolo delle varie aree cerebrali nell'aiutare la funzione cognitiva e come questi meccanismi compensatori possono essere stimolati per migliorare la qualità della vita negli anziani (Grady, 2008).

1.5 Diagnosi differenziale

Al fine di formulare una corretta diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Lieve (DSM-5), è opportuno integrare diverse tipologie di strumenti durante l'assessment neuropsicologico: la prestazione ottenuta dal soggetto nei vari test che indagano il funzionamento cognitivo deve essere interpretata alla luce delle informazioni anamnestiche, di un eventuale colloquio con il familiare (che possa confermare o meno le difficoltà riportate dal paziente) e di questionari o informazioni qualitative ottenute dal colloquio valutanti anche il tono dell'umore del paziente, oltre che le capacità di svolgimento di attività di vita quotidiana. Attualmente, non sono state realizzate delle linee guida complete per la valutazione e la diagnosi di quadri di *Mild Cognitive Impairment*. Tuttavia, alcuni studi sottolineano l'importanza di indagare l'attenzione selettiva e sostenuta, la memoria episodica e quella semantica, oltre che la memoria di lavoro con l'obiettivo di ridurre il numero di falsi positivi (Summers, 2014). Inoltre, le prestazioni dei pazienti che non mostrano longitudinalmente un'evoluzione in una forma di demenza risultano migliori rispetto agli individui che svilupperanno poi un declino cognitivo conclamato (Prado et al. 2019).

Tramite l'integrazione dei vari strumenti, è importante differenziare quadri di *Mild Cognitive Impairment* da:

- Demenza: un fattore che ci permette di distinguere quadri di disturbi neurocognitivo lieve da quello maggiore è proprio la valutazione neuropsicologica. A tal proposito, Grundman e collaboratori (2004) hanno

evidenziato come pazienti con Alzheimer ottengano punteggi inferiori nel *Mini-Mental State Examination* rispetto a soggetti con MCI. Inoltre, a differenza delle forme conclamate di declino cognitivo in cui l'abilità di svolgere attività di vita quotidiana semplici e complesse è compromessa; tali abilità sono ampiamente preservate nei quadri di MCI. Di conseguenza, è fondamentale includere all'interno dell'assessment due questionari auto-somministrati, ovvero le *Activities of Daily Living* (ADL) e le *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) (Katz, 1983).

- Delirium: i quadri di MCI possono essere difficili da distinguere da quadri di delirium persistente. Di conseguenza, è necessario valutare attentamente il livello di attenzione e di arousal del paziente, oltre che la presenza di ulteriori sintomi necessari per la diagnosi di delirium (pensiero disorganizzato, livello di coscienza alterato, eventuale presenza di allucinazioni ed illusioni).
- Disturbo Depressivo Maggiore: come già precedentemente descritto, quadri di alterazione del funzionamento cognitivo e sintomi depressivi risultano essere così strettamente relati da rendere difficoltosa la comprensione di quale sia la potenziale causa e quale la conseguenza. Per discriminare quadri di MCI dai sintomi cognitivi legati a quadri depressivi, è necessario introdurre questionari volti alla valutazione del tono dell'umore tra cui: *Beck-Depression Inventory* (Beck, 1987) o questionari di screening psicopatologico come la *SCL-90-R* (Derogatis, 2004); queste informazioni devono essere integrate con le informazioni qualitative derivante dal colloquio con il paziente e dall'eventuale familiare, ma anche con le prestazioni ottenute ai test neuropsicologici. A tal proposito, deficit marcati nella memoria e nelle funzioni esecutive sono maggiormente attribuibili ad un iniziale declino cognitivo; a fronte di prestazioni aspecifiche e più variabili che risultano più associate a quadri depressivi.
- Disturbi Specifici dell'Apprendimento o altri Disturbi del Neurosviluppo: prestazioni non particolarmente brillanti o al di sotto dei range di normalità possono essere attribuiti a disturbi emersi in età evolutiva che hanno una serie di ripercussioni sulle abilità di letto-scrittura, mnesiche, attentive e di ragionamento (DSA, ADHD). Di conseguenza, è necessario indagare tramite il colloquio anamnestico con il paziente eventuali e precedenti difficoltà scolastiche.

1.6 Alterazioni neuro-biologiche del MCI

Il quadro neurobiologico del *Mild Cognitive Impairment* risulta complesso in quanto caratterizzato da placche amiloidi, degenerazioni neurofibrillari, associate ad infiammazioni, patologie vascolari, disfunzioni sinaptiche ed un alterato metabolismo (Stephan, 2012). Identificare quali tra questi numerosi cambiamenti biologici si verificano all'inizio della patologia e quali siano secondari al processo neuropatologico è fondamentale per la prevenzione mirata del quadro cognitivo.

L'utilizzo delle tecniche di neuroimaging supporta l'idea iniziale secondo cui il *Mild Cognitive Impairment* rappresenterebbe una fase transitoria tra l'invecchiamento tipico e quello patologico. L'evidenza dell'accumulo di placche amiloidi nell'MCI e nell'AD può essere analizzata mediante la tomografia a emissione di positrone (PET) che utilizza il ligando Pitts-burgh Compound-B.

Le alterazioni neuro-biologiche confermerebbero così la posizione intermedia del Disturbo Neurocognitivo Lieve: la presenza di placche amiloidi sarebbe inferiore alla quantità presente in individui con Alzheimer, ma comunque maggiore della quantità rilevante in individui con invecchiamento non patologico (Cabeza, 2011). Inoltre, la quantità di placche amiloidi rilevate risulta predittivo anche della possibile conversione in una forma di declino cognitivo: individui PIB-positivi hanno una probabilità significativamente maggiore di evolvere in un quadro di demenza conclamato.

Alla luce di tali considerazioni, l'utilizzo della PET consente di avere informazioni prognostiche difficilmente ottenibili mediante altre tecniche; tuttavia, l'elevato costo in termini economici ne ostacola l'utilizzo su larga scala (Zhang et al. 2014). Recentemente è stato scoperto che la beta-amiloide (A β 42) può essere rilevata, seppur in maniera più invasiva, anche attraverso l'analisi del liquido cerebrospinale (Ritchie, 2017).

Le indagini strutturali di pazienti con Disturbo Neurocognitivo Lieve mettono in risalto un'atrofia delle strutture del lobo temporale mediale, quali l'ippocampo e la corteccia entorinale; la quantità di atrofia nell'MCI risulterebbe intermedia tra l'invecchiamento sano e l'AD. Inoltre, è stata riscontrata un'atrofia significativa anche in cortecce posteromediali come il cingolo posteriore e il precuneo, oltre che nelle cortecce temporali laterali (Pihlajamaki et al. 2009).

I diversi tipi di *Mild Cognitive Impairment* presenterebbero delle differenze anche nei correlati neuropatologici: gli a-MCI presenterebbero una riduzione del volume della sostanza grigia nella corteccia cingolata prefrontale, temporale sinistra e posteriore bilaterale. Inoltre, è stata riscontrata una correlazione positiva tra il volume della materia grigia delle aree frontali sinistre e i punteggi ottenuti al Mini-Mental State Examination (Han, 2012).

All'interno della categoria dell'a-MCI, si possono distinguere due ulteriori sottotipi derivabili dai rispettivi correlati neuropatologici:

- Atrofia ippocampale: anormale degenerazione ippocampale che inficia la prestazione dei soggetti in compiti di memoria episodica.
- Aree di iperintensità della sostanza bianca: esse rappresentano delle zone di sofferenza su base ischemica associate a problematiche vascolari. Questi pazienti mostrano una prestazione di basso profilo non solo in compiti di memoria episodica, ma anche in compiti che indagano la memoria di lavoro verbale e spaziale, oltre che in compiti attentivi (Nordahl, 2005).

Uno studio (Csukly, 2016) che ha confrontato soggetti con aMCI e naMCI ha evidenziato una riduzione del volume dell'ippocampo e della corteccia entorinale nel primo gruppo di pazienti. Inoltre, lo spessore corticale della corteccia entorinale, del cingolo, del giro fusiforme erano significativamente diminuiti in soggetti con aMCI rispetto ai naMCI e ai soggetti sani; solo il volume del precuneo era diminuito in entrambi i gruppi di pazienti. Tali correlati anatomici trovano un riscontro anche nella performance dei pazienti ai test neuropsicologici: nei pazienti aMCI si osservano peggiori abilità mnesiche ed una performance di basso profilo in prove valutanti l'accesso al lessico mediante la via semantica (fluenza per categoria). Invece, pazienti naMCI mostrano una maggior difficoltà di accesso al lessico in prove di accesso al lessico tramite la via fonologica (fluenza per lettera). Infine, in entrambi i gruppi si registrano prestazioni inferiori ai range di normalità in prove di funzionamento esecutivo (TMT-B).

E' stato evidenziato, inoltre, un ipometabolismo a livello della corteccia retrospleniale, un punto di congiunzione tra le aree prefrontali e l'ippocampo, entrambi coinvolti nei processi mnesici (Nestor, 2003). Altre aree caratterizzate da un metabolismo al di sotto dei range di normalità in pazienti con MCI sono la corteccia cingolata posteriore (Riha, 2008), il precuneo (Bailly, 2015), oltre che della corteccia temporo-parietale (Kim S.H.,

2010). Infine, lo stretto legame tra declino cognitivo ed alterazione del tono dell'umore mostra precisi correlati cerebrali: pazienti con MCI e sintomi depressivi mostrano un metabolismo del glucosio inferiore nel giro frontale superiore destro ed in altre regioni cerebrali, rispetto a pazienti MCI senza sintomi depressivi. Indipendentemente dai sintomi depressivi, pazienti MCI mostravano una riduzione del metabolismo a livello del pre-cuneo (Brendel et al., 2015).

Capitolo 2

Stimolazione cognitiva in pazienti con MCI

2.1 Cenni sulla Plasticità Cerebrale

L'epigenesi unidirezionale predeterminata che attribuisce ai geni il ruolo esclusivo di determinare l'intero funzionamento cognitivo e comportamentale dell'individuo de-responsabilizza l'essere umano, rendendolo un osservatore passivo dell'espressione genetica.

Tale prospettiva, dimostratasi estremamente erronea, è stata abbandonata a favore di un'epigenesi bidirezionale che sottolinea una stretta interdipendenza tra individuo ed ambiente. Ad oggi, sappiamo che disponiamo di un organo plastico, il cervello, in grado di modificarsi in base alle nostre esperienze e allo stile di vita: questo ci rende promotori e responsabili del nostro funzionamento cognitivo.

Le parole di Rita Levi Montalcini racchiudono le conclusioni di quasi un secolo di studi sulla plasticità cerebrale:

“Credo che il mio cervello, sostanzialmente, sia lo stesso di quando ero vent'enne. Il mio modo di esercitare il pensiero non è cambiato negli anni. E non dipende certo da una mia particolarità, ma da quell'organo magnifico che è il cervello. Se lo coltivi funziona, se lo lascia andare e lo metti in pensione si indebolisce. La sua plasticità è formidabile. Per questo bisogna continuare a pensare” (2011).

Con il termine “plasticità cerebrale” facciamo riferimento ai cambiamenti dell'organizzazione nervosa che si associano ai diversi tipi di cambiamenti comportamentali, sia di lunga che di breve durata. Essi comprendono i processi di maturazione, adattamento al cambiamento ambientale, apprendimento specifico e non, oltre che i meccanismi di compensazione conseguenti a diversi fattori, tra cui l'invecchiamento o una lesione cerebrale (Denes, 2016). Le prime speculazioni circa la plasticità cerebrale si devono a William James (1890) che sosteneva l'esistenza, nel tessuto nervoso, di strutture in grado di essere modificate a seguito di stimolazione ripetute. Inoltre, lo stesso autore considerava fenomeni di plasticità anche la formazione di nuove connessioni, mediate dalla “fusione” di componenti neurali, a seguito di specifici apprendimenti. Solo quattro anni più tardi, Giulio Bizzozero, in occasione di un Congresso Medico Internazionale, rivendicava l'assenza di alcun tipo di attività

rigenerativa a livello cerebrale (1894). La complessa storia della neuro-plasticità è stata arricchita, nel corso dei secoli, dai contributi di importanti fisiologi e neurologi: tra questi emerge il nome Ramon y Cayal (1892), accanito sostenitore della natura dinamica dell'architettura neurale, le cui argomentazioni furono riprese successivamente dallo stesso Hebb (1949).

La plasticità neurale del Sistema Nervoso Centrale può essere suddivisa in due principali forme: la plasticità strutturale e quella funzionale.

Plasticità Strutturale

La plasticità strutturale si riferisce all'insieme di variazioni morfologiche dovute all'apprendimento ed al declino di abilità cognitive e motorie (Denes, 2016).

A tal proposito, in letteratura, sono stati ampiamente descritti fenomeni di gemmazione (sprouting) e di modificazione del numero di sinapsi dovuti ad apprendimenti come training motori (Boele, 2013), all'attività di suonare uno strumento (Pantev, 2006) o in seguito a lesioni a carico del sistema nervoso centrale o periferico (Deller, 2006; McLachlan, 1993). Altri meccanismi coinvolti nella plasticità strutturale sono le variazioni della sostanza grigia e bianca, oltre che i fenomeni di neurogenesi.

L'introduzione delle recenti tecniche di neuro-imaging ha permesso di evidenziare alterazioni della sostanza grigia in seguito a specifici apprendimenti e/o esperienze di vita. Oltre al celebre ma oramai ridondante studio sui tassisti Londinesi (Maguire, 2006), sono innumerevoli le prove empiriche che hanno dimostrato come le attività di vita quotidiana influenzino e modifichino la struttura cerebrale. Tra queste, troviamo lo studio di Gaser e Schlaug (2003), i quali hanno evidenziato una differenza significativa nel volume della sostanza grigia delle aree motorie ed uditive tra pianisti dilettanti ed esperti.

Cambiamenti nella sostanza bianca sono visibili non solo durante lo sviluppo evolutivo, ma anche in età adulta: Schlaug (2009) ha dimostrato come un training musicale sia relato ad uno sviluppo significativo e maggiore rispetto ai controlli delle parti centrali del corpo calloso. Gli studi citati sottolineano come la plasticità cerebrale, in accordo con le parole di Rita Levi Montalcini, sia un fenomeno *activity-dependent*.

Infine, l'ultimo meccanismo che contribuisce alla plasticità strutturale è rappresentato dalla neurogenesi. Nel corso dei secoli, l'idea secondo cui la crescita di nuovi neuroni

fosse un fenomeno circoscritto al periodo immediatamente successivo alla nascita è stata sostenuta da numerosi ricercatori, tra cui lo stesso Ramon y Cayal (1892).

Le osservazioni di Altman (1962) hanno smentito in maniera permanente tale pensiero: infatti, seppur la neurogenesi risulti attiva soprattutto nel periodo post-natale, essa permane per tutta la durata della vita anche se in maniera più circoscritta. In particolare, tale processo sembrerebbe essere limitato, in età adulta, al Giro Dentato (Ippocampo) ed alla Zona Subventricolare dei ventricoli laterali. I processi di neurogenesi vedrebbero come protagoniste le cellule staminali, le quali sono in grado di produrre altre cellule sia durante i processi di apprendimento che in seguito a danni cerebrali (Denes, 2016).

Plasticità funzionale

La plasticità funzionale fa riferimento alla capacità del tessuto nervoso di modificare la sua architettura funzionale (Denes, 2016).

Le quotidiane esperienze di vita influenzano il remapping dello spazio corticale: a tal proposito, Iriki e collaboratori (1996) avevano evidenziato che primati addestrati a recuperare il cibo mediante un lungo manico, presentano un allargamento *temporaneo* dei campi recettivi corrispondenti allo spazio peripersonale (come se il manico fosse divenuto parte dell'immagine del braccio).

Inoltre, è possibile osservare fenomeni sorprendenti di plasticità funzionale a seguito di danni cerebrali. E' noto, infatti, che il linguaggio sia una funzione cognitiva mediata dall'emisfero sinistro; Danelli e colleghi (2012) hanno riportato un caso di emisferectomia cerebrale completa (rimozione totale dell'emisfero sinistro) attuata in un paziente alla tenera età di due anni, il quale ha sviluppato comunque un linguaggio nella norma, seppur caratterizzato da un deficit selettivo di competenza lessicale.

La plasticità funzionale e strutturale sono state considerate per anni come processi distinti, a tratti indipendenti; più recentemente, invece, è stato ipotizzato un rapporto di co-occorrenza tra le due plasticità, confermato anche dall'integrazione tra le diverse tecniche di neuroimaging. Paillard (1976), infatti, parla di una "plasticità adattiva" intesa come una capacità del cervello di modificare la propria architettura strutturale e funzionale con conseguenti ripercussioni sul repertorio comportamentale dell'individuo.

In conclusione, la plasticità cerebrale rappresenta il presupposto teorico alla base degli interventi di stimolazione cognitiva, volti al mantenimento e/o miglioramento del

funzionamento cognitivo degli individui. Inoltre, tale tipologia di trattamento si colloca all'interno della corrente di pensiero “*Use it or lose it*” (Hertzog, 1999), secondo cui il mantenimento dell'impegno intellettuale attraverso la partecipazione alle attività di vita quotidiana protegga gli individui dal declino cognitivo.

2.2 Trattamenti per il MCI

Trattamento Farmacologico

Ad oggi, sebbene la ricerca scientifica sia costantemente in azione su questo fronte, non si è ancora riusciti ad identificare un farmaco efficace per contrastare il declino cognitivo. Recentemente, infatti, un farmaco, basato su un anticorpo monoclonale, apparentemente promettente non ha superato il terzo trial di sperimentazione poiché non è stata registrata una differenza significativa tra il gruppo di pazienti con AD e i soggetti di controllo (Siemers et al., 2016). A maggior ragione, la sperimentazione farmacologica per il MCI risulta ancora agli arbori, data la recente introduzione di tale condizione clinica.

Secondo la medicina evidence-based data l'estrema eterogeneità che caratterizza tale etichetta diagnostica, è ancora inappropriato proporre un trattamento farmacologico specifico (Allain, 2007).

Tuttavia, considerando l'incidenza di tale quadro cognitivo e la possibile reversibilità di esso, risulta cruciale identificare, il più tempestivamente possibile, trattamenti che possano contrastare la possibile evoluzione in un quadro di demenza conclamato.

Tra i trattamenti farmacologici utilizzanti nel MCI, troviamo:

- *Psicostimolanti*: si tratta di una categoria di psicofarmaci, utilizzati per stimolare le funzioni cognitive dei soggetti con iniziale decadimento cognitivo. Tra questi troviamo il piracetam: l'utilizzo di questo farmaco ha mostrato un incremento dell'efficienza cognitiva dopo poche settimane. Tuttavia, il miglioramento era maggiore in individui con sintomi depressivi in comorbilità; di conseguenza, è difficile comprendere se l'effetto positivo del farmaco sia ascrivibile ad un effettivo incremento delle performance cognitive o ad una riduzione dei sintomi depressi (che interferiscono con la prestazione in prove cognitive) (Tariska, 2000). I risultati appaiono più promettenti per la citicolina, un prodotto farmaceutico derivante dalla combinazione di due molecole naturali (citidina e colina) che ha

mostrato effetti neuroprotettivi positivi, oltre ad una buona tolleranza da parte dei pazienti stessi (Bermejo, 2023).

- *Inibitori delle colinesterasi*: anche in questo caso, i risultati ottenuti dai diversi trial sperimentali non appaiono determinanti. Uno studio (Doody et al, 2010) ha dimostrato che l'utilizzo del Donepezil (assunto una volta al giorno per 6 settimane) porta ad una lieve ma significativa riduzione dei punteggi ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale), ma nessun miglioramento nelle misure oggettive del profilo cognitivo. Tali risultati sono stati confermati anche in ulteriori studi randomizzati (Allain, 2007).
- *Trattamenti anti-ossidanti*: una tra le ipotesi più accreditate è quella che sostiene una relazione tra stress ossidativo (squilibrio tra produzione ed eliminazione di radicali liberi) ed Alzheimer. A tal proposito, uno studio tedesco ha evidenziato livelli ematici inferiori in pazienti con AD di alcuni anti-ossidanti tra cui la Vitamina C, Vitamina E ed il beta-carotene (Von Arnin, 2012); risultati confermati recentemente anche in soggetti con MCI (Nantachai, 2022). Tuttavia, numerosi studi hanno evidenziato la scarsa e spesso non significativa efficacia dei trattamenti anti-ossidanti nella demenza di Alzheimer e di conseguenza anche nel MCI (Mecocci, 2012; Polidori, 2014).

In conclusione, ad oggi non esistono linee guida specifiche per il trattamento farmacologico del MCI. Alla luce di tali dati, si sottolinea l'importanza della prevenzione di quei potenziali fattori di rischio per l'insorgere di quadri di declino cognitivo.

Oltre agli interventi preventivi, all'interno di enti ed istituzioni, si sta assistendo sempre di più ad una maggior sensibilità e diffusione di trattamenti non farmacologici per le demenze ma anche per le iniziali forme di declino cognitivo.

Stimolazione cognitiva

Data l'assenza di interventi medici o farmacologici per il MCI, il trattamento elettivo si focalizza su interventi alternativi tra cui la stimolazione cognitiva, oltre che la promozione di cambiamenti dello stile di vita (nutrizione, esercizio fisico) per mitigare o rallentare la progressione della patologia.

Prima di descrivere i benefici dell'intervento di stimolazione cognitiva in pazienti con MCI, è necessario esplicitare la distinzione tra Riabilitazione Cognitiva e Stimolazione

Cognitiva. Seppur in entrambi i casi, la modalità di svolgimento sia simile in quanto si tratta di esercizi mirati volti al potenziamento del funzionamento cognitivo, le finalità appaiono differenti. La riabilitazione cognitiva, rivolta ad individui con deficit cognitivi e comportamentali, si pone l'obiettivo di ottenere il massimo grado di autonomia e di funzionamento da parte dell'individuo, migliorando, di conseguenza, la qualità di vita del paziente e della sua cerchia sociale.

Invece, la stimolazione cognitiva è rivolta ad individui con patologie neurodegenerative con l'obiettivo di rallentare il più possibile il declino cognitivo ed il conseguente impatto sul funzionamento quotidiano (Iannizzi, 2015).

Tale intervento affonda i suoi presupposti nel fenomeno della plasticità cerebrale: in particolare, come suggerisce la STAC (Park e Reuter-Lorentz), l'allenamento cognitivo può attivare processi neurali compensatori o "impalcature" per fornire un supporto alle reti primarie o a nuove reti, nel caso di acquisizione di nuove competenze. Inoltre, il training consentirebbe di attivare riserve cognitive pre-esistenti (Stern, 2013) o sollecitare il reclutamento emisferico di altre regioni cerebrali per rispondere alle richieste del compito (HAROLD e PASA pattern).

L'intervento di stimolazione cognitiva ha ottenuto nel corso del tempo numerose evidenze di efficacia, tanto da essere definito come "*Best Practice*" nelle Linee Guida per i pazienti affetti da demenza (Cartabellotta, 2018).

«Le persone con demenza lieve/moderata di tutti i tipi devono avere l'opportunità di partecipare a gruppi di stimolazione cognitiva strutturata svolti da operatori con formazione adeguata e supervisione [...] indipendentemente da qualsiasi tipo di trattamento farmacologico».

Gli interventi di stimolazione cognitiva, tendenzialmente svolti all'interno di piccoli gruppi, si prefiggono i seguenti obiettivi (Casadei et al., 2017):

- Rafforzare e mantenere le abilità cognitive presenti tra cui attenzione, memoria, linguaggio, ragionamento, abilità prassico-costruttive, mediante la presentazione di esercizi specifici e mirati.
- Mantenere e migliorare il funzionamento quotidiano del paziente.
- Offrire uno spazio professionale in cui poter esprimere i propri timori e le emozioni negative circa le proprie difficoltà cognitive.

- Migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei familiari mediante incontri psicoeducativi per i caregivers, volti alla comprensione della difficoltà del familiare e all'apprendimento di strategie da utilizzare nella vita quotidiana.

Inoltre, gli interventi di stimolazione cognitiva non possono focalizzarsi solo sulla difficoltà dei pazienti ma devono essere il più possibile individualizzati e tenere conto della persona in maniera globale. A tal proposito, Kitwood nel libro *“Riconsiderare la demenza”* (2015), utilizza un'equazione per descrivere la persona con un declino cognitivo:

$$\mathbf{D = P + B + H + NI + SP}$$

dove D indica la demenza (o nel nostro caso l'iniziale declino cognitivo) che rappresenta il risultato di una complessa sommatoria: la personalità (P), la biografia (B), la salute fisica (H), il danno neurologico (NI) e la psicologia sociale (PS).

Di conseguenza, la persona che partecipa all'intervento rappresenta il frutto di una combinazione di fattori che non possono essere tralasciati poiché spiegano i pattern cognitivi e comportamentali dell'individuo che abbiamo di fronte.

La stimolazione cognitiva si basa su due principi fondamentali (Iannizzi, 2016):

- *Ripetizione*: somministrazione ripetuta della stessa tipologia di esercizio
- *Gradualità*: la scelta dei compiti presentati deve dipendere dalle capacità attuali del paziente, modulando di volta in volta la difficoltà. Questo aspetto risulta più complesso da implementare all'interno di un piccolo gruppo, di conseguenza, si rende necessario attuare una corretta scelta dei partecipanti del gruppo, identificando individui con simili difficoltà, al fine di evitare possibili sentimenti di frustrazione dovuti al confronto con gli altri partecipanti.

Inoltre, all'interno delle varie sedute, i conduttori si servono di ulteriori specifiche metodiche cognitive con l'obiettivo di regolare l'esercizio in base alle necessità emerse da parte del gruppo. Tra queste tecniche, utilizzate ampiamente nell'interno di stimolazione cognitiva descritto nel terzo capitolo, troviamo (*ibidem*):

- *Vanishing cue*: riduzione dei suggerimenti, mano a mano che un'informazione viene appresa.
- *Spaced Retrieval*: rievocazione delle informazioni dopo un intervallo di tempo via via sempre più lungo.

- *Errorless learning*: passaggio all'esercizio successivo solo quando la prestazione presenta una riduzione o una completa assenza di errori commessi.

Inoltre, è fondamentale che i pazienti siano continuamente motivati a cimentarsi nelle varie attività, tramite incoraggiamenti e continui feedback.

Negli ultimi vent'anni, si sta assistendo in letteratura ad un incremento degli studi sperimentali che dimostrano l'efficacia dell'intervento di stimolazione cognitiva non solo nelle demenze conclamate, ma anche nei quadri di iniziale declino cognitivo.

Una delle prime metanalisi sull'argomento (Faucounau, 2010) ha considerato numerosi interventi di stimolazione cognitiva in soggetti con MCI, evidenziando risultati significativi sia quando essa viene attuata tramite i metodi tradizionali (esercizi cartamata, prove orali, giochi finalizzati al potenziamento di specifiche funzioni cognitive) sia quando attuati tramite l'utilizzo del computer.

Un intervento di stimolazione cognitiva rivolto a pazienti aMCI della durata di 6 mesi, basato sul potenziamento di strategie di memoria ed abilità meta-cognitive, ha mostrato un miglioramento significativo nel gruppo di pazienti rispetto ai controlli, con un effetto di mantenimento protratto nel tempo (Moro, 2012).

Inoltre, gli effetti positivi legati all'intervento non sarebbero circoscritti al solo funzionamento cognitivo ma impatterebbero in maniera significativa anche sull'ansia, sulla depressione e sulla salute in generale (Carcelén-Fraile, 2022). L'impatto positivo sul benessere generale della persona potrebbe rappresentare la conseguenza della soggettiva percezione di miglioramento dell'efficacia cognitiva, ma potrebbe anche derivare dalla condivisione della propria difficoltà all'interno del contesto di gruppo o ancora da una combinazione di questi due fattori.

Un recente progetto condotto dall'Ospedale di Foggia, presentato in occasione del Quindicesimo Congresso di Neuro-epidemiologia (2018), ha mostrato l'efficacia di un intervento integrato su un campione di 56 pazienti con a-MCI. Il protocollo sperimentale prevedeva la presentazione di esercizi volti al potenziamento delle abilità mnestiche, della working memory in associazione ad un intervento psicoeducativo per i familiari dei pazienti. I risultati hanno mostrato un miglioramento significativo nei test neuropsicologici volti ad indagare la memoria, oltre che del tono dell'umore dei pazienti (Leone et al. 2018). Questo protocollo è stato utilizzato come base per l'intervento di

stimolazione cognitiva descritto nel capitolo successivo; gli esercizi proposti sono stati riadattati in base all'eterogeneità del campione sperimentale, composto sia da aMCI che naMCI.

Sebbene i benefici della stimolazione cognitiva siano già stati ampiamente dimostrati, è necessario comprendere quali siano le caratteristiche dell'intervento che portano a maggiori benefici.

A tal proposito, una recente metanalisi (Scherman, 2017) ha tentato di trovare una risposta a questi interrogativi. Un primo interrogativo emerso riguardava il tipo di intervento di stimolazione cognitiva, tale ricerca ha sottolineato l'effetto positivo e significativo di training multi-dominio volti al potenziamento delle diverse funzioni cognitive piuttosto che training deputati al miglioramento di un solo dominio cognitivo. Inoltre, un fattore cruciale risulta essere la multi-dimensionalità dell'intervento, il quale deve prevedere la promozione di abitudini positive nella vita quotidiana (attività stimolanti, attività fisica, dieta adeguata), un dato che non ci sorprende essendo a conoscenza dell'effetto di protezione di tali attività. Invece, la tipologia di MCI e le caratteristiche concrete (numero di ore, modalità di svolgimento) del training non appaiono significativi moderatori dell'efficacia del trattamento cognitivo. Infatti, nei training cognitivi non è stata evidenziata una relazione *dose-risposta*: per cui all'aumentare del numero di ore di training, non vi è un incremento dell'efficacia del training in termini di cambiamenti cognitivi.

Con l'obiettivo di ridurre il gap tra cambiamenti cerebrali e cognitivi, è necessario comprendere se il miglioramento cognitivo a seguito dell'intervento di stimolazione cognitiva si associ anche ad un cambiamento cerebrale.

Uno studio-pilota (Kobe et al., 2016) ha dimostrato, seppur su un campione di ridotta numerosità, che l'assunzione dell'omega-3 associata ad intervento di stimolazione cognitiva e all'esercizio aerobico porta ad una riduzione dell'atrofia cerebrale della corteccia cingolata, oltre che di quella frontale, temporale e parietale in soggetti con MCI. Gli stessi risultati sono stati confermati, seppur non totalmente, da un report scientifico (2017) su un ampio campione di soggetti MCI: un training fisico e cognitivo protratto nel tempo porterebbe ad un incremento del flusso sanguigno cerebrale nell'ippocampo e nelle aree ippocampali; tuttavia tale studio non ha evidenziato alcun cambiamento sulla sostanza grigia cerebrale.

Questi studi sottolineano l'importanza di interventi multi-componenziali, in accordo con la metanalisi precedentemente citata (Scherman, 2017) che integrano il training di stimolazione cognitiva all'interno di un intervento globale per la persona, coerentemente con l'approccio globale all'individuo di Kitwood.

Il solo allenamento cognitivo ha comunque portato ad un significativo incremento del metabolismo cerebrale in soggetti con aMCI nelle aree coinvolte nella memoria di lavoro, processi attentivi e funzioni esecutive (Ciarmiello, 2015). Altri studi hanno evidenziato come l'intervento di stimolazione cognitiva porti ad un incremento di attivazione di svariate aree cerebrali, tra cui l'ippocampo (Rosen, 2011), il lobo parietale inferiore (Belleville, 2011), le aree fronto-parietali (Hampstead, 2011) e quelle occipo-temporali (Onur, 2016).

In conclusione, le evidenze empiriche esposte confermerebbero l'impatto positivo dell'intervento di stimolazione cognitiva sia sul funzionamento cognitivo, ma anche sullo stato di salute generale dei soggetti. Inoltre, i cambiamenti cognitivi risultano associati a corrispettivi cambiamenti nei correlati cerebrali, come si evince dalle numerose evidenze empiriche sopra riportate.

Capitolo 3

Una proposta di intervento di stimolazione cognitiva per pazienti MCI

3.1 Introduzione ed obiettivi

Il presente progetto di ricerca nasce dalla volontà di portare un'ulteriore conferma dell'efficacia degli interventi di stimolazione cognitiva in soggetti con *Mild Cognitive Impairment* nel contesto italiano. In particolare, gli obiettivi del presente studio sono:

- Proporre un intervento di stimolazione cognitiva multidimensionale, volto al potenziamento del funzionamento cognitivo
- Misurare gli effetti della terapia di stimolazione cognitiva in termini di efficacia cognitiva mediante l'utilizzo della testistica neuropsicologica
- Misurare i potenziali cambiamenti sulla salute generale dei pazienti, nonché dell'auto-percezione delle proprie abilità cognitive.

In accordo con gli studi presentati precedentemente, si attendono risultati positivi nelle abilità cognitive, misurate tramite la valutazione neuropsicologica. In particolare, dato che il training presentato si focalizza soprattutto sulle abilità mnesiche, ci si aspetta soprattutto un miglioramento in tali abilità.

A differenza degli interventi di stimolazione cognitiva per le forme di demenza conclamata dove ormai da anni vigono interventi standardizzati come la Cognitive Stimulation Therapy (Spector, 2006), allo stato attuale, non sono presenti protocolli standardizzati per la stimolazione cognitiva in pazienti con MCI.

Di conseguenza, l'intervento proposto si pone l'obiettivo di rappresentare un contributo per la realizzazione di un intervento di stimolazione cognitiva standardizzato ed empiricamente efficace per questa categoria di pazienti. Inoltre, la volontà alla base del presente progetto è di dimostrare l'efficacia dell'intervento di stimolazione cognitiva sia sul funzionamento cognitivo ma anche sull'auto-percezione delle proprie abilità.

Il progetto di ricerca è stato realizzato integrando diversi contributi presenti in letteratura: il protocollo di base è stato quello proposto dall'Ospedale di Foggia (2018), seppur alcuni incontri siano stati riadattati al campione clinico di pazienti.

Inoltre, riprendendo alcuni degli assunti di base della CST di Spector (2006), l'intervento si è basato su alcuni principi:

- Centralità della persona (Kitwood): il focus del trattamento non è sulle fragilità del soggetto, ma sulla persona. Ogni persona è unica ed è il risultato di esperienze di vita che hanno modellato la sua personalità e i suoi atteggiamenti. Quello che può essere desiderabile e divertente per una persona, può non esserlo per un'altra.
- Rispetto: i partecipanti all'intervento non devono sentirsi in alcun modo sminuiti o esposti a situazioni difficili. Le diversità del gruppo non solo devono essere rispettate, ma valorizzate.
- Coinvolgimento: le attività devono essere selezionate con l'obiettivo di coinvolgere il gruppo, incoraggiandoli a portare il proprio contributo. Bisogna ricordarsi che il gruppo appartiene ai suoi membri, non agli operatori che conducono il gruppo stesso.
- Inclusione: è necessario assicurarsi che tutti i partecipanti siano inclusi all'interno del gruppo. Di conseguenza, bisogna evitare qualsiasi tipo di situazione che possa interferire con la partecipazione attiva alle attività (identificare una soluzione per eventuali problemi di vista e di udito dei partecipanti).
- Divertimento: i conduttori devono cercare di ricreare il più possibile un'atmosfera di divertimento. A tal proposito, è importante evitare di proporre materiale che sembra essere adatto ai bambini.
- Costruzione e rinforzo delle relazioni: i vari incontri avranno tra le altre finalità quella di favorire la conoscenza tra i partecipanti e i conduttori del gruppo.

La scelta degli esercizi proposti durante il training è stata il frutto del connubio tra esercizi diversi volti al potenziamento delle diverse funzioni cognitive: gli esercizi standard del protocollo dell'Ospedale di Foggia (2018) sono stati integrati con esercizi tratti dal libro "Training Cognitivo per le demenze e le cerebrolesioni acquisite" (Iannizzi, 2015).

Oltre ad esercizi volti al potenziamento cognitivo, sono state proposte anche delle attività volte al miglioramento del benessere, tratte dal Laboratorio I-Empowerment Emotivo-Motivazionale (Borella, 2015). Infine, nel presente intervento sono stati inseriti giochi ludici, presenti sul mercato e creati ad hoc, volti al rafforzamento delle abilità cognitive in un contesto di divertimento; motivo per cui il presente progetto può collocarsi all'interno della prospettiva dell'*edutainment*, ovvero un intervento con finalità sia educative (education) che di divertimento ed intrattenimento (entertainment) (Anikina, 2015).

3.2 Partecipanti

I partecipanti inclusi in tale ricerca sono stati reclutati presso il reparto di Neurologia dell'Ospedale Morgagni-Pierantoni di Forlì. Essi sono stati selezionati a seguito di una valutazione neurologica, seguita da una di approfondimento neuropsicologico.

In particolare, i criteri di inclusione, in accordo con i criteri diagnostici del DSM-5, per la partecipazione al gruppo di stimolazione cognitiva erano:

- Disturbo soggettivo del funzionamento cognitivo, confermato anche dal proprio familiare
- Presenza di un oggettivo deficit in alcune funzioni cognitive, confermato da test neuropsicologici
- Indipendenza preservata nelle abilità funzionali, valutato tramite ADL e IADL
- Assenza di demenza
- Assenza di delirium o altri disturbi mentali che potessero spiegare i sintomi cognitivi evidenziati.

Inizialmente, sono stati identificati 30 pazienti che soddisfacevano i criteri necessari per aderire al progetto. Tutti i soggetti sono stati contattati telefonicamente ed è stato loro spiegato in che cosa consiste la stimolazione cognitiva, quali sono le finalità e le modalità di partecipazione. Tuttavia, solo 15 pazienti tra quelli contattati hanno deciso di aderire al progetto; tale risultato testimonia la scarsa conoscenza dell'intervento neuropsicologico nell'ambito dei disturbi cognitivi e delle demenze, oltre che la secondaria importanza attribuita alla salute mentale rispetto a quella fisica.

Per ciascuno dei pazienti inseriti, sono state raccolte le informazioni anagrafiche (nome, cognome, data di nascita, scolarità, anamnesi medica), e le cartelle cliniche riportanti le visite precedentemente svolte, la valutazione neuropsicologica più recente e la terapia farmacologica in atto.

Tutti i partecipanti hanno svolto presso il reparto una valutazione neuropsicologica di II livello durante l'anno solare 2022; i pazienti aventi un referto datato ed antecedente al 2022, seppur in minoranza, sono stati rivalutati prima dell'inizio degli incontri di stimolazione cognitiva. Attualmente è in atto la fase di mantenimento alla quale seguirà il follow-up.

Campione sperimentale

Il gruppo sperimentale è composto da 15 partecipanti, costituito da 9 donne e 6 uomini. L'età media dei partecipanti è di 62,4 anni (deviazione standard= 5,70), mentre la scolarità media è di 10,13 anni (deviazione standard=3,29).

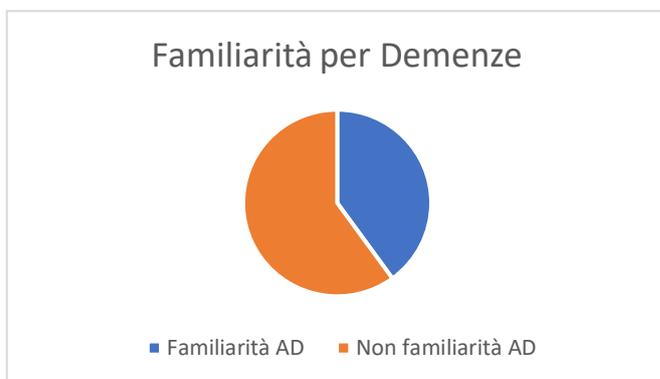


Figura 3.1: Rappresentazione grafica del campione in base alla familiarità per patologie neurodegenerative.

Il campione reclutato, formato da 15 soggetti, presenta, nella maggioranza dei casi un'assenza di familiarità per le patologie neurodegenerative. Questo risultato testimonia come la componente genetica non sia una condizione sufficiente per l'insorgere di un declino cognitivo e come ci sia una

stretta interdipendenza tra la genetica e l'ambiente.

In base ai criteri diagnostici del DSM-5 utilizzati per attribuire la diagnosi di "Disturbo Neurocognitivo Lieve", è stato specificato per ogni individuo la possibile l'eziologia.

Come mostra il grafico della Figura 3.2, l'eziologia dell'MCI appare estremamente eterogenea, in linea con i dati precedentemente riportati. In particolare:

- Nel 40% dei soggetti, l'anamnesi sottolinea una familiarità importante per l'Alzheimer; di conseguenza si parla di Disturbo Neurocognitivo Lieve dovuto ad una probabile malattia di Alzheimer.
- Nel 27% l'iniziale declino cognitivo sembra essere relato ad un'altra condizione medica (epilessia, sindrome di Hallevorden-Spatz).
- Nel 14% il quadro cognitivo è dovuto ad una patologia vascolare, in particolare le anamnesi mediche di questi pazienti sottolineano eventi ischemici avvenuti nel corso dell'anno precedente (2022)
- Nel 13% dei casi, il disturbo neurocognitivo risulta essere senza specificazione in quanto l'eziologia non può essere determinata poiché non è presente una familiarità per patologie neurodegenerative e sono state escluse altre condizioni mediche e/o infezioni.

- Il 7% dei partecipanti riporta un iniziale declino cognitivo con precedente anamnesi di abuso di sostanze.

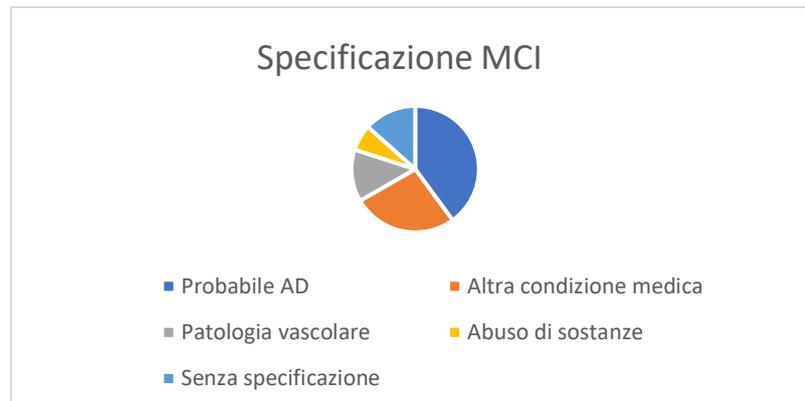


Figura 3.2: Rappresentazione grafica del campione in base alla possibile eziologia del quadro cognitivo.

La maggior parte dei soggetti presenta un MCI di tipo multi-dominio; solo due partecipanti presentano un quadro cognitivo caratterizzato da un deficit selettivo a carico di un unico dominio cognitivo.

In base alle prestazioni deficitarie ottenute dai soggetti nella valutazione neuropsicologica, è stato esplicitato nel grafico 3.3 la distribuzione del campione in base ai domini cognitivi in cui è stata registrata una prestazione al di sotto dei range di normalità. Tuttavia, nel 73% dei casi si registra comunque un deficit delle abilità mnesiche; solo nel restante 27% non si registra una prestazione deficitaria nelle abilità mnesiche ma in altri domini cognitivi (abilità esecutive, attentive e prassiche).

Tali risultati sottolineano l'importanza dell'estensione dei criteri revisionati (2005) per la diagnosi di MCI che includono deficit nei diversi domini cognitivi e non solo in quello mnesico.

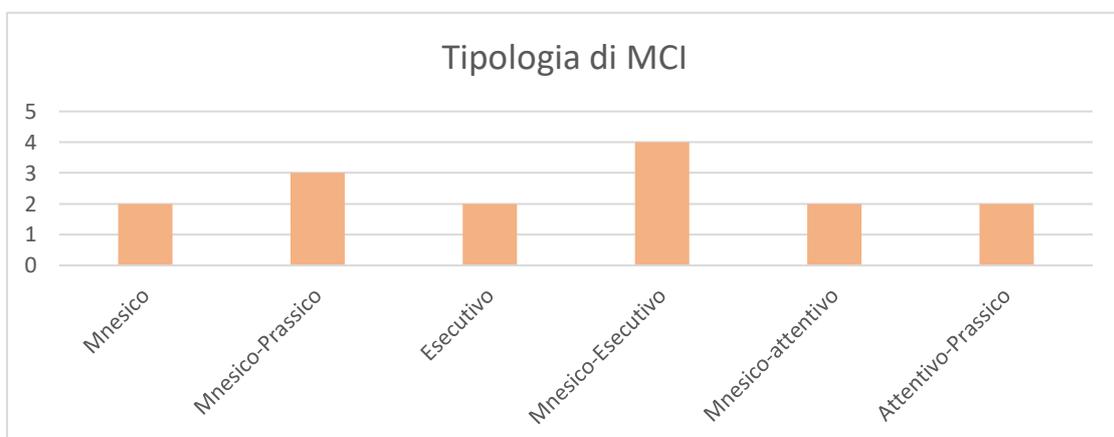


Figura 3.3. Distribuzione del campione sperimentale in base alle prestazioni deficitarie nei diversi domini cognitivi indagati durante la valutazione neuropsicologica.

Inoltre, è stato possibile integrare i dati neuropsicologici anche con le informazioni derivanti dall'utilizzo delle tecniche di neuro-imaging.

L'utilizzo della PET con 18F-FDG, la quale consente di analizzare l'attività metabolica del cervello, ha evidenziato in tre pazienti delle aree di fissazione del radiofarmaco.

Le aree sede di tale fissazione del tracciante sono le aree parietali e temporali; solo in un paziente sono coinvolte anche le aree frontali inferiori. Nei restanti partecipanti, tale tecnica di neuroimaging non ha registrato aree di fissazione del radiofarmaco.

Invece, la PET-amiloide ha portato ad un esito negativo per tutti i partecipanti, eccezione fatta per un paziente il cui esame ha sottolineato la presenza di placche amiloidi a livello delle aree temporo-parietali bilaterali.

Attuando un'analisi di tipo qualitativa, è possibile evidenziare come i partecipanti per i quali la PET ha avuto un esito positivo sono anche quelli che ottengono punteggi inferiori nella valutazione neuropsicologica. Di conseguenza, tali dati mettono in risalto uno stretto legame tra i dati provenienti dall'ambito neuropsicologico e quelli neurologici.

3.3 Materiali e Procedure

Con la finalità di valutare l'efficacia del trattamento tutti i partecipanti alla ricerca sono stati sottoposti alla medesima batteria neuropsicologica.

Essa include:

- Copia di Rey-Osterrieth (Cafarra, 2002) e rievocazione differita (dopo 10 minuti)
- Free and Cue Selective Reminding Test (FCSRT) (Girtler et al. 2015)
- Symbol Digit Modalities Test (Nocentini, 2006)
- Test di Stroop Breve (Cafarra, 2002)
- Multiple Features Target Cancellation (Marra, 2011)
- Frontal Assessment Battery (Appollonio, 2005)
- Fluenza Fonemica, Semantica e Verbale alternata (Costa, 2013)

Tutti i partecipanti, inoltre, sono stati sottoposti durante la valutazione neurologica alla somministrazione del Mini-Mental State Examination (Magni, 1996) del Clock Drawing Test (Cafarra, 2011) e alla compilazione delle ADL e IADL.

Nella fase di post-test è stata presentata la versione parallela della copia di figura complessa, utilizzando la figura complessa di Taylor (Casarotti et al. 2014) e del Symbol Digit Modalities Test (Hinton-Bayre et al., 2005). Tuttavia, degli altri test non è stato

possibile adottare una versione parallela; si segnala, però, che il tempo intercorso tra una valutazione e quella successiva non è mai stato inferiore ai 3 mesi. E' opportuno segnalare che l'intervallo medio di tempo trascorso tra le due valutazioni neuropsicologiche del campione sperimentale è di 7,72 mesi.

Copia di Rey e rievocazione in differita (Cafarra, 2002)

Questo test rappresenta uno dei compiti di prassia visuo-costruttiva e di memoria spaziale più utilizzati nell'ambito neuropsicologico, non solo nel contesto italiano. Il punto di forza di questo test è dovuto al fatto che viene presentata una figura complessa, costituita da 18 elementi, non familiare per il paziente.

Al soggetto, durante la somministrazione, vengono presentati due fogli: un foglio A4 vuoto ed uno con la figura complessa di Rey. Viene richiesto di copiare la figura a mano libera nel foglio vuoto.

Dopo un intervallo di tempo di 10 minuti, occupato da test senza materiali visuo-spaziali, si fornisce al paziente un ulteriore foglio vuoto e si chiede di ri-disegnare tutto ciò che ricorda della figura che ha precedentemente copiato. In seguito, entrambe le figure (copia e recall) vengono corrette con la medesima modalità di valutazione; per ognuno dei 18 elementi si attribuisce un punteggio preciso in base alla completezza e al posizionamento dell'elemento. Il punteggio massimo ottenibile è di 36 punti; il punteggio grezzo ottenuto dalla somma dei singoli punteggi viene corretto in base all'età e scolarità dell'individuo. Inoltre, la valutazione qualitativa della copia della figura ci restituisce informazioni additive come eventuali perseverazioni grafomotorie, strategia globale/locale di copia.

Free and Cued Selective Reminding Test con parole (Girtler et al. 2015)

Il test consiste in 16 parole appartenenti a specifiche categorie semantiche come alberi, frutta, uccelli, professioni. Esso è suddiviso in diverse parti:

- Fase di codifica: vengono presentati quattro fogli A4, aventi ognuno quattro parole seguendo un ordine prestabilito. Ad esempio, si presenta il primo foglio e si chiede "Qual è il nome di una professione tra queste parole?" e il paziente deve rispondere "Idraulico". Una volta terminate le quattro parole del foglio, quest'ultimo viene tolto dalla vista del paziente e si chiede al soggetto di rievocare le quattro parole.

- Fase di rievocazione immediata libero: viene chiesto al paziente di rievocare quante più parole ricorda della lista presentata precedentemente. Il tempo della rievocazione è di circa 120 secondi; successivamente per tutte le parole non rievocate spontaneamente, l'esaminatore fornisce la categoria semantica.
- Fase di riconoscimento: viene presentata una lista di parole neutre o semanticamente congruenti alle 16 parole target e si chiede al paziente di identificare quelle facenti parti della lista che si è cercato di apprendere precedentemente.
- Fase di ricordo differito spontaneo e guidato: dopo un intervallo di 20 minuti, occupato da compiti attentivi, viene chiesto al paziente di ricordare il maggior numero di parole in un tempo massimo di 2 minuti.

Il FCSRT risulta uno dei test più completi per la valutazione dell'apprendimento e della rievocazione di materiale verbale non inserito all'interno di un contesto dotato di significato. I punteggi ottenibili dal seguente test sono:

- Rievocazione Libera Immediata (IFR): punteggio ottenuto dalla somma delle tre rievocazioni libere immediate. (Punteggio massimo: 48)
- Rievocazione Totale Immediata (ITR): punteggio ottenuto dalla somma delle rievocazioni libere e di quelle guidate immediate. (Punteggio massimo: 48)
- Rievocazione Libera Differita (DFR): punteggio ottenuto dalla rievocazione libera dopo l'intervallo di tempo di 20 minuti. (Punteggio massimo: 16)
- Rievocazione Totale Differita (DTR): punteggio ottenuto dalla somma della rievocazione libera e di quella guidata dopo l'intervallo di 20 minuti. (Punteggio massimo: 16)
- Riconoscimento: numero di parole riconosciute come facenti parte della lista target nella terza fase di somministrazione del test. (Punteggio massimo: 16)
- Indice di sensibilità al Cue: tale valore viene ottenuto applicato la seguente formula $(ITR-IFR)/(48-IFR)$. Se tale valore è inferiore a 0,62, significa che il soggetto trae scarso beneficio dal suggerimento semantico.

Infine, è possibile trarre anche informazioni qualitative da tale test, tra cui la curva di apprendimento del soggetto, il numero e il tipo di intrusioni (parole rievocate non facenti parte della lista di parole target). Il FCSRT presenta una seconda versione con immagini, tuttavia, si è preferito utilizzare nuovamente nella fase di post-test la versione presentata

in quanto i punteggi ottenibili dalle due versioni non possono essere considerati equivalenti (Zimmerman et al., 2015).

Symbol Digit Modalities Test (Nocentini, 2006)

Il test valuta la velocità di elaborazione e l'attenzione sostenuta; al paziente viene richiesto di associare a voce il numero che corrisponde al simbolo, seguendo la chiave-legenda in alto.

La consegna utilizzata per il seguente test è la medesima "Come vede, nella parte in alto del foglio, è presente una legenda e ad ogni simbolo è associato un numero. Vorrei che lei mi dicesse per ognuno dei riquadri presenti nella parte inferiore, qual è il numero corretto associato ad ogni simbolo, facendo riferimento alla legenda. Quando termina una riga, passi immediatamente a quella successiva; proceda il più velocemente possibile senza fare errori fino a quando la fermerò". Il tempo di svolgimento della prova è di 90 secondi, con 10 riquadri di prova.

Il punteggio grezzo si ottiene sommando tutti i riquadri per i quali è stata fornita una risposta corretta; successivamente il punteggio è corretto per età e scolarità.

Il cut-off che segnala il confine tra prestazione patologica e deficitaria è di 34,10.

Test di Stroop breve (Cafarra, 2002)

Il presente test ci permette di misurare l'attenzione selettiva ma anche la capacità di inibizione dell'individuo in quanto il soggetto deve inibire la risposta più automatica poiché scorretta in questa specifica circostanza. Il test si suddivide in tre parti:

- Lettura di parole: vengono presentate 3 liste da 10 parole ciascuna scritta con inchiostro nero ed indicanti dei colori (verde, rosso, blu). In questo caso, viene chiesto al soggetto di leggere il più velocemente possibile la lista.
- Denominazione di colore: vengono presentate 3 liste con 10 cerchietti colorati (rosso, blu o verde). Il soggetto deve denominare il colore dei pallini.
- Prova di interferenza: vengono presentate 3 liste di 10 parole, ciascuna scritta con un inchiostro colorato (rosso, verde, blu) diverso dal nome del colore indicato dalla parola ed il compito del soggetto è di nominare il colore dell'inchiostro con cui è scritta la parola.

In ciascuna prova, viene misurato il tempo di esecuzione ed il numero di errori commessi. Successivamente, vengono calcolati due effetti di interferenza: l'effetto del tempo (ottenuto dalla differenza di tempo impiegato nell'ultima prova rispetto alla media del tempo impiegato nelle prime due) e degli errori.

Multiple Features Target Cancellation (Marra, 2011)

Questo test carta-matita valuta l'attenzione in un compito di ricerca visiva di più caratteristiche contemporaneamente (conjunction search).

Al paziente viene presentato un foglio con tanti piccoli quadratini con delle lineette, il suo compito è di identificare il più velocemente possibile tutti i quadratini esattamente uguali a target. E' necessario registrare:

- Tempo di esecuzione della prova
- Numero di risposte corrette (massimo ottenibile 13)
- Numero di falsi allarmi
- Accuratezza: ottenibile applicando la seguente formula:

$$\frac{\left(\frac{\text{risposte corrette}}{13}\right) + \left(\frac{67 - \text{falsi allarmi}}{67}\right)}{2}$$

Frontal Assessment Battery (Appollonio, 2005)

La FAB rappresenta una batteria di screening volta ad esaminare il funzionamento esecutivo globale, mediante prove cognitive e comportamentale. Le funzioni esecutive si riferiscono ad un insieme di processi cognitivi che includono il controllo inibitorio, la programmazione, il problem-solving, il ragionamento e la flessibilità cognitiva. Si tratta di abilità complesse che richiedono la partecipazione di diverse aree cerebrali, tra cui le aree prefrontali (Cristofori et al., 2019)

Il test si articola in 6 parti, per ognuna delle quali si attribuisce un punteggio da 0 a 3, per cui il massimo punteggio ottenibile è di 18.

1. *Somiglianza*: si tratta di una prova di concettualizzazione di similitudini.
2. *Fluenza fonemica*: tale prova valuta la flessibilità cognitiva. Si chiede all'individuo di riportare tutte le parole che iniziano con la lettera "S", esclusi nomi propri e cognomi.

3. *Programmazione di una serie motoria con la mano dominante*: viene presentata la serie motoria di Luria (pugno-taglio-piatto), successivamente il soggetto deve attuare la serie prima in contemporanea con l'esaminatore e poi in autonomia.
4. *Risposta ad istruzioni contrastanti*: al paziente viene chiesto di seguire delle istruzioni contrastanti: quando l'esaminatore batte un colpo sul tavolo il paziente ne deve battere due; invece quando l'esaminatore batte due volte, il paziente deve battere sul tavolo una volta sola.
5. *Go-no go*: vengono cambiate le consegne e viene chiesto al soggetto di battere un colpo sul tavolo quando l'esaminatore batte un colpo; invece l'esaminato deve rimanere fermo quando l'esaminatore batte due volte.
6. *Comportamento di prensione*: questo sub-test consente di valutare la dipendenza ambientale dell'individuo. L'esaminatore, seduto di fronte al paziente, posiziona le mani del paziente con i palmi in alto sulle sue ginocchia; in seguito lo psicologo posiziona le proprie mani sopra quelle del paziente e gli dice "Non prenda le mie mani".

Fluenza fonemica, categoriale ed alternata (Costa, 2013)

Il presente test consente di valutare non solo l'accesso al lessico tramite la via fonologica e semantica, ma anche l'abilità di shifting, intesa come capacità di spostare in maniera flessibile l'attenzione tra due sotto-compiti diversi. Tale funzione rappresenta una delle tre componenti del modello di Miyake del "dominio esecutivo", insieme all'inibizione e all'updating (Miyake, 2000).

Il test si suddivide in tre parti:

- *Fluenza fonemica*: al paziente viene data una lettera dell'alfabeto e gli viene richiesto di dire il maggior numero di parole che gli vengono in mente che iniziano con quella lettera. Tutte le parole sono accettate, eccezion fatta per i nomi propri di persona, di città e di marche famose. Il medesimo esercizio viene svolto con tre lettere diverse; per ogni lettera il tempo concesso è di 60 secondi.
- *Fluenza semantica*: al paziente questa volta viene data una categoria e gli viene chiesto di dire il maggior numero di parole appartenenti a quella categoria. Questo esercizio viene svolto tre volte con tre categorie diverse; come nella fluenza fonemica, il tempo concesso per ogni categoria è di 60 secondi.

- Fluenza alternata: al paziente è richiesto di alternare due compiti, l'esaminatore darà al soggetto sia una lettera dell'alfabeto che una categoria. Il compito consiste nell'alternare il compito di fluenza fonemica e di fluenza semantica.

Il test restituisce quattro punteggi grezzi, i quali devono essere poi corretti per età e scolarità per determinare il PE corrispondente:

- Punteggio di fluenza fonemica: le parole corrette dette dal soggetto nei tre sub-test della fluenza fonemica vengono tra loro sommate.
- Punteggio di fluenza semantica: le parole corrette dette dal soggetto nei tre sub-test della fluenza semantica vengono tra loro sommate.
- Punteggio di fluenza alternata: le parole corrette dette dal soggetto nei tre sub-test della fluenza alternata vengono tra loro sommate.
- Punteggio di shifting: il punteggio ottenuto nella fluenza alternata viene diviso per la media di punteggio delle altre due condizioni (fluenza fonemica e semantica).

Procedure

Con l'obiettivo di garantire una maggior efficacia all'intervento, si è deciso di suddividere i partecipanti in due gruppi. La scelta dei partecipanti è stata attuata considerando l'età dei partecipanti, la scolarità e soprattutto le difficoltà emerse dalla valutazione neuropsicologica. Di conseguenza, il primo gruppo presentava difficoltà prevalentemente a carico delle abilità mnestiche e di quelle prassico-costruttive; invece il secondo gruppo riportava maggiormente deficit a carico delle abilità mnestiche e delle funzioni esecutive. Il protocollo utilizzato per i due gruppi è stato il medesimo, sebbene soprattutto negli ultimi incontri siano stati presentati esercizi volti al potenziamento delle abilità prassico-costruttive nel primo gruppo e di quelle esecutive nel secondo.

L'intervento di stimolazione ha avuto una durata di otto settimane con una cadenza settimanale ed una durata di un'ora e mezzo cadauno. Gli incontri si sono svolti presso il reparto di Neurologia dell'Ospedale Morgagni-Pierantoni, sempre allo stesso orario mattutino (dalle ore 9:00 alle ore 10:30).

Durante gli incontri, gli esercizi sono stati presentati sia mediante l'ausilio di un proiettore sia in maniera cartacea. Al termine degli incontri, i partecipanti sono stati sottoposti nuovamente ad una valutazione neuropsicologica.

Il primo gruppo ha svolto l'intervento nel periodo di Febbraio-Marzo (dal 1 Febbraio al 22 Marzo 2023); mentre il secondo gruppo nel periodo di Aprile-Maggio (dal 28 Marzo al 16 Maggio 2023). Nessun incontro è stato mai saltato, tranne l'ottavo incontro del secondo gruppo a causa dell'alluvione che ha colpito il territorio Romagnolo (16 maggio 2023). Tutti gli incontri si sono svolti nel completo rispetto delle norme Covid-19 vigenti nel periodo di svolgimento.

A tutti i partecipanti sono stati fatti compilare all'inizio e alla fine della stimolazione due questionari:

- *Psychological General Well-Being Index*: un questionario a 22 item con una scala Likert a 6 punti volto a valutare il benessere psicologico e la salute dell'individuo. Il test restituisce un punteggio globale e sei punteggi specifici, derivabili dalla somma dei punteggi ottenuti a specifici item. I sei punteggi sono indicatori di sei dimensioni: ansia, depressione, positività e benessere, autocontrollo, salute in generale e vitalità.
- *Multifactory Memory Questionnaire*: un questionario con 57 item con una scala Likert a 5 punti. Le domande, suddivise in tre sezioni, sono volte ad indagare la soddisfazione verso le proprie abilità mnesiche, le abilità di memoria (la frequenza di alcuni errori e dimenticanze nelle ultime due settimane) e le strategie mnesiche utilizzate.

Struttura degli incontri

| | |
|-------------------------|---|
| Primo Incontro | Presentazione delle finalità dell'intervento, conoscenza tra conduttori e membri del gruppo ed esercizi di attenzione visuo-spaziale e selettiva. |
| Secondo Incontro | Esercizi volti al potenziamento dell'attenzione uditiva, della memoria episodica. Psico-educazione sui vari tipi di memoria e tecnica metodo semantico. |
| Terzo Incontro | Metodo delle associazioni. Consigli sulla gestione delle dimenticanze quotidiane ed esercizi di attenzione selettiva e memoria visuo-spaziale. |
| Quarto Incontro | Spiegazione ed utilizzo del Metodo Fonologico. Esercizi volti a potenziare la memoria di lavoro. Gioco "Nomi-Cose-Città" |
| Quinto incontro | Consigli sull'organizzazione del discorso. Esercizi di memorizzazione di volti, mediante la tecnica dell'associazione ed esercizi di attenzione visiva. Gioco da tavola "Taboo" |
| Sesto Incontro | Esercizi di problem-solving, copia e rievocazione di materiale visuo-spaziale, esercizi di accesso al lessico (fluenze verbali, semantiche, alternate). Gioco delle carte "Non andare in Tilt" |
| Settimo Incontro | Introduzione ed utilizzo della strategia della categorizzazione. Esercizi di potenziamento delle funzioni esecutive (inibizione, flessibilità, updating). Gioco da tavola "Taboo" |
| Ottavo Incontro | Strategie per la memoria prospettica. Gara conclusiva "Nomi-Cose-Città". |

Primo Incontro

Il primo incontro è stato deputato alla spiegazione degli obiettivi della stimolazione cognitiva. Sebbene fosse già stato precedentemente anticipato per via telefonica quali fossero le finalità dell'intervento, alcuni partecipanti presentavano alcuni dubbi e perplessità a riguardo. E' stato loro spiegato che tale intervento, orientato al benessere della persona, ha lo scopo di potenziare le abilità che usiamo quotidianamente tra cui la memoria, l'attenzione ed il linguaggio. Inoltre, una delle finalità principali di tali incontri è proprio quella di incrementare la fiducia nelle proprie capacità.

Successivamente, si è passati al momento di conoscenza reciproca: utilizzando una patata che metaforicamente doveva rappresentare una "patata bollente" da passarsi, ogni partecipante ha raccontato al gruppo qualcosa di sé e cosa si aspettava dagli incontri.

In seguito, è stato introdotto il tema dei "fallimenti cognitivi", inteso come situazioni in cui dimentichiamo qualcosa che avremmo dovuto fare e/o cosa stavamo per fare in un determinato momento. L'esempio riportato ai partecipanti è stato quello del frigorifero, ovvero l'aprire il frigo per poi dimenticarsi che cosa avremmo dovuto prendere all'interno di esso. I partecipanti sono rimasti estremamente stupidi dallo scoprire che in realtà la frequenza dei fallimenti cognitivi risulta essere la medesima tra i 18 ed i 90 anni (Borella, 2015). Ciò che cambia tra giovani ed anziani è l'interpretazione data all'evento: i giovani tendono ad attribuire il fallimento cognitivo a cause esterne e modificabili (es. i troppi impegni); mentre gli anziani a fattori interni (es. tutta colpa della vecchiaia).

Queste semplici interpretazioni influenzano la motivazione ad agire e a mettersi in gioco attraverso diversi livelli tra cui le emozioni, le aspettative, le convinzioni e gli stili attributivi che si formano negli individui. (Moè, 2010). Successivamente, sono stati accennati quelli che sono i cambiamenti biologici e cognitivi tipici dell'invecchiamento, sottolineando però come tale fase di vita non possa essere considerata come caratterizzata solo da perdite ma anche da guadagni.

Nella parte finale dell'incontro, sono stati presentati esercizi volti al potenziamento dell'attenzione visuo-spaziale e selettiva. In seguito, è stato presentato un labirinto complesso, nel quale dovevano identificare il percorso che collegava l'ingresso e l'uscita.

In ogni incontro, con l'obiettivo di favorire l'esecuzione di attività di potenziamento anche a casa, sono stati assegnati dei compiti. Il compito assegnato nel primo incontro richiedeva la compilazione dei questionari PGWBI e MMQ, oltre al rievocare una canzone importante per il paziente esplicitando il motivo dell'importanza attribuitagli.

Secondo Incontro

Nella prima parte del secondo incontro, è stato chiesto a chi se la sentiva del gruppo di riportare la canzone scelta ed il motivo per cui era importante per loro. Nella maggioranza dei casi, la canzone selezionata era associata a periodi e momenti felici della propria vita. Infine, è stato spiegato ai partecipanti come le emozioni, specialmente quelle positive, aiutino la nostra memoria; motivo per cui apprendiamo di più quando ci stiamo divertendo (Amin et al, 2017) In seguito, per potenziare l'attenzione uditiva, sono stati fatti ascoltare dei rumori (moka del caffè, verso del piccione, rumore del traffico) ed i partecipanti dovevano identificare la sorgente del suono. Dopo ciò, invece, sono state presentate delle canzoni tipiche della generazione dei partecipanti ed i pazienti dovevano cercare di rievocare il titolo della canzone e/o l'autore. Con la finalità di rispettare il tempo di cui aveva bisogno ogni partecipante, le risposte venivano trascritte su un foglio e solo al termine della canzone, comunicate oralmente.

In seguito, è stato spiegato ai partecipanti che non esiste un solo tipo di memoria; enunciando le differenze tra memoria semantica, episodica, autobiografica e procedurale.



Figura 3.4: Foto scattata durante il secondo incontro.

Di conseguenza, in accordo con quanto esplicitato nell'incontro precedente, è stato sottolineato come non tutte le memorie declinino con l'aumentare dell'età, infatti l'unica memoria che sembra maggiormente colpita dal processo di invecchiamento è quella episodica. Successivamente, è stata introdotta la prima tecnica che può aiutare la nostra memoria, ovvero la tecnica del metodo semantico. E' stata presentata ai partecipanti una lista di parole da memorizzare, sottolineando come sia richiestivo e complesso imparare parole non inserite all'interno di un contesto dotato di significato. Di conseguenza, i partecipanti hanno creato una storia che racchiudesse le parole target, chiedendo loro di rievocarle dopo 20 minuti di compiti distraenti.

In seguito, come parte finale dell'incontro, sono stati presentati esercizi di attenzione selettiva (presentazione di due immagini delle quali bisognava trovare le differenze) ed un cruciverba per potenziare l'accesso al lessico e la flessibilità cognitiva.

Il compito assegnato prevedeva la creazione di un'altra storia con altre otto parole e di trovare quante più parole possibile associate alle categorie "ristorante" e "vacanza".

Terzo Incontro

Nella prima parte del terzo incontro, sono stati visionati insieme i compiti per casa ed una volta ritirati i fogli, è stato chiesto ai partecipanti di rievocare le parole target ed i soggetti hanno riportato numerosi feedback positivi sull'utilizzo di tale strategia, rimanendo entusiasti e stupiti dalle loro prestazioni.

Successivamente, è stato introdotto il Metodo delle associazioni, esplicitando come



Figura 2.5: Slide presentata durante il terzo incontro per spiegare l'utilizzo quotidiano delle associazioni.

associare due stimoli/oggetti abbia un effetto positivo sulla possibilità di rievocare le informazioni.

Dopo ciò, è stata presentata ai soggetti una lista di parole: ad ognuna di queste parole ne dovevano associare un'altra

(es. maccheroni-pomodoro). Una volta scelta l'associazione, dovevano soffermarsi sul significato dell'associazione scelta.

Dopo un compito attentivo distraente, i partecipanti dovevano rievocare le associazioni fatte. Nella parte centrale dell'incontro, è stato creato un piccolo momento di brainstorming sulla gestione delle dimenticanze quotidiane, sottolineando come in quei momenti sia fondamentale:

- Mantenere la calma, senza lasciarsi prendere dalle emozioni negative. Utilizzando una metafora, è stato esplicitato ai partecipanti come le emozioni e la memoria viaggiano sugli stessi binari cognitivi (occupando le medesime vie cerebrali). Di conseguenza, se le emozioni prendono il sopravvento, diventa impossibile per la memoria funzionare al meglio delle sue abilità. La situazione può essere analogamente descritta come il possedere una Porsche (abilità mnesiche) preceduta da un Camion Rimorchio (ansia ed emozioni negative) in una via larga solo 20 metri, dove è impossibile attuare qualsiasi manovra di sorpasso.
- Non precipitarsi immediatamente nella ricerca, ma fermarsi e pensare all'ultima situazione in cui lo abbiamo visto e/o lo abbiamo usato

Inoltre, è importante ridurre quei fattori che possono peggiorare le nostre prestazioni mnesiche come lo stress, la stanchezza, scarso sonno ed il multitasking. Infine, sono stati forniti suggerimenti per evitare le dimenticanze (posizionamento degli oggetti in posti visibili, utilizzo del GPS, personalizzazione degli oggetti).

Quarto Incontro

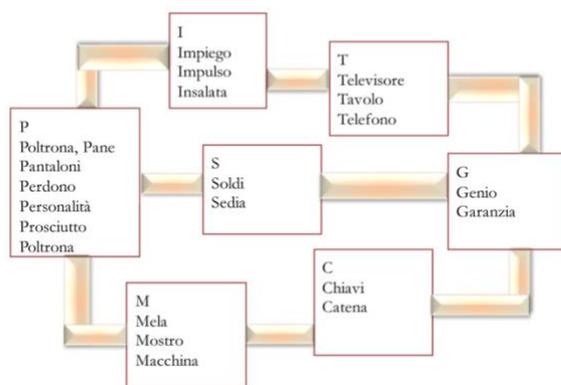


Figura 3.6: Slide presentata una volta che le parole sono state organizzate in base al fonema iniziale.

Nel quarto incontro, è stato esplicitato il metodo fonologico: dopo aver presentato una lista di 33 parole, è stato chiesto ai partecipanti di organizzarle in base alla lettera iniziale. Una volta organizzate in questo modo, è stato chiesto ai partecipanti di utilizzare il metodo semantico; di

conseguenza per ogni box di parole, bisognava creare una frase o una piccola storia che le unisse.

In seguito, sono stati presentati esercizi volti al potenziamento della memoria di lavoro, oltre che l'attenzione selettiva:

- In un foglio con righe di lettere, il partecipante doveva barrare tutte le lettere che compongono la parola "Sole". Al partecipante, è richiesto, però di tenere a mente le quattro lettere e di non cancellare prima tutte le lettere S, poi tutte le O, ecc.
- Vengono lette una lista di parole e non-parole, per ognuna viene chiesto ai partecipanti di scrivere il numero di lettere che compongono la parola senza aiutarsi con le dita per contare. L'utilizzo delle parole e non-parole, favorisce il potenziamento non solo della via semantica (utilizzata poiché la parola è familiare e conosciuta), ma anche quella fonologica (usata per le non-parole).

Infine, nella parte finale dell'incontro, per potenziare l'accesso al lessico mediante la via fonologica, è stato presentato il gioco "Nomi-Cose-Città". Una volta selezionata la lettera, ogni partecipante doveva cercare un nome, una cosa, una città, un frutto, un animale, una parte del corpo ed un colore che iniziava con quella specifica lettera. Per ogni turno, il partecipante che aveva totalizzato più punti, guadagnava un cioccolatino (o delle mandorle/noccioline in caso di diabete).

Il compito per casa prevedeva la ricerca di un articolo di giornale interessante, il quale doveva essere memorizzato ed esposto la volta successiva al gruppo stesso.

Quinto incontro

Nella prima parte dell'incontro, è stato chiesto ai partecipanti di esporre al gruppo l'articolo di giornale scelto. Per facilitare l'esposizione è stata proiettata la slide con la regola delle 5 W (Chi? Che cosa? Dove? Come? Quando?), domande a cui i partecipanti dovevano rispondere nel momento in cui raccontavano al gruppo l'articolo selezionato.

Successivamente, sono stati presentati dei volti con l'obiettivo di potenziare la memoria ed il riconoscimento: venivano presentati dei volti con il rispettivo nome ai partecipanti con caratteristiche diverse (genere, età, diverse caratteristiche del volto); i pazienti sono stati esortati a porre l'attenzione sulle caratteristiche fisiche (es. Tommaso è un ragazzo piuttosto giovane con la barba) e su eventuali riferimenti autobiografici (Es. ha lo stesso

nome di mio nipote). In seguito, venivano presentati soltanto i volti ed i partecipanti dovevano rievocare il nome associato al volto.

In seguito, sono stati presentati esercizi volti alla stimolazione dell'attenzione visiva, tra questi l'esercizio "*Cosa c'è nella scena?*", compiti di barrage ed un compito volto a potenziare la memoria di lavoro (veniva letta una lista di parole e non-parole ed i partecipanti dovevano scrivere il numero di lettere che componevano la parola, senza utilizzare le dita; in un altro esercizio invece, dovevano scrivere la terz'ultima lettera di ogni parola letta).

Infine, il gioco selezionato per l'incontro è stato *Taboo*: i partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi ed a turno ogni soggetto doveva far indovinare ai componenti del proprio team una determinata parola senza pronunciare le parole presenti nella carta e senza mimare o fare rumori. Il motivo per cui è stato inserito tale attività è stato per potenziare le funzioni esecutive tra cui attenzione sostenuta, inibizione di risposte impulsive, sensibilità all'interferenza e pianificazione del discorso.

Il compito per casa consisteva nel ricordare e scrivere tre cose positive successe nell'ultimo mese; inoltre è stata fornita una lista di parole da apprendere mediante il metodo prediletto dai partecipanti (metodo semantico, associazioni o metodo fonologico).

Sesto incontro

Nella parte iniziale del sesto incontro, è stato chiesto a chi volesse tra i partecipanti di riportare le tre cose positive accadute nell'ultimo mese. Sebbene la volta precedente, nel momento della consegna del compito, i partecipanti abbiano sottolineato come ormai siano poche le cose positive che accadono; tutti i soggetti hanno identificato eventi positivi avvenuti nell'ultimo mese. Sfruttando questa situazione, è stata introdotta la tecnica della ristrutturazione cognitiva, sottolineando come siamo spesso portati a soffermarci sulle cose negative che ci accadono, by-passando quelle positive o dandole per scontate. Nuovamente per rendere la spiegazione più fruibile ai partecipanti è stata adottata un'ulteriore metafora; tale situazione è sovrapponibile all'aver uno splendido giardino con un buco, tuttavia al posto che osservare i fiori, le piante, gli alberi, passiamo tutto il giorno a guardare dentro il buco nero.

In seguito, sono stati presentati esercizi di problem-solving, tra cui piccoli problemi da risolvere e indovinelli. Dopo ciò, è stata presentata ai partecipanti una figura complessa



Figura 3.7: Carte create ad hoc per il gioco "Non andare in tilt"

simile a quella di Rey ed è stato chiesto ai partecipanti di copiarla, fornendo alcuni suggerimenti tra cui:

- Copiare prima la parte globale della figura, inserendo poi i dettagli locali
- Sfruttare le simmetrie, se presenti
- Usare il metodo delle associazioni: per facilitare il

ricordo, è importante associare le forme a qualcosa che si conosce.

Successivamente, sono stati forniti esercizi per il potenziamento dell'accesso al lessico (fluenze verbali, semantiche ed alternate) per poi rievocare la figura precedentemente disegnata. Infine, è stato realizzato ad hoc un gioco, chiamato "Non andare in Tilt": sono state realizzate delle carte con delle categorie come "strumenti della parrucchiera".

Il compito dei partecipanti, divisi in due squadre, nell'esempio sopra-citato, è di riportare quante più parole possibili appartenenti alla categoria "strumenti" ma che NON siano della parrucchiera. L'obiettivo è di potenziare la capacità di categorizzazione del soggetto, oltre che l'inibizione della risposta automatica e la flessibilità cognitiva.

Il compito per casa prevedeva una lista di parola da raggruppare in base alla categoria.

Settimo Incontro

Nel settimo incontro, sono state trattate le difficoltà di linguaggio ed in particolare il fenomeno della "parola sulla punta della lingua", comune ai partecipanti. E' stato spiegato ai partecipanti che la parola, a differenza di quanto si possa pensare, non è sparita dal vocabolario, ma è solo più difficile recuperarla. Di conseguenza, sono state fornite alcune strategie per favorire il recupero della parola:

- Mantenere la calma ed evitare di arrabbiarsi con sé stessi.
- Utilizzo di indizi fonetici: molto spesso il soggetto ricorda con che lettera inizia la parola target, per cui si può provare ad associare una vocale (es. Ba-Be-Bi-Bo-Bu).

- Metodo delle associazioni: dato che la nostra memoria sfrutta le associazioni, si può pensare a parole associate a quella target (es. se non riesco a rievocare la parola “spiaggia”, posso pensare a parole ad essa associate come “mare, crema solare, lettino ecc”).
- Utilizzare circonlocuzioni: se in un contesto sociale, fatico a rievocare il nome di un oggetto (es. coltello) al posto che bloccarmi o utilizzare parole pass-partout, posso usare delle frasi più lunghe (es. posata per tagliare).

In seguito, è stata introdotta la strategia della categorizzazione, in particolare tra gli esercizi usati vi è “Trova l’intruso”, nel quale presentando una lista di quattro parole, i partecipanti dovevano trovare l’intruso, ovvero la parola che non apparteneva alla stessa categoria delle altre. Dopo ciò, sono stati presentati degli esercizi volti al potenziamento delle funzioni esecutive:

- “*Scrivi solo se*”: i conduttori leggevano una lista di numeri ed i partecipanti dovevano scrivere l’intera sequenza se o solo se terminava un numero target (es. scrivere la sequenza letta se o solo se termina con il numero “3”).
- “*Istruzioni contrastanti*”: veniva letta una lista di parole ed i partecipanti dovevano battere le mani se sentivano il nome di un frutto, mentre dovevano battere i piedi se sentivano il nome di un albero.
- “*Go- no go*”: analogamente all’esercizio precedente, i partecipanti dovevano battere le mani quando sentivano il nome di un colore; mentre dovevano stare fermi se veniva letto il nome di un albero.

Il gioco utilizzato al termine dell’incontro è stato nuovamente Taboo. I compiti assegnati, invece, prevedevano la ri-compilazione dei questionari presentati all’inizio del ciclo di stimolazione e la realizzazione di una lettera di gratitudine al gruppo.

Ottavo Incontro

Nella prima parte dell’ottavo incontro, i partecipanti hanno letto le proprie lettere di gratitudine al gruppo, esplicitando quanto abbiano giovato dalla semplice condivisione delle proprie difficoltà, oltre che sottolineando i benefici registrati sulle proprie abilità cognitive. Ad ogni partecipante, è stato, inoltre, lasciato un piccolo fascicolino con il resoconto di quanto emerso durante i vari incontri ed ulteriori esercizi da poter svolgere

in autonomia. All'interno di esso, inoltre, è stato ricordato ai partecipanti l'importanza di avere una vita attiva e stimolante.

Inoltre, durante l'ultimo incontro sono state fornite alcune strategie per aiutare la memoria prospettica, intesa come abilità cognitiva che ci permette di portare a termine un'azione la quale non può essere realizzata nel momento stesso in cui viene formulata; di conseguenza è necessario rimandarla ad un successivo momento futuro (Moore et al., 1991). Per evitare eventuali fallimenti della memoria prospettica con successive dimenticanze, possono essere utilizzate alcune strategie:

- Evitare il multi-tasking
- Evitare di rimandare il più possibile
- Utilizzare pochi post-it ma efficaci
- Attuare delle check-list giornaliere, sputando le cose già fatte durante la giornata
- “Tecnica del nodo alla cravatta” (o delle ciabatte lontane dal letto): per ricordarsi di svolgere una cosa appena ci si alza, si può ricorrere alla tecnica di posizionare le ciabatte lontane dal letto; di conseguenza la mattina la rottura dell'abitudine ci aiuta a ricordare che dobbiamo svolgere una specifica attività.
- Aiutarsi con delle sveglie (soprattutto per l'assunzione dei farmaci)

Successivamente, sono stati svolti degli esercizi attentivi e di accesso al lessico (fluenze). La parte finale è stata dedicata al gioco scelto dai partecipanti ed in entrambi i gruppi è stato selezionato “Nomi-Cose-Città”.

I partecipanti hanno espresso estrema gratitudine rispetto all'intervento, manifestando la volontà di essere ricontattati in caso ci sia la possibilità di partecipare ad una secondo ciclo di stimolazione cognitiva.

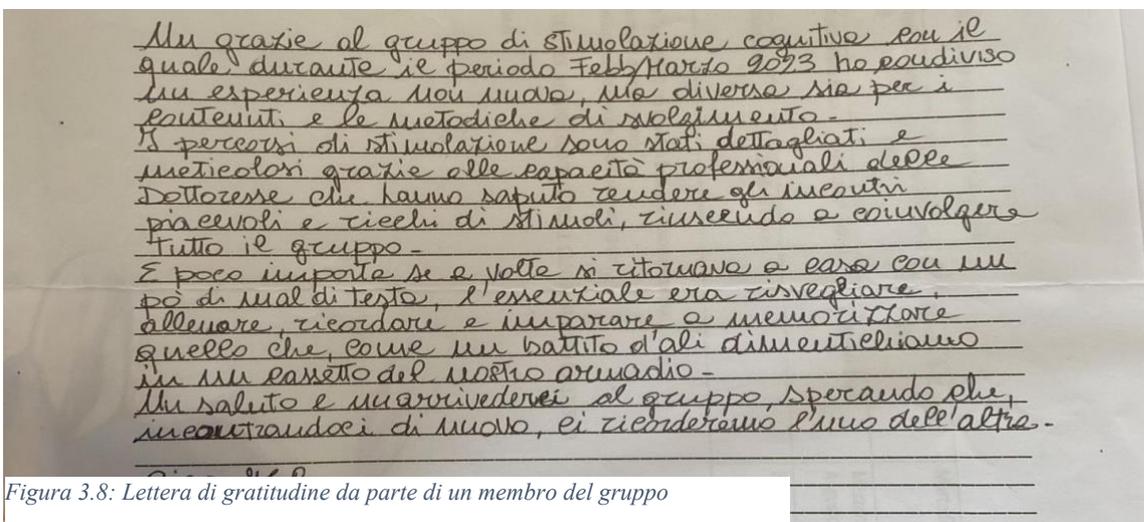


Figura 3.8: Lettera di gratitudine da parte di un membro del gruppo

3.4 Analisi Statistiche

I dati ottenuti dalla presente ricerca sono stati analizzati con il software statistico JASP.

Il tipo di analisi adottata è il test parametrico t-test, il quale ci permette di confrontare le medie di punteggi correlati per vedere se differiscono significativamente.

Nel nostro caso, i punteggi ottenuti dai partecipanti vengono confrontati in due condizioni: prima dell'esposizione al ciclo di stimolazione cognitiva (t_0) ed al termine di esso (t_1). Quindi, a livello sperimentale, la variabile indipendente, la quale è una sola, può essere concettualizzata in funzione della partecipazione all'intervento di stimolazione cognitiva, mentre la variabile dipendente è rappresentata dalla prestazione ottenuta dai soggetti nei vari test neuropsicologici nei due intervalli di tempo considerati.

In particolare, nel nostro disegno sperimentale, l'ipotesi nulla (H_0) ipotizza l'assenza di differenze tra le prestazioni dei soggetti pre e post stimolazione ($\mu_0 = \mu_1$); mentre

l'ipotesi sperimentale fa riferimento ad una differenza tra le due condizioni ($\mu_0 \neq \mu_1$), in particolare ciò che ci aspettiamo è un miglioramento post- stimolazione ($\mu_0 < \mu_1$).

Tuttavia, l'applicazione del t-test prevede prima il soddisfacimento di un requisito fondamentale: i dati considerati devono avere una distribuzione approssimabile alla curva gaussiana. Al fine di valutare tale requisito, è stato applicato tramite JASP, il test di Shapiro-Wilk, il quale si basa su due principali ipotesi:

- H_0 : la curva di dati considerata deriva da una gaussiana
- H_1 : la curva di dati devia dalla gaussiana

Di conseguenza, se l'applicazione di tale test restituisce risultati significativi, ciò comporta che l'ipotesi nulla viene rifiutata ($p\text{-value} < 0,05$), di conseguenza i dati analizzati non possono essere considerati come derivabili da una gaussiana, motivo per cui è necessario utilizzare test non parametrici. Invece, se il test di Shapiro-Wilk applicato ai vari punteggi ottenuti dal disegno sperimentale presenta risultati non significativi ($p\text{-value} > 0,05$), l'ipotesi nulla non può essere rifiutata ed è possibile applicare test parametrici.

Nella maggioranza dei dati considerati, aventi essi una distribuzione tendente alla normale, è stato possibile applicare il t-test; d'altra parte per alcuni dati, per i quali il test di Shapiro-Wilk ha restituito dati significativi, è stato applicato il test dei ranghi di

Wilcoxon. Quest'ultimo rappresenta l'equivalente non parametrico del t-test e risulta adatto ed affidabile sia per piccoli che per grandi campioni (Howitt, Cramer, 2014).

I risultati esposti saranno suddivisi in due sezioni: nella prima parte verranno presentati i punteggi ottenuti ai test neuropsicologici; mentre nella seconda parte, i punteggi ottenuti ai questionari auto-somministrati all'inizio e al termine del ciclo di stimolazione cognitiva.

Test of Normality (Shapiro-Wilk)

| | | W | p |
|--|---|-------|--------|
| Delayed Free Recall PRE | - Delayed Free Recall POST | 0.858 | 0.054 |
| Immediate Free Recall pre | - Immediate Free Recall post | 0.944 | 0.573 |
| Rievocazione totale Immediata Pre | - Rievocazione totale Immediata Post | 0.692 | < .001 |
| Rievocazione totale differita Pre | - Rievocazione totale differita post | 0.904 | 0.176 |
| Copia figura di Rey Pre | - Copia figura di Rey Post | 0.955 | 0.716 |
| Memoria a Lungo Termine visuo-spaziale pre | - Memoria a Lungo Termine visuo-spaziale pre_10 | 0.957 | 0.739 |
| Stroop Pre | - Stroop Post | 0.911 | 0.403 |
| Stroop Interferenza Tempo Pre | - Stroop Interferenza Tempo Post | 0.852 | 0.127 |
| FAB pre | - Fab Post | 0.749 | < .001 |
| Fluenze fonemiche pre | - Fluenze fonemiche post | 0.770 | 0.004 |
| Fluenze semantiche pre | - Fluenze semantiche post | 0.975 | 0.936 |
| Punt shifting pre | - Punteggio shifting post | 0.937 | 0.516 |

Note. Significant results suggest a deviation from normality.

Figura 3.9: Applicazione del test di normalità di Shapiro-Wilk per verificare se la distribuzione dei punteggi sia o meno attribuibile alla distribuzione normale.

Facendo riferimento alla figura 3.9, possiamo distinguere:

- Parametro statistica W: può assumere valori compresi tra 0 ed 1; se il valore è troppo piccolo, il test rifiuta H₀, ovvero l'ipotesi secondo cui i valori campionari si distribuiscono come una variabile casuale normale. Più il valore è vicino all'1, maggiore è la probabilità che i dati campionari si distribuiscono secondo una distribuzione gaussiana.
- p: indica la significatività, ovvero l'errore di I° tipo, ovvero la probabilità di rifiutare l'ipotesi nulla quando essa è realmente vera. Di conseguenza, solo quando la significatività è inferiore allo 0,05 è possibile falsificare l'ipotesi nulla.

Facendo riferimento ai dati campionari, si ottiene un p-value inferiore allo 0,05 nei seguenti test:

- Rievocazione Libera Differita (DFR) e Rievocazione Totale Immediata (ITR) del Free and Cued Selective Reminding Test
- Frontal Assessment Battery
- Fluenze fonemiche

Di conseguenza, per i seguenti dati è necessario adottare un test non parametrico (test dei ranghi di Wilcoxon), mentre per tutti gli altri dati è possibile utilizzare il t-test.

Paired Samples T-Test ▼

| Measure 1 | Measure 2 | Test | Statistic | z | df | p |
|--|---|---------------------|------------------|--------|----|----------------|
| Rievocazione Libera Differita Pre | - Rievocazione Libera Differita Post | Student Wilcoxon | -2.715 5.000 | -2.073 | 10 | 0.011 0.021 |
| Rievocazione Libera Immediata Pre | - Rievocazione Libera Immediata Post | Student Wilcoxon | -2.627 7.000 | -2.090 | 10 | 0.013 0.020 |
| Rievocazione totale Immediata Pre | - Rievocazione totale Immediata Post | Student Wilcoxon | -0.474 31.500 | 0.408 | 11 | 0.322 0.678 |
| Rievocazione totale Differita Pre | - Rievocazione totale Differita Post | Student Wilcoxon | 0.899 26.500 | 1.190 | 11 | 0.806 0.899 |
| Symbol Digit Modalities Test Pre | - Symbol Digit Modalities Test Post | Student Wilcoxon | -0.368 13.000 | -0.700 | 7 | 0.362 0.264 |
| Memoria a Lungo Termine visuo-spaziale Pre | - Memoria a Lungo Termine visuo-spaziale Post | Student Wilcoxon | -2.002 17.000 | -1.726 | 11 | 0.035 0.046 |
| Fab Pre | - Fab Post | Student Wilcoxon | -0.776 10.000 | -0.676 | 14 | 0.225 0.277 |
| Copia figura di Rey Pre | - Copia figura di Rey Post | Student Wilcoxon | -2.594 12.000 | -2.118 | 11 | 0.012 0.017 |
| Fluenze fonemiche Pre | - Fluenze fonemiche Post | Student Wilcoxon | 0.752 28.000 | 0.051 | 10 | 0.765 0.541 |
| Fluenze semantiche Pre | - Fluenze semantiche Post | Student Wilcoxon | 0.342 26.000 | 0.415 | 9 | 0.630 0.682 |
| Punt shifting pre | - Punteggio shifting post | Student Wilcoxon | -2.370 5.000 | -2.073 | 9 | 0.021 0.022 |

Note. For all tests, the alternative hypothesis specifies that Measure 1 is less than Measure 2. For example, Rievocazione Libera Differita Pre is less than Rievocazione Libera Differita Post.

Figura 4.0: Tabella riassuntiva dei punteggi ad una parte dei test neuropsicologici in cui l'ipotesi alternativa è rappresentata da $\mu_0 < \mu_1$

Paired Samples T-Test

| Measure 1 | Measure 2 | Test | Statistic | z | df | p |
|---|--|---------------------|------------------|--------|----|----------------|
| Stroop Pre | - Stroop Post | Student Wilcoxon | 0.045 11.000 | 0.105 | 6 | 0.483 0.500 |
| Stroop Interferenza Tempo Pre | - Stroop Interferenza Tempo Post | Student Wilcoxon | -0.656 10.000 | -0.105 | 6 | 0.732 0.583 |
| Tempo Multiple Features Target Cancellation Pre | - Tempo Multiple Features Target Cancellation Post | Student Wilcoxon | -0.699 9.000 | -0.845 | 6 | 0.745 0.813 |

Note. For all tests, the alternative hypothesis specifies that Measure 1 is greater than Measure 2. For example, Stroop Pre is greater than Stroop Post.

Figura 4.1: Tabella riassuntiva dei punteggi dei restanti test neuropsicologici in cui l'ipotesi alternativa è rappresentata da $\mu_0 > \mu_1$ in quanto viene valutato il tempo di esecuzione della prova per cui ci si attende una riduzione di esso nella misurazione post-stimolazione

Facendo riferimento alle figure 4.0 e 4.1, i parametri indicati in tabella fanno riferimento:

- Statistica t: valore ottenuto dividendo la differenza delle medie tra i due gruppi per l'errore standard della differenza media.
- Df: gradi di libertà, ottenuti dall'applicazione della formula $N-1$, dove N è indicativo della numerosità del campione sperimentale.
- p: indica la significatività della statistica ottenuta; consideriamo significativo il risultato solo quando il valore p è inferiore allo 0,05.
- z : indica la statistica test adottata nel test dei ranghi di Wilcoxon quando i dati campionari non hanno una distribuzione approssimabile alla gaussiana.

Abilità Mnesiche Verbali - Free and Cued Selective Reminding Test

Per la valutazione delle abilità mnesiche, sono stati confrontati i 4 punteggi restituiti dal FCSRT, in particolare si registrano miglioramenti significativi a carico della rievocazione immediata (DFR, $p=0,011$) e differita (IFR, $p=0,013$) di materiale verbale non inserito all'interno di un contesto dotato di significato. Questo risultato sottolinea un incremento delle abilità mnesiche sia nella componente a breve che in quella a lungo termine.

A livello qualitativo, durante la somministrazione della testistica, i soggetti hanno riportato di aver fatto ampio uso delle strategie mnesiche apprese durante l'intervento stesso. Invece, non si registrano cambiamenti significativi negli altri due punteggi di tale test, volti a valutare la rievocazione totale immediata e differita, mediata dall'utilizzo del cue semantico. Probabilmente, tale risultato può essere interpretato alla luce del fatto che il punteggio della maggior parte dei partecipanti in questi due valori si collocavano già all'interno del range di normalità prima dell'intervento di stimolazione cognitiva.

Inoltre, tale risultato sottolinea come la prestazione mnesica dei partecipanti migliori in presenza di un cue semantico, rispetto a quando viene richiesto ai soggetti di rievocare in completa autonomia e senza suggerimenti le parole target. La facilitazione della rievocazione guidata rispetto a quella libera appare così confermata anche nel nostro campione sperimentale di soggetti con *Mild Cognitive Impairment*.

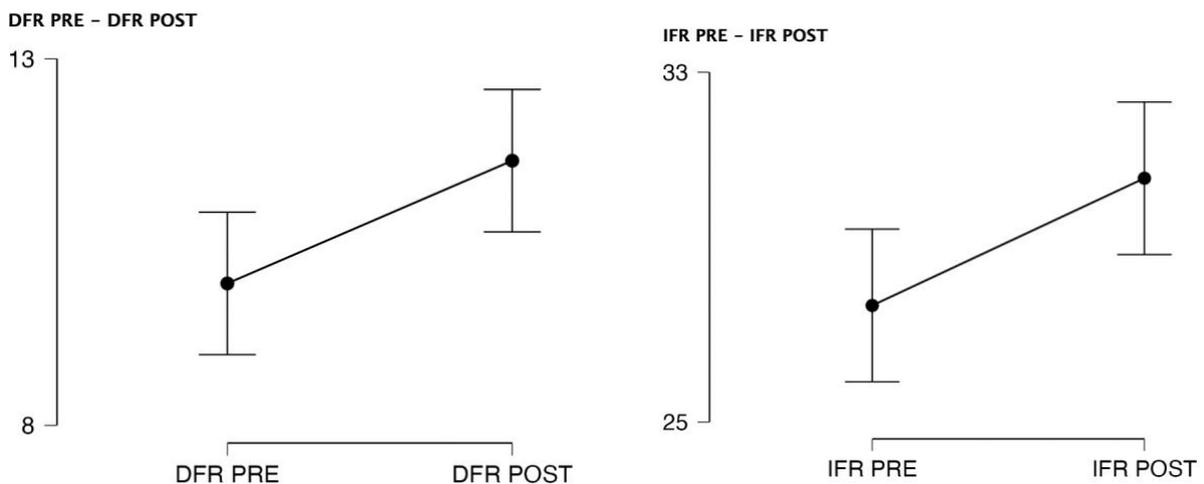


Figure 4.2 e 4.3: Rappresentazioni grafiche dei due indici del FCSRT, in particolare il Delayed Free Recall e l'Immediate Free Recall.

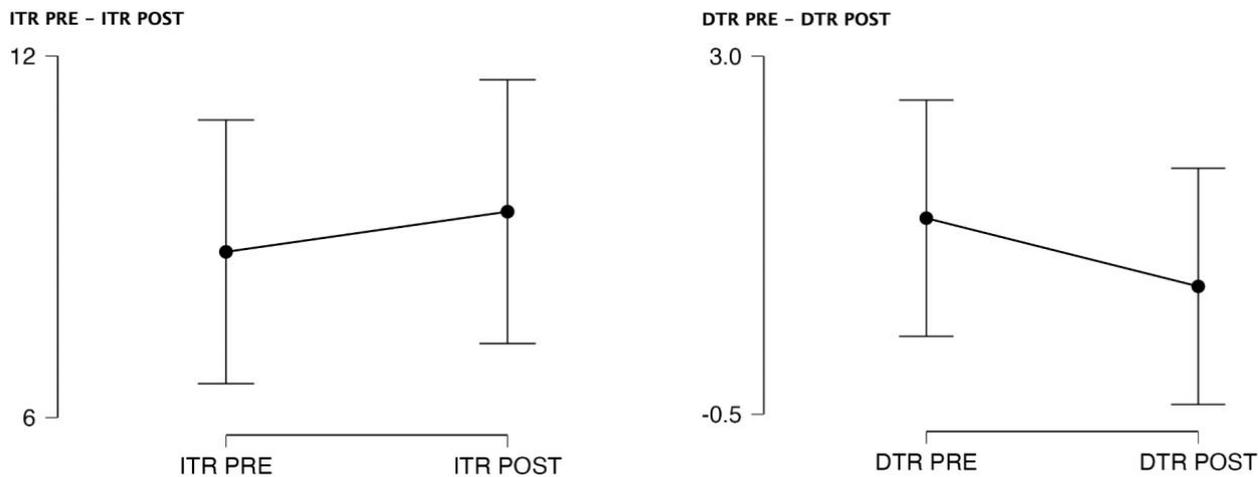


Figura 3.4 e 4.5: Rappresentazioni grafiche dei due indici del FCSRT, in particolare il Delayed Total Recall e l'Immediate Total Recall.

Funzioni esecutive

La FAB, volta a valutare le funzioni esecutive, non presenta un miglioramento significativo tra la condizione di pre e post trattamento ($p=0,277$). Tuttavia, a livello qualitativo si sottolinea come tutti i partecipanti abbiano totalizzato il punteggio massimo nei sub-test di sensibilità all'interferenza ed in quello delle istruzioni contrastanti.

Il grafico, inoltre, ci permette di evidenziare come già al pre-test buona parte dei partecipanti avesse il punteggio massimo o un punteggio vicino al massimo, ovvero 18.

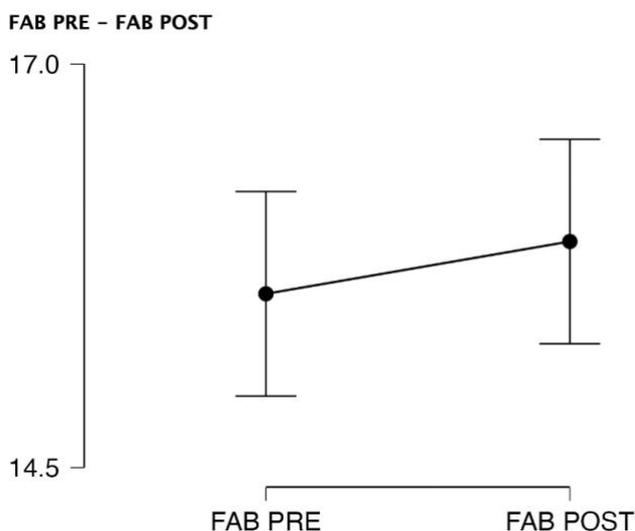


Figura 4.6: Grafico rappresentativo del cambiamento pre e post trattamento alla Frontal Assessment Battery.

Abilità Prassico-Costruttive e Rievocazione di materiale non verbale

Le abilità prassico-costruttive e la rievocazione di materiale non verbale è stata valutata mediante la figura complessa di Rey. Sia le abilità prassico-costruttive che la rievocazione

di materiale visuo-spaziale hanno mostrato dei cambiamenti significativi ($p=0,012$; $p=0,035$).

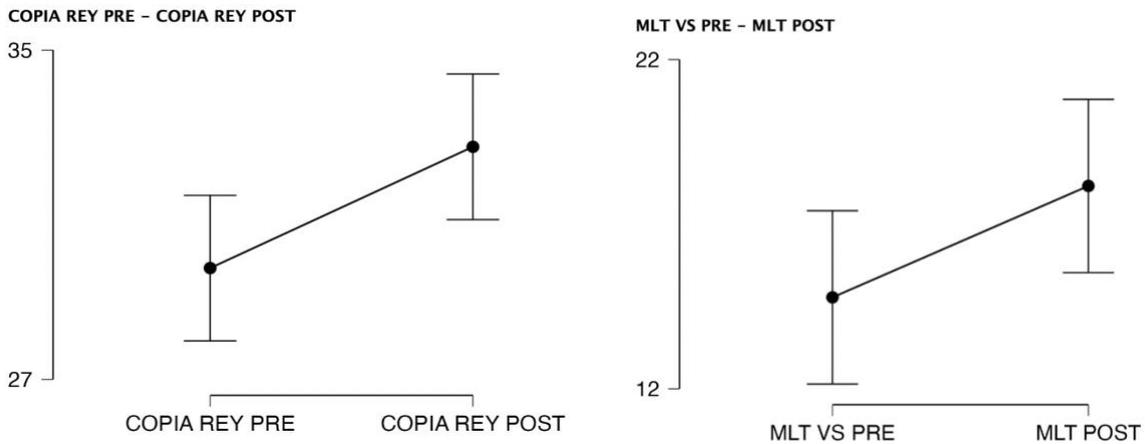


Figura 4.7 e 4.8: Rappresentazione grafica rispettivamente del cambiamento nelle abilità prassico-costruttive, valutata tramite la copia della figura di Rey e delle abilità mnestiche per materiale visuo-spaziale, valutata mediante la rievocazione della figura di Rey.

Accesso al Lessico

L'accesso al lessico è stato indagato mediante tre prove: fluenza fonemica, fluenza semantica e fluenza alternata. Nel pre-test solo un partecipante riportava un punteggio al di sotto dei range di normalità nel sub-test delle fluenze fonemiche e semantiche; invece si registra una prestazione di basso profilo nella maggior parte dei partecipanti al sub-test delle fluenze alternate e delle abilità di shifting già durante il pre-test. L'analisi dei dati sottolinea, per quanto riguarda l'accesso al lessico, come unici miglioramenti significativi il cambiamento nel punteggio per le fluenze alternate ($p= 0,015$) e per le abilità di shifting ($p=0,025$)

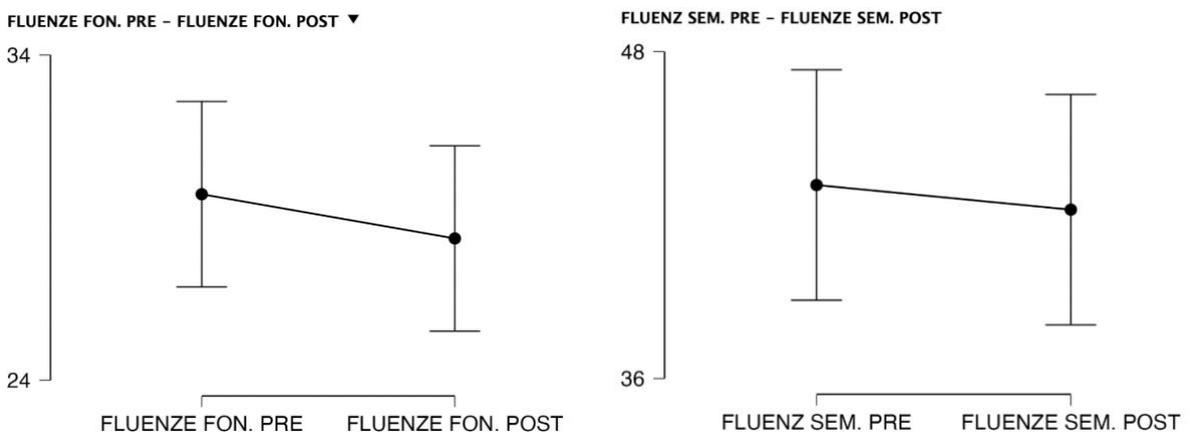


Figura 4.9 e 5.0: Rappresentazione grafica rispettivamente del cambiamento nelle prove di fluenza fonemica e di fluenza semantica.

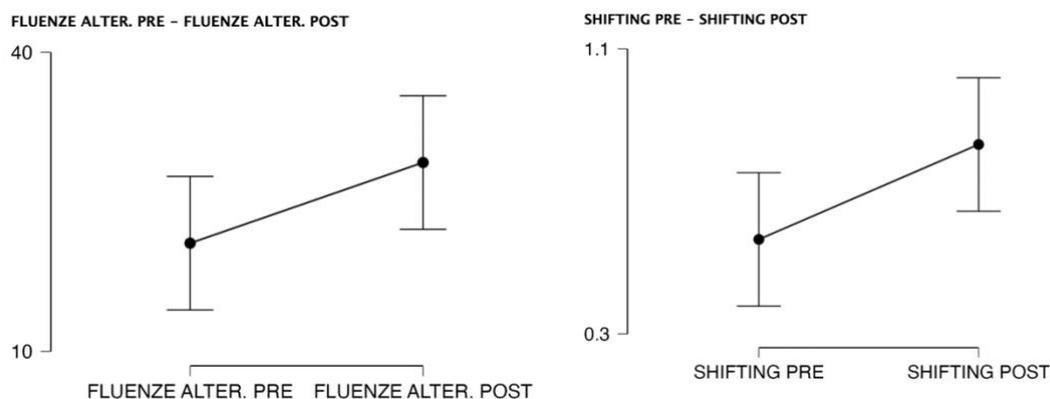


Figura 4.1 e 5.2: Rappresentazione grafica rispettivamente del cambiamento nelle prove di fluenza alternata e nel punteggio di shifting.

Abilità Attentive

Le abilità attentive sono state indagate tramite diversi test neuropsicologici: lo Stroop test, Symbol Digit Modalities Test ed il Multiple Feature Target Cancellation.

In questo caso, ci si aspetta una riduzione del tempo impiegato per lo svolgimento delle prove ed un incremento del punteggio nel Symbol Digit Modalities Test.

In nessuno di tali test, si evidenzia un miglioramento significativo; questo risultato può essere ascrivibile al fatto che solo per due partecipanti la prestazione al pre-test era al di sotto del range di normalità nel Multiple Feature Target Cancellation e solo per un paziente si evidenzia una prestazione deficitaria al Symbol Digit Modalities Test.

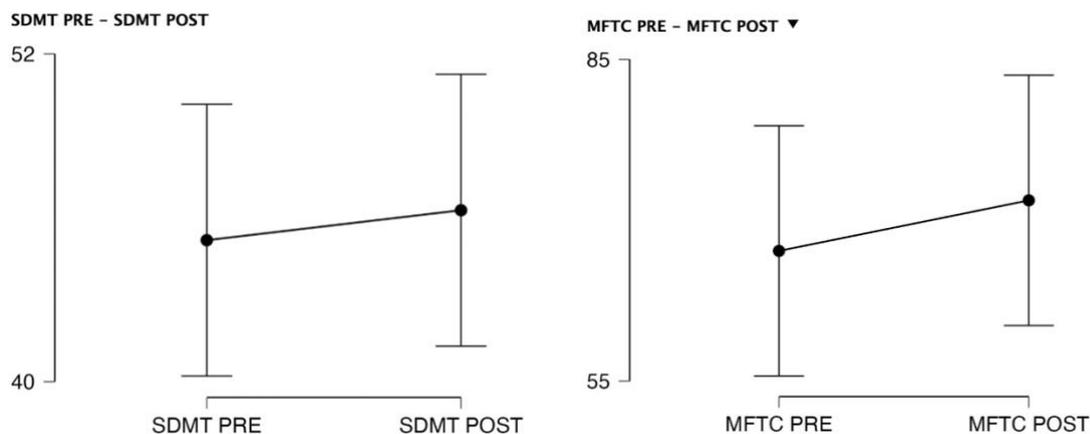


Figura 5.3 e 5.4: Rappresentazione grafica rispettivamente del cambiamento nella prova del Symbol Digit Modalities Test e del tempo impiegato per l'esecuzione del Multiple Feature Cancellation Test.

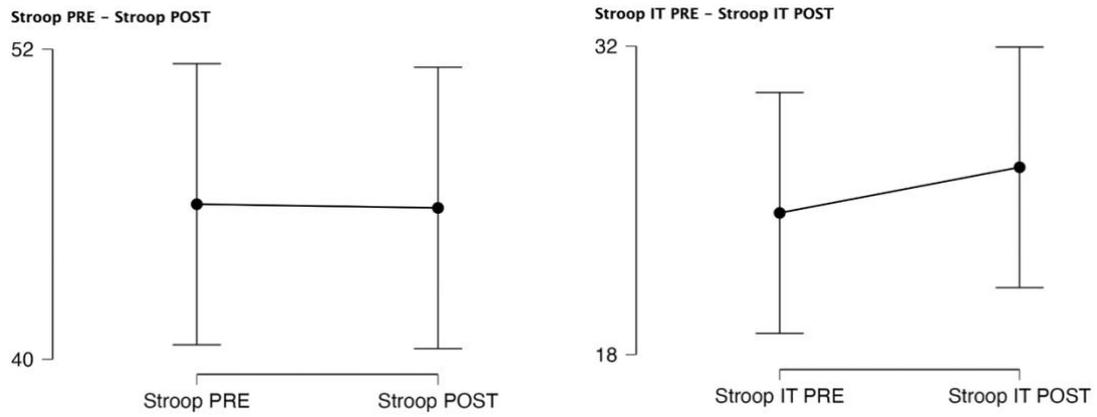


Figura 5.5: Rappresentazione grafica rispettivamente del cambiamento del tempo impiegato per l'esecuzione della prova di interferenza dello Stroop e del cambiamento nel punteggio che valuta l'interferenza del tempo tra la prova di interferenza e la media delle altre due.

Questionari Auto-Somministrati – MMQ e PGW

Inoltre, sono stati anche analizzati eventuali cambiamenti nei questionari auto-somministrati compilati all'inizio e alla fine del ciclo di stimolazione cognitiva, dopo aver effettuato il test di Shapiro-Wilk con la finalità di valutare la distribuzione dei dati campionari. Non si registrano miglioramenti significativi nel questionario volto ad indagare il benessere globale dell'individuo (*PGWBI*); tuttavia, analizzando le sotto-scale, si evidenzia un miglioramento significativo nel punteggio della salute generale ($p=0,045$). Nel *Multifactory Memory Questionnaire*, invece, si evidenzia un cambiamento significativo in termini di miglioramento nel punteggio globale del questionario ($p=0,042$), oltre che nella sotto-scala della contentezza ($p=0,017$) che indaga il livello di soddisfazione circa la proprie abilità mnesiche.

Test of Normality (Shapiro-Wilk)

| | | W | p |
|---|--|-------|-------|
| Multifactory Memory Questionnaire Globale Pre | - Multifactory Memory Questionnaire Globale Post | 0.951 | 0.647 |
| Contentezza Pre | - Contentezza Post | 0.940 | 0.461 |
| Abilità Pre | - Abilità Post | 0.916 | 0.195 |
| Strategie Pre | - Strategie Post | 0.956 | 0.722 |
| Questionario Benessere Globale Pre | - Questionario Benessere Post | 0.976 | 0.955 |
| Ansia Pre | - Ansia Post | 0.938 | 0.430 |
| Depressione Pre | - Depressione Post | 0.927 | 0.307 |
| Positività pre | - Positività post | 0.913 | 0.200 |
| Autocontrollo Pre | - Autocontrollo Post | 0.949 | 0.583 |
| Salute Generale | - Salute generale Post | 0.946 | 0.543 |
| Vitalità Pre | - Vitalità Post | 0.962 | 0.778 |

Figura 5.5: Risultati del test di Shapiro-Wilk per la verifica della normalità dei dati campionari dei questionari auto-somministrati.

Paired Samples T-Test ▼

| Measure 1 | Measure 2 | Test | Statistic | z | df | p |
|---|--|----------|-----------|--------|----|-------|
| Multifactory Memory Questionnaire Globale Pre | - Multifactory Memory Questionnaire Globale Post | Student | -1.893 | | 11 | 0.042 |
| | | Wilcoxon | 19.000 | -1.569 | | 0.063 |
| Contentezza Pre | - Contentezza Post | Student | -2.399 | | 12 | 0.017 |
| | | Wilcoxon | 14.500 | -1.922 | | 0.030 |
| Abilità Pre | - Abilità Post | Student | -0.016 | | 13 | 0.494 |
| | | Wilcoxon | 53.000 | 0.031 | | 0.525 |
| Strategie Pre | - Strategie Post | Student | -0.728 | | 11 | 0.241 |
| | | Wilcoxon | 30.000 | -0.706 | | 0.252 |
| Questionario Benessere Globale Pre | - Questionario Benessere Post | Student | 0.031 | | 12 | 0.512 |
| | | Wilcoxon | 40.500 | 0.118 | | 0.562 |
| Ansia Pre | - Ansia Post | Student | 0.574 | | 12 | 0.712 |
| | | Wilcoxon | 43.500 | 0.353 | | 0.654 |
| Depressione Pre | - Depressione Post | Student | 1.167 | | 12 | 0.867 |
| | | Wilcoxon | 25.500 | 1.050 | | 0.872 |
| Positività pre | - Positività post | Student | 0.743 | | 12 | 0.764 |
| | | Wilcoxon | 27.500 | 0.592 | | 0.750 |
| Autocontrollo Pre | - Autocontrollo Post | Student | 0.632 | | 12 | 0.730 |
| | | Wilcoxon | 40.500 | 0.667 | | 0.763 |
| Salute Generale | - Salute generale Post | Student | -1.848 | | 12 | 0.045 |
| | | Wilcoxon | 8.500 | -1.659 | | 0.053 |
| Vitalità Pre | - Vitalità Post | Student | 0.210 | | 12 | 0.581 |
| | | Wilcoxon | 34.000 | 0.089 | | 0.554 |

Note. For all tests, the alternative hypothesis specifies that Measure 1 is less than Measure 2. For example, Multifactory Memory Questionnaire Globale Pre is less than Multifactory Memory Questionnaire Globale Post.

Figura 5.6: Tabella riassuntiva dei punteggi alle sotto-scale dei questionari autosomministrati la cui ipotesi alternativa è rappresentata da $\mu_0 < \mu_1$.

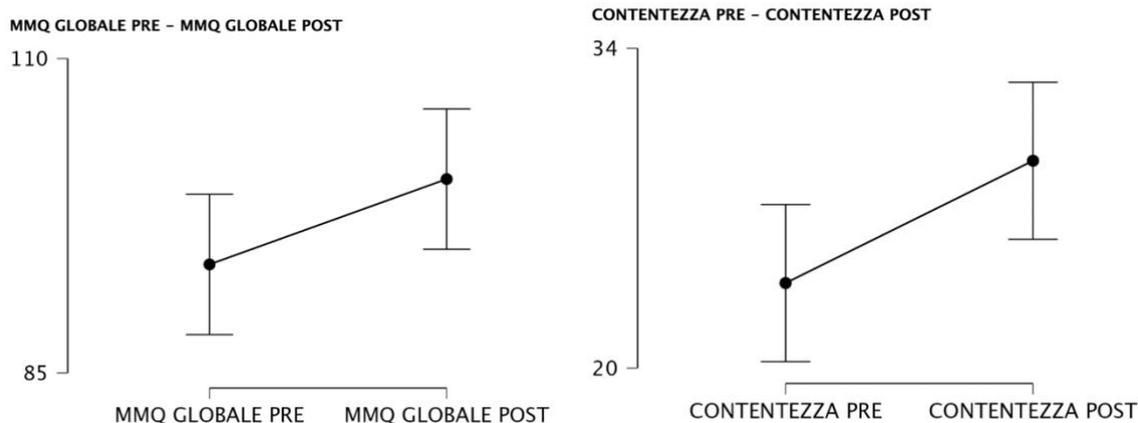


Figura 5.7 e 5.8: Rappresentazione grafica rispettivamente nel cambiamento del punteggio globale al MMQ e alla sotto-scala che valuta la "Contentezza".

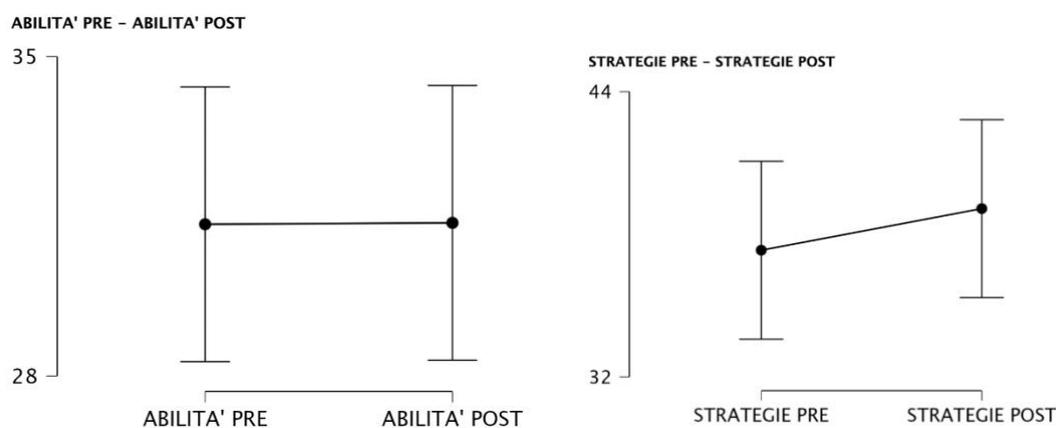


Figura 5.9 e 6.0: Rappresentazione grafica rispettivamente del cambiamento nel punteggio del MMQ alle sotto-scale che valutano le "abilità" e le "strategie".

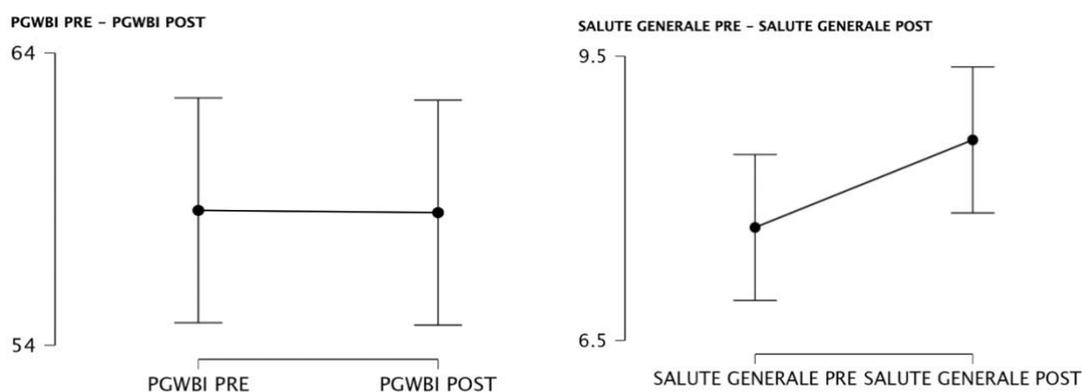


Figura 5.1 e 6.2: Rappresentazione grafica rispettivamente del cambiamento nel punteggio globale del PGWBI e della sua sotto-scala che valuta la "salute generale".

I risultati delle ulteriori sotto-scale del questionario PGWBI sono state inserite nell'appendice delle analisi statistiche.

3.5 Risultati Qualitativi

Oltre ai risultati quantitativi, sono stati anche raccolti i commenti dei partecipanti che hanno preso parte all'intervento. Anche i pazienti che apparivano più scettici all'inizio sono stati contenti di aver preso parte al ciclo di incontri.

Alcuni dei commenti raccolti sono i seguenti:

Partecipante 1: “Partecipando al gruppo non sapevo bene cosa aspettarmi, ero molto scettico (e forse si è visto); ho ricevuto invece tante informazioni su come “interagire” con la mia riluttante memoria ed ho appreso delle tecniche che non avevo mai applicato prima d’ora”

Partecipante 2: “Con il susseguirsi degli incontri, ho imparato che è possibile gestire l’ansia e quei vuoti di memoria improvvisi ed ho anche appreso tecniche per tenere a bada la memoria”

Partecipante 3: “Sono molto felice di aver avuto questa bella opportunità e spero di poter partecipare in futuro ad ulteriori incontri di questo tipo per continuare questo percorso che ho molto apprezzato”.

I miglioramenti evidenziati da un punto di vista quantitativo sono stati confermati anche a livello qualitativo. In conclusione, il feedback dei partecipanti, confermato anche dai familiari, è stato estremamente positivo, manifestando più volte la volontà di aderire nuovamente al ciclo di stimolazione cognitiva, qualora si presenti tale opportunità.

3.6 Discussione dei Risultati

Il presente studio è nato con la finalità di fornire un contributo circa l’efficacia dell’intervento di stimolazione cognitiva in pazienti con MCI, oltre che concorrere alla realizzazione di un intervento di stimolazione cognitiva standardizzato ed empiricamente efficace per questa categoria di pazienti.

Rispetto all’obiettivo di potenziare le abilità cognitive, sono stati evidenziati dei miglioramenti significativi in alcune di esse, misurate mediante la testistica neuropsicologica, oltre che nell’auto-percezione delle proprie capacità.

In particolare, coerentemente con il campione sperimentale, il cui 73% mostrava delle difficoltà mnesiche, l’intervento ha avuto come target principale il potenziamento della memoria. In linea con ciò, a livello statistico, sono emersi miglioramenti significativi, sia

nelle abilità mnesiche valutate mediante informazioni verbali che tramite materiale visuo-spaziale.

L'apprendimento e la rievocazione di materiale verbale non inserito all'interno di un contesto dotato di significato, valutato tramite il Free and Cued Selective Reminding Test, mette in luce un miglioramento significativo nel post-test nella rievocazione immediata e differita (dopo un intervallo di 20 minuti) di una lista di parole.

I miglioramenti delle abilità mnesiche non sono circoscritti al materiale verbale, bensì si registrano miglioramenti significativi anche nella rievocazione differita di materiale visuo-spaziale non familiare.

Sebbene l'intervento avesse come focus principale il rafforzamento delle abilità mnesiche, sono stati realizzati incontri specifici deputati al potenziamento delle altre abilità cognitive (attenzione, funzioni esecutive, accesso al lessico, abilità prassico-costruttive), sia mediante esercizi carta-matita che giochi mirati. A tal proposito, i partecipanti hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo anche nella capacità di alternare due compiti differenti, abilità indagata tramite il test delle fluenze alternate e nel corrispettivo punteggio di shifting ed anche nelle abilità prassico-costruttive. Infine, non si registrano cambiamenti significativi nelle abilità attentive e nelle funzioni esecutive, questo risultato potrebbe essere ascritto al fatto che già nella valutazione pre-stimolazione, la maggior parte dei partecipanti avesse una prestazione rientrante nei range di normalità in tali prove neuropsicologiche.

I risultati derivanti dai test neuropsicologici sono stati integrati anche i punteggi ottenuti dalla compilazione autonoma di questionari, volti ad indagare il benessere e l'auto-percezione della propria memoria.

I partecipanti hanno riportato durante gli incontri, di avvertire un miglioramento del tono dell'umore e dell'emotività quotidiana; tuttavia, non si registra un cambiamento significativo nel punteggio globale del benessere (PGWBI). L'analisi delle sotto-scale che compongono il questionario ha, però, evidenziato un cambiamento degno di nota nel punteggio della salute generale, volto ad indagare la preoccupazione per la propria salute, la presenza di dolori fisici, nonché la capacità di riuscire a svolgere ciò che si desidera.

Seppur in parte, tale risultato conferma alcuni studi presenti in letteratura che descrivono come l'intervento di stimolazione cognitiva impatti anche sul benessere dell'individuo (Carcelén-Fraile, 2022).

Il secondo questionario auto-somministrato, il MMQ, invece, ha indagato tre principali aree: la soddisfazione circa le proprie abilità mnestiche, le abilità mnestiche (intese come numero di dimenticanze e/o errori quotidiani) e le strategie adottate.

Il punteggio globale dei soggetti tra le due condizioni presenta un cambiamento significativo in termini clinici, indicativo di un'auto-percezione migliore rispetto alle proprie abilità mnestiche. In particolare, l'analisi delle singole sotto-scale sottolinea che solo il sub-test che indaga la soddisfazione ha evidenziato un miglioramento nell'auto-percezione della propria memoria tra il periodo pre e post stimolazione.

Nel sub-test valutante le abilità mnestiche si sottolinea, invece, un trend di punteggi piuttosto stazionario rispetto alla compilazione antecedente all'inizio dell'intervento; invece, seppur non si raggiunga la significatività statistica, si evidenzia un incremento dei punteggi nel sub-test che indaga l'utilizzo delle strategie. Quest'ultimo dato è stato confermato anche dagli stessi partecipanti durante la valutazione neuropsicologica post-intervento; essi hanno dichiarato di adottare le tecniche mnestiche adottate durante l'intervento di stimolazione per ricordare la lista di parole presentate.

Infine, oltre ai dati prettamente numerici, le analisi qualitative hanno sottolineato una rilevante soddisfazione da parte dei partecipanti ed una elevata motivazione a partecipare nuovamente ad un intervento simile qualora gli venga proposta tale opportunità.

Alla luce dei presenti dati, si può affermare che gli obiettivi iniziali, ovvero il potenziamento delle abilità cognitive ma anche del benessere e dell'auto-percezione delle proprie capacità, per cui è stato implementato l'intervento di stimolazione cognitiva sono stati raggiunti; tale raggiungimento è stato confermato sia dai dati quantitativi, derivanti dalla testistica neuropsicologiche che dai questionari auto-somministrati, sia da quelli qualitativi.

3.7 Limiti della ricerca e prospettive future

Il presente studio non risulta essere esente da alcuni limiti che è indispensabile citare.

Il primo limite evidente e che impatta inevitabilmente anche sulle analisi statistiche è dato dalla bassa numerosità campionaria. Il campione sperimentale, infatti, non è sufficientemente rappresentativo della popolazione di riferimento, ovvero l'insieme di pazienti con tale condizione clinica.

Tuttavia, nonostante l'ampio bacino di utenti afferenti al reparto di "Neurologia", solo 15 persone hanno aderito al ciclo di stimolazione cognitiva. Tale risultato sottolinea come sia ancora poco conosciuto il ruolo della neuropsicologia nell'ambito delle patologie neurodegenerative, oltre che la secondaria importanza attribuita al benessere mentale.

Inoltre, il campione sperimentale presenta un'importante eterogeneità rispetto all'eziologia del quadro cognitivo (probabile Alzheimer, altre condizioni mediche, precedente abuso di alcol). Di conseguenza, tale eterogeneità interferisce anche con la possibilità di realizzare un intervento il più possibile compatibile con le difficoltà del singolo individuo.

Inoltre, sebbene nella fase di post-test siano stati somministrati tutti i test neuropsicologici presentati nella sezione 3.3, ad alcuni partecipanti che avevano già svolto la valutazione neuropsicologica non erano stata somministrata la testistica completa, per cui non è stato possibile indagare eventuali cambiamenti nella fase di post-test.

Un ulteriore limite rilevante riguarda l'assenza di un gruppo di controllo, motivo per cui è difficile comprendere se i risultati ottenuti siano effettivamente frutto di un miglioramento del funzionamento cognitivo o se siano ascrivibili ad una maggior familiarizzazione con le prove neuropsicologiche, fenomeno definito nell'ambito neuropsicologico come "effetto pratica" (Hausknecht et al, 2007).

Con la finalità di ridurre il più possibile l'effetto pratica, nella condizione post-stimolazione sono state somministrate versioni parallele del medesimo test neuropsicologico; tuttavia ciò non è stato sempre possibile poiché di alcuni test adottati non erano presenti tali varianti.

Attualmente è in atto il periodo di mantenimento a seguito del quale verrà svolto il follow up, per verificare se il miglioramento ottenuto risulti momentaneo o dimostri un mantenimento nel tempo.

Infine, con l'obiettivo di indagare ulteriormente l'efficacia e la validità di tale intervento di stimolazione cognitiva, sarebbe necessario incrementare la numerosità del gruppo sperimentale e reclutare un ulteriore gruppo con funzione di controllo, in modo da poter aver risultati più affidabili dal punto di vista statistico.

3.8 Conclusioni

Gli importanti cambiamenti demografici che hanno caratterizzato gli ultimi decenni hanno reso le patologie neurodegenerative la nuova emergenza di questo millennio.

Rientrano all'interno di questa nuova emergenza, i quadri di *Mild Cognitive Impairment*, un'etichetta diagnostica piuttosto recente, a lungo associata ad una fase intermedia tra il *normal aging* e il *pathological aging*. Ad oggi, sono ancora numerose le tematiche aperte circa tale condizione clinica, seppur risulti ormai assodato che l'evoluzione in un quadro di demenza conclamato non rappresenti una *conditio sine qua non*.

Inoltre, dalla concettualizzazione iniziale di Peterson (1999) che prevedeva solamente la presenza di un disturbo mnesico, la più recente categorizzazione nosografica, conseguente alla Consensus Conference di Stoccolma (2003) include come criterio principale un disturbo soggettivo del funzionamento cognitivo.

Con l'obiettivo di prevenire tali quadri clinici, negli ultimi anni, si è assistito ad un significativo incremento di ricerche nell'ambito dell'invecchiamento volte ad identificare i principali fattori di rischio e gli eventuali fattori di protezione.

A tal proposito, uno studio recente (Mayer, 2017) ha evidenziato come riducendo del solo 20% i 7 fattori di rischio (obesità, attività fisica, fumo, depressione, ipertensione, diabete e bassa scolarizzazione) per l'insorgenza della demenza si assisterebbe ad una riduzione di circa 53 mila casi. Oltre alle attività preventive, la ricerca si sta adoperando per identificare anche eventuali trattamenti da poter adottare per rallentare il declino cognitivo.

Ad oggi, non vi è ancora un trattamento farmacologico elettivo e tra le "*Best Practice*" (2018) per il trattamento delle patologie neurodegenerative si evidenzia l'intervento di stimolazione cognitiva.

Numerosi studi hanno mostrato l'impatto positivo dell'intervento di stimolazione cognitiva in soggetti con MCI, sia in termini di miglioramento del funzionamento cognitivo (Scherman, 2017) che in termini di incremento del tono dell'umore (Leone et al., 2018). Tuttavia, seppur l'efficacia di tale intervento sia oramai provata, ad oggi, non sono ancora presenti protocolli standardizzati.

Di conseguenza, il presente progetto di ricerca svolto in collaborazione con il reparto di Neurologia dell'Ospedale Morgagni-Pierantoni di Forlì rappresenta un contributo per la

realizzazione di un intervento di stimolazione cognitiva standardizzato ed empiricamente efficace per pazienti MCI.

L'intervento, della durata di 8 incontri, è stato realizzato a partire dal protocollo di stimolazione per pazienti con MCI ideato dall'Ospedale di Foggia (2018) e presentato in occasione del Quindicesimo Congresso di Neuro-epidemiologia, seppur siano state apportate alcune modifiche in modo da renderlo maggiormente adatto al campione sperimentale della ricerca. La stimolazione cognitiva, considerando le caratteristiche del campione sperimentale, ha avuto come focus principale il potenziamento delle abilità mnesiche, tuttavia, mediante esercizi carta-matita e giochi mirati, alcuni incontri sono stati deputati al rafforzamento delle altre abilità cognitive come attenzione, funzioni esecutive, accesso al lessico. Inoltre, gli incontri hanno avuto anche una finalità psico-educativa, fornendo ai partecipanti strategie mirate per far fronte alle possibili difficoltà sperimentate nella vita quotidiana.

Al termine dell'intervento, i partecipanti sono stati valutati nuovamente dal punto di vista neuropsicologico, confrontando i medesimi punteggi pre e post-intervento.

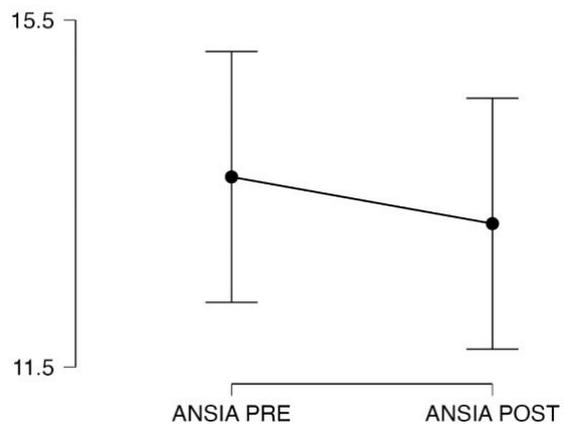
Le analisi statistiche sottolineano dei miglioramenti significativi ($p < 0,05$) nelle abilità mnesiche sia per informazioni verbali che per materiale visuo-spaziale. Inoltre, sono stati evidenziati miglioramenti significativi anche nelle abilità di shifting e nelle abilità prassico-costruttive.

Oltre a ciò, i pazienti hanno riportato un miglioramento anche nell'auto-percezione della propria memoria, manifestando una maggior soddisfazione rispetto alle proprie abilità mnesiche. Infine, seppur non si evidenzia un cambiamento significativo nel punteggio globale al questionario volto a valutare il benessere complessivo, l'analisi delle sottoscale del questionario ha evidenziato un miglioramento ($p < 0,05$) negli item che indagano la salute generale dell'individuo.

In conclusione, tale modello di stimolazione cognitiva appare efficace nel trattamento del *Mild Cognitive Impairment*, potenziando non solo il funzionamento cognitivo, ma anche l'auto-percezione che il soggetto possiede circa le sue abilità. Tuttavia, si rendono indispensabili studi futuri che superino i limiti evidenti nel presente progetto.

Appendice Analisi Statistiche

ANSIA PRE - ANSIA POST



DEPRESS PRE - DEPRESS POST

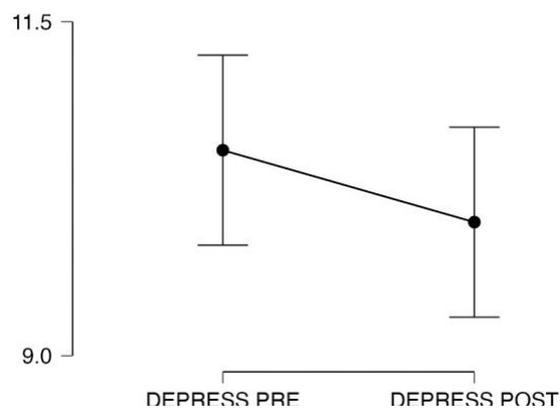
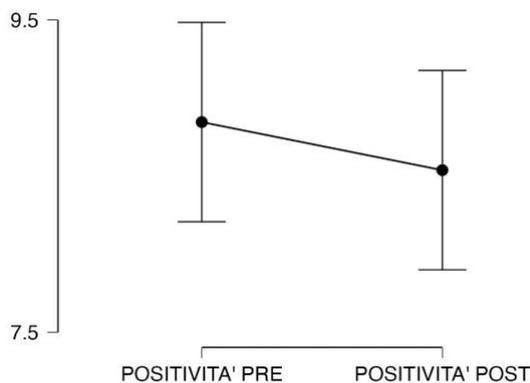


Figura 6.3 e 6.4: Rappresentazione grafica rispettivamente del cambiamento alla sottoscala dell' "ansia" e della "depressione" del questionario PGWBI.

POSITIVITA' PRE - POSITIVITA' POST



AUTOCONTROLLO PRE - AUTOCONTROLLO POST

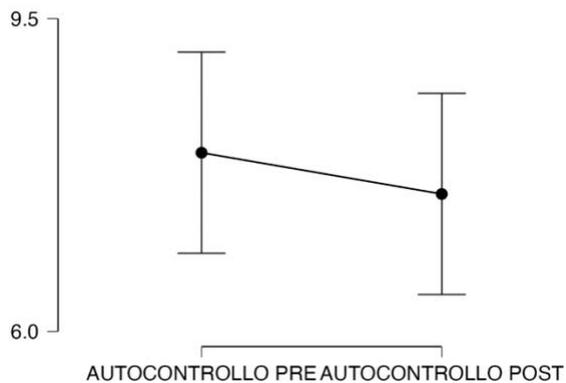


Figura 6.5 e 6.6: Rappresentazione grafica rispettivamente del cambiamento alla sottoscala della "positività" e dell' "autocontrollo" del questionario PGWBI.

VITALITA' PRE - VITALITA' POST

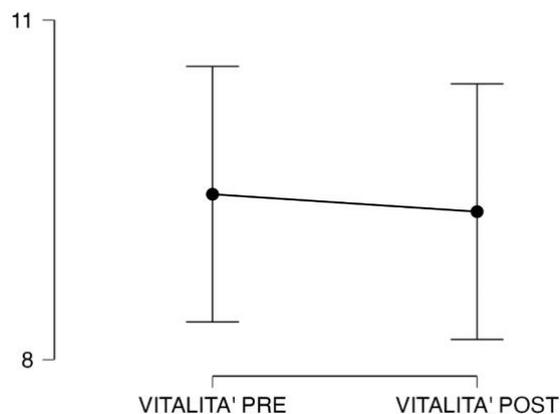


Figura 6.7: Rappresentazione grafica del cambiamento alla sottoscala della "vitalità" del questionario PGWBI.

Bibliografia

- Aerts, L. H. (2017). Effects of MCI subtype and reversion on progression to dementia in a community sample. *Neurology*, 88(23), 2225-2232.
- Allain, H. B.-F. (2007). Treatment of the mild cognitive impairment (MCI). *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 22(4), 189-197.
- Altman, J. (1962). Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Scienze*, 135(3509), 1127-1128.
- Andersen, K. L. (1999). Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. *Neurology*, 53(9), 1992-1992.
- Andrzejewski, S. J. (1991). Prospective memory skill. *Bulletin of Psychonomic Society*, 29, 304-306.
- Anikina, O. V. (2015). Edutainment as a modern technology of education. *Procedia-Social and Behavioural Sciences*, 166, 475-479.
- Appollonio, I. L. (n.d.). The frontal Assessment Battery (FAB): normative values in a population sample. *Neurological Science*, 26, 108-116.
- Bailly, M. D. (2015). Precuneus and cingulate cortex atrophy and hypometabolism in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: MRI and 18F-FDG PET quantitative analysis using FreeSurfer. *BioMed research international*.
- Baker, L. D.-S. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Archives of neurology*, 67(1), 71-79.
- Barulli, D. &. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in cognitive sciences*, 17(10), 502-509.
- Beck, A. T. (Harcourt Brace Jovanovich). *Beck depression Inventory*. New York: 1987.
- Beghi, E. L. (2018). 15th Italian Congress of Neuroepidemiology. *Neuroepidemiology*, 50, 74-103.
- Belleville, S. C. (2011). Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*, 134(6), 1623-1634.
- Bermejo, P. E.-S. (2023). Role of Citicoline in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Neuroscience Insights*, 18.
- Biddle, S. J. (2011). Physical activity and mental health in children and adolescents: a review of reviews. *British journal of sports medicine*, 45(11), 886-895.

- Bizzozzero, G. (1894). An address on the growth and regeneration of the organism: delivered before a general meeting of the XIth international medical congress, held in Rome, 1894. *British Medical Journal*, 1(1736), 728.
- Boele, H. J. (2013). Axonal sprouting and formation of terminals in the adult cerebellum during associative motor learning. *Journal of Neuroscience*, 33(45), 17897-17907.
- Boyle, P. A. (2010). The APOE ϵ 4 allele is associated with incident mild cognitive impairment among community-dwelling older persons. *Neuroepidemiology*, 34(1), 43-49.
- Brendel, M. P. (2015). Depressive symptoms accelerate cognitive decline in amyloid-positive MCI patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 42, 716-724.
- Broadhouse, K. M. (2020). Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI. *NeuroImage Clinical*, 25, 102182.
- Bruscoli, M. &. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International psychogeriatrics*, 16(2), 129-140.
- Caffarra, P. V. (2002). A short version of the Stroop test: normative data in an Italian population sample. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12(4), 111-115.
- Caffarra, P. V. (2002). Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurological sciences*, 22, 443-447.
- Caffarra, P., Gardini, S., Zonato, F., Concari, L., Dieci, F., Copelli, S., ... & Venneri, A. (2011). Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(9), 982-988.
- Cantarella, A. M. (2015). Interventi di potenziamento del ben-essere psicologico nell'invecchiamento. *Interventi di potenziamento del ben-essere psicologico nell'invecchiamento*, 109-121.
- Caprara, G. V. (2017). Positivity: The dispositional basis of happiness. *Journal of Happiness Studies*, 18, 353-371.
- Carcelén-Fraile, M. D.-D.-A.-R.-M.-C.-C. (2022). Cognitive stimulation as alternative treatment to improve psychological disorders in patients with mild cognitive impairment. *Journal of clinical Medicine*, 11(14), 39-47.
- Carlsson, A. (1987). Brain neurotransmitters in aging and dementia: similar changes across diagnostic dementia groups. *Gerontology*, 33(3-4), 159-167.
- Cartabellotta, A. E. (2018). Linee guida per la diagnosi, il trattamento e il supporto dei pazienti affetti da demenza. *Evidence*, 1-7.

- Cassidy, L. F. (2020). Oxidative stress in Alzheimer's disease: A review on emergent natural polyphenolic therapeutics. *Complementary therapies in medicine*, 49, 102294.
- Corder, E. H. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 216(5123), 921-923.
- Costa, A. B. (2014). Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. *Neurological Science*, 35, 365-372.
- Craik, F. I. (1982). Aging and cognitive deficits: The role of attentional resources. *Aging and cognitive processes*, 191-211.
- Cristina Polidori, M. &. (2014). Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease—challenges and perspectives. *Current Pharmaceutical Design*, 20(18), 3083-3982.
- Cristofori, I. C.-Z. (2019). Executive functions. *Handbook of clinical neurology*, 163, 197-219.
- Csukly, G. S. (2016). The differentiation of amnesic type MCI from the non-amnesic types by structural MRI. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 52.
- Danelli, L. A. U. R. A. (2012). Fisiologia del sistema di lettura nella normalità e nei disturbi evolutivi.
- Davis, S. W. (2008). Que PASA? The posterior–anterior shift in aging. *Cerebral cortex*, 18(5), 1201-1209.
- De Beni, R. &. (2015). *Psicologia dell'invecchiamento e della longevità*. Il mulino.
- Deller, T. H. (2006). Lesion-induced axonal sprouting in the central nervous system. *Brain Repair*, 101-121.
- Dennis, N. A. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. *he Handbook of Aging and Cognition*, 10-63.
- Derogatis, L. R. (1999). The SCL-90-R, Brief Symptom Inventory, and Matching Clinical Rating Scales.
- Dolcos, F. R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 819-825.
- Dong, H. S. (2016). Characteristics of neurocognitive functions in mild cognitive impairment with depression. *International Psychogeriatrics*, 28(7), 1181-1890.

- Doody, R. S. (2009). Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*, 72(18), 1555-1561.
- Erixon-Lindroth, N. F. (2005). The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 138(1), 1-12.
- Ellis, A. (2003). Cognitive restructuring of the disputing of irrational beliefs. *Cognitive behavior therapy: Applying empirically supported techniques in your practice*, 79-83.
- Faucounau, V., Wu, Y. H., Boulay, M., De Rotrou, J., & Rigaud, A. S. (2010). Cognitive intervention programmes on patients affected by mild cognitive impairment: a promising intervention tool for MCI?. *The journal of nutrition, health & aging*, 14, 31-35
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., ... & Tragl, K. H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 68(4), 288-291.
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41(7), 1006-1006.
- Fratiglioni, L., Viitanen, M., von Strauss, E., Tontodonati, V., Herlitz, A., & Winblad, B. (1997). Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology*, 48(1), 132-138.
- Gaser, C., & Schlaug, G. (2003). Brain structures differ between musicians and non-musicians. *Journal of neuroscience*, 23(27), 9240-9245.
- Girtler, N., De Carli, F., Amore, M., Arnaldi, D., Bosia, L. E., Bruzzaniti, C., ... & Brugnolo, A. (2015). A normative study of the Italian printed word version of the free and cued selective reminding test. *Neurological Sciences*, 36, 1127-1134.
- Ghafoori, S., & Shalbaf, A. (2022). Predicting conversion from MCI to AD by integration of rs-fMRI and clinical information using 3D-convolutional neural network. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 17(7), 1245-1255.
- Grady, C. L. (2008). Cognitive neuroscience of aging. *Annals of the new york Academy of Sciences*, 1124(1), 127-144.
- Grande, G., Vanacore, N., Maggiore, L., Cucumo, V., Ghiretti, R., Galimberti, D., ... &

- Clerici, F. (2014). Physical activity reduces the risk of dementia in mild cognitive impairment subjects: a cohort study. *Journal of Alzheimer's disease*, *39*(4), 833-839.
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2003). Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: A prospective MRI study. *Neuropsychologia*, *41*(14), 1929–1941.
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*, *14*(2), 224.
- Hampstead, B. M., Stringer, A. Y., Stilla, R. F., Deshpande, G., Hu, X., Moore, A. B., & Sathian, K. (2011). Activation of effective connectivity changes following explicit-memory training for face-name pairs in patients with mild cognitive impairment: A pilot study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *25*(3), 210–222.
- Han, Y., Lui, S., Kuang, W., Lang, Q., Zou, L., & Jia, J. (2012). Anatomical and functional deficits in patients with amnesic mild cognitive impairment. *PloS one*, *7*(2), e28664.
- Hankey, G. J. (1999). Smoking and risk of stroke. *Journal of cardiovascular risk*, *6*(4), 207-211.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In G. H. Bower (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 22, pp. 193–225). New York: Academic Press.
- Hausknecht, J. P., Halpert, J. A., Di Paolo, N. T., & Moriarty Gerrard, M. O. (2007). Retesting in selection: a meta-analysis of coaching and practice effects for tests of cognitive ability. *Journal of Applied Psychology*, *92*(2), 373.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of Behaviour*, John Wiley & Sons, New York.
- Hinton-Bayre, A., & Geffen, G. (2005). Comparability, reliability, and practice effects on alternate forms of the Digit Symbol Substitution and Symbol Digit Modalities tests. *Psychological assessment*, *17*(2), 237.
- Howard, M. W., Bessette-Symons, B., Zhang, Y., & Hoyer, W. J. (2006). Aging selectively impairs recollection in recognition memory for pictures: Evidence from

- modeling and receiver operating characteristic curves. *Psychology and Aging*, 21(1), 96–106.
- Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J., & Dixon, R. A. (1999). Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging?. *Psychology and aging*, 14(2), 245.
- Hyde, K. L., Lerch, J., Norton, A., Forgeard, M., Winner, E., Evans, A. C., & Schlaug, G. (2009). Musical training shapes structural brain development. *Journal of Neuroscience*, 29(10), 3019-3025.
- Iannizzi, P., Bergamaschi, S., Mondini, S., & Mapelli, D. (2015). Il training cognitivo per le demenze e le cerebrolesioni acquisite. *Milano: Raffaello Cortina Editore*.
- Iriki, A., Tanaka, M., & Iwamura, Y. (1996). Coding of modified body schema during tool use by macaque postcentral neurones. *Neuroreport*, 7(14), 2325-2330.
- James, W. (1890). *The principles of psychology*, 2 voll., Holt, New York
- Jensen, C. S., Hasselbalch, S. G., Waldemar, G., & Simonsen, A. H. (2015). Biochemical markers of physical exercise on mild cognitive impairment and dementia: systematic review and perspectives. *Frontiers in neurology*, 6, 187.
- Johnson, M. K., Hashtroudi, S., & Lindsay, D. S. (1993). Source monitoring. *Psychological Bulletin*, 114(1), 3–28.
- Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc*. 1983 Dec;31(12):721-7.
- 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.
- Kitwood, T. (2015). *Riconsiderare la demenza*. Edizioni Centro Studi Erickson.
- Klekociuk, S. Z., Summers, J. J., Vickers, J. C., & Summers, M. J. (2014). Reducing false positive diagnoses in mild cognitive impairment: the importance of comprehensive neuropsychological assessment. *European journal of neurology*, 21(10), 1330-e83.
- Köbe, T., Witte, A. V., Schnelle, A., Lesemann, A., Fabian, S., Tesky, V. A., ... & Flöel, A. (2016). Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and

cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 131, 226-238.

Peter Klussmann, J., Wittekindt, C., Florian Preuss, S., Al Attab, A., Schroeder, U., & Guntinas-Lichius, O. (2006). High risk for bilateral Warthin tumor in heavy smokers—review of 185 cases. *Acta oto-laryngologica*, 126(11), 1213-1217.

Lambert, J. C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Harold, D., Naj, A. C., Sims, R., Bellenguez, C., et al. (2013). Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 45(12), 1452–1458.

Levi-Montalcini, R. (2011). “Elogio dell’Imperfezione” Dalai Editore

Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychology and Aging*, 9(3), 339–355.

Lourida, I., Soni, M., Thompson-Coon, J., Purandare, N., Lang, I. A., Ukoumunne, O. C., & Llewellyn, D. J. (2013). Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*, 479-489.

Lourida, I., Hannon, E., Littlejohns, T. J., Langa, K. M., Hyppönen, E., Kuźma, E., & Llewellyn, D. J. (2019). Association of lifestyle and genetic risk with incidence of dementia. *Jama*, 322(5), 430-437.

Ma, L. (2020). Depression, anxiety, and apathy in mild cognitive impairment: current perspectives. *Frontiers in aging neuroscience*, 9.

Magni, E., Binetti, G., Bianchetti, A., Rozzini, R., & Trabucchi, M. (1996). Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *European Journal of Neurology*, 3(3), 198-202.

Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, 16(12), 1091-1101.

Manuale diagnostico e statistico dei disturbi menta-Quinta edizione.
DSM-5. Tr.it.Raffaello Cortina, Milano, 2015.

Marra, C., Gainotti, G., Scaricamazza, E., Piccininni, C., Ferraccioli, M., & Quaranta, D. (2013). The Multiple Features Target Cancellation (MFTC): an attentional visual conjunction search test. Normative values for the Italian population. *Neurological Sciences*, 34, 173-180.

- Martin, A.J., Friston K.J., Colecatch, J.G. e Frackowiak, R.S.J. (1991), Decrease In regional cerebral blood flow with normal aging in “*Journal of Cerebral flow and Metabolism*” 11(4), pp.684-689
- Mecocci, P., & Polidori, M. C. (2012). Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(5), 631-638.
- McGrattan, A. M., Pakpahan, E., Siervo, M., Mohan, D., Reidpath, D. D., Prina, M., ... & DePEC team. (2022). Risk of conversion from mild cognitive impairment to dementia in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 8(1), e12267.
- McLachlan, E. M., Jänig, W., Devor, M., & Michaelis, M. (1993). Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*, 363(6429), 543-546.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49-100.
- Moè, A. (2010). *La Motivazione*. Il mulino.
- Molano, J., Boeve, B., Ferman, T., Smith, G., Parisi, J., Dickson, D., ... & Petersen, R. (2010). Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain*, 133(2), 540-556.
- Mondini, S., Madella, I., Zangrossi, A., Bigolin, A., Tomasi, C., Michieletto, M., ... & Mapelli, D. (2016). Cognitive reserve in dementia: implications for cognitive training. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 84.
- Moorthy, D., Peter, I., Scott, T. M., Parnell, L. D., Lai, C. Q., Crott, J. W., ... & Troen, A. M. (2012). Status of vitamins B-12 and B-6 but not of folate, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism are associated with impaired cognition and depression in adults. *The Journal of nutrition*, 142(8), 1554-1560.
- Moro, V., Condoleo, M. T., Sala, F., Pernigo, S., Moretto, G., & Gambina, G. (2012). Cognitive stimulation in a-MCI: an experimental study. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 27(2), 121-130.
- Moss, S. (2009). Edutainment. *The entertainment industry: An introduction*, 248-272.

- Nagamatsu, L. S., Chan, A., Davis, J. C., Beattie, B. L., Graf, P., Voss, M. W., ... & Liu-Ambrose, T. (2013). Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *Journal of aging research*, 2013.
- Nantachai, G., Vasupanrajit, A., Tunvirachaisakul, C., Solmi, M., & Maes, M. (2022). Oxidative stress and antioxidant defenses in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 79, 101639.
- Newman, A. B., Fitzpatrick, A. L., Lopez, O., Jackson, S., Lyketsos, C., Jagust, W., ... & Kuller, L. H. (2005). Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(7), 1101-1107.
- Ninomiya, T. (2014). Diabetes mellitus and dementia. *Current Diabetes Reports*, 14, 1-9.
- Nocentini, U., Giordano, A., Vincenzo, S. D., Panella, M., & Pasqualetti, P. (2006). The Symbol Digit Modalities Test--Oral version: Italian normative data. *Functional neurology*, 21(2), 93-96.
- Nordahl, C. W., Ranganath, C., Yonelinas, A. P., DeCarli, C., Reed, B. R., & Jagust, W. J. (2005). Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43(11), 1688-1697.
- Nystoriak, M. A., & Bhatnagar, A. (2018). Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 135.
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Ageing clinical and experimental research*, 24, 218-226.
- Nuzum, H., Stickel, A., Corona, M., Zeller, M., Melrose, R. J., & Wilkins, S. S. (2020). Potential benefits of physical activity in MCI and dementia. *Behavioural neurology*, 2020
- Onur, O. A., Kukolja, J., Nolfo, N., Schlegel, M., Kaesberg, S., Kessler, J., ... & Kalbe, E. (2016). P1-051: Cognitive Training Fosters Compensatory Mechanisms in MCI. *Alzheimer's & Dementia*, 12, P420-P420.
- Paillard, J. (1976). Reflections on the usage of the concept of plasticity in neurobiology. *Journal de Psychologie normale et pathologique*.
- Pantev, C., Engelien, A., Candia, V., & Elbert, T. (2001). Representational cortex in musicians: plastic alterations in response to musical practice. *Annals of the New York academy of sciences*, 930(1), 300-314.
- Prado, C. E., Watt, S., Treeby, M. S., & Crowe, S. F. (2019). Performance on

- neuropsychological assessment and progression to dementia: A meta-analysis. *Psychology and aging*, 34(7), 954.
- Pierrucini-Faria F, Jones J.A., Almeida Q.J., (2016)
 “Insight into dopamine-dependent planning deficits in Parkinson’s disease: A sharing of cognitive & sensory resources” *Neuroscience*, 318, (219-229)
- Pihlajamaki, M., Jauhiainen, A. M., & Soininen, H. (2009). Structural and functional MRI in mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*, 6(2), 179-185.
- Peters, R., Poulter, R., Warner, J., Beckett, N., Burch, L., & Bulpitt, C. (2008). Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC geriatrics*, 8, 1-7.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., ... & Jack, C. R. (2009). Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of neurology*, 66(12), 1447-1455.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, 275(3), 214-228.
- Petersson, S. D., & Philippou, E. (2016). Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review of the evidence. *Advances in Nutrition*, 7(5), 889-904.
- Phelps, E. B., & Swantek, S. (2022). Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Essential Reviews in Geriatric Psychiatry*, 337-342.
- Raz, N. (2005). The aging brain observed in vivo: Differential changes and their modifiers. In R. Cabeza, Nyberg, L., & Park, D. (Ed.), *Cognitive neuroscience of aging* (pp. 19–57). New York: Oxford University Press.
- Ramassamy, C. (2006). Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: a review of their intracellular targets. *European journal of pharmacology*, 545(1), 51-64.
- Ramón y Cajal S (1892), El nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos in “Revista de Cenciassa Médicas”.
- Trait the Brain Consortium (2017). Randomized trial on the effects of a combined physical/cognitive training in aged MCI subjects: the Train the Brain study. *Scientific Reports*, 7,1-15
- Reas, E. T., Shadrin, A., Frei, O., Motazed, E., McEvoy, L., Bahrami, S., ... &

- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2023). Improved multimodal prediction of progression from MCI to Alzheimer's disease combining genetics with quantitative brain MRI and cognitive measures. *Alzheimer's & Dementia*.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current directions in psychological science*, 17(3), 177-182.
- Reynolds, C. A., Zavala, C., Gatz, M., Vie, L., Johansson, B., Malmberg, B., et al. (2013). Sortilin receptor 1 predicts longitudinal cognitive change. *Neurobiology of Aging*, 34(6), 1710e11–1718.
- 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.
- Riha, P. D., Rojas, J. C., Colorado, R. A., & Gonzalez-Lima, F. (2008). Animal model of posterior cingulate cortex hypometabolism implicated in amnesic MCI and AD. *Neurobiology of learning and memory*, 90(1), 112-124.
- Rosen, A. C., Suigiura, L., Kramer, J. H., Whitfield-Cabrieli, S., & Gabrieli, J. D. (2011). Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: A pilot study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26, 349–357.
- Rusanen, M., Kivipelto, M., Quesenberry, C. P., Zhou, J., & Whitmer, R. A. (2011). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of internal medicine*, 171(4), 333-339.
- Rutter, M. (2007). Gene–environment interdependence. *Developmental science*, 10(1), 12-18.
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D., & Crawford, J. (2014). P2-287 PREVALENCE OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI) IN DIVERSE ETHNO-CULTURAL AND GEOGRAPHICAL REGIONS INTERNATIONALLY: THE COSMIC COLLABORATION. *Alzheimer's & Dementia*, 10, P582-P582.
- Sadetzki, S., Oberman, B., Mandelzweig, L., Chetrit, A., Ben-Tal, T., Jarus-Hakak, A., ... & Wolf, M. (2008). Smoking and risk of parotid gland tumors: a nationwide case-control study. *Cancer*, 112(9), 1974-1982.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403–428.
- Siemers, E. R., Sundell, K. L., Carlson, C., Case, M., Sethuraman, G., Liu-Seifert, H., ... & Demattos, R. (2016). Phase 3 solanezumab trials: secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia*, 12(2), 110-120.

- Snellgrove, C. A. (2005). *Cognitive screening for the safe driving competence of older people with mild cognitive impairment or early dementia* (Vol. 26). Canberra, Australia: ATSB.
- Snowdon, D. A. (1997). Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *The Gerontologist*, 37(2), 150-156.
- Shors, T. J., Anderson, M. L., Curlik Ii, D. M., & Nokia, M. S. (2012). Use it or lose it: how neurogenesis keeps the brain fit for learning. *Behavioural brain research*, 227(2), 450-458.
- Stephan, B. C. M., Hunter, S., Harris, D., Llewellyn, D. J., Siervo, M., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2012). The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Molecular psychiatry*, 17(11), 1056-1076.
- Tariska, P., & Paksy, A. (2000). Cognitive enhancement effect of piracetam in patients with mild cognitive impairment and dementia. *Orvosi hetilap*, 141(22), 1189-1193.
- Thaipisuttikul, P., Jaikla, K., Satthong, S., & Wisajun, P. (2022). Rate of conversion from mild cognitive impairment to dementia in a Thai hospital-based population: A retrospective cohort. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 8(1), e12272.
- Triantoro, S. A. F. A. R. I. A. (2014). Forgiveness, gratitude, and happiness among college students. *International journal of public health science*, 3(4), 241-245.
- Tyng, C. M., Amin, H. U., Saad, M. N., & Malik, A. S. (2017). The influences of emotion on learning and memory. *Frontiers in psychology*, 1454.
- Valenza, E., & Turati, C. (2019). *Promuovere lo sviluppo della mente*. Il Mulino.
- Von Arnim, C. A., Herbolzheimer, F., Nikolaus, T., Peter, R., Biesalski, H. K., Ludolph, A. C., ... & ActiFE Ulm Study Group. (2012). Dietary antioxidants and dementia in a population-based case-control study among older people in South Germany. *Journal of Alzheimer's disease*, 31(4), 717-724.
- Wang, Y., Chan, G. L., Holden, J. E., Dobko, T., Mak, E., Schulzer, M., et al. (1998). Age- dependent decline of dopamine D1 receptors in human brain: A PET study. *Synapse*, 30(1), 56-61.
- Zhang, S., Smailagic, N., Hyde, C., Noel-Storr, A. H., Takwoingi, Y., McShane, R., & Feng, J. (2014). 11 C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
- Zimmerman, M. E., Katz, M. J., Wang, C., Burns, L. C., Berman, R. M., Derby, C. A., ...

& Lipton, R. B. (2015). Comparison of “Word” vs. “Picture” version of the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) in older adults. *Alzheimer's & dementia: diagnosis, assessment & disease monitoring*, 1(1), 94-100.

Sitografia

- <https://www.salute.gov.it/portale/demenze/dettaglioContenutiDemenze.jsp?lingua=italiano&id=2402&area=demenze&menu=vuoto#:~:text=Attualmente%20il%20numero%20totale%20dei,sul%20piano%20economico%20e%20organizzativo>
- <https://www.populationpyramid.net>
- <https://sociale.regione.emilia-romagna.it/anziani/alzheimer-e-demenze-senili/PUBBLICAZIONESTIMOLAZIONECOGNITIVAaggiornatasettembre2017.pdf>
- https://www.epicentro.iss.it/demenza/pdf/convegno2018/16nov18_Ve%20VIsessione_pdf/Impatto%20economico_F_Mayer.pdf

Ringraziamenti

In questo giorno, si conclude ufficialmente quello che più che un percorso universitario è stato un percorso di vita.

Dedico questo traguardo alla *Nicole quattordicenne* dalla camera incasinata quanto la sua testa, che si rifugiava nella lettura e nella scrittura cercando di trovare un po' di ordine. Ci hai messo anni per smettere di sentirti inadeguata e mai all'altezza ma la vita ti ha insegnato che non puoi pretendere applausi da fan della musica rock se suoni sinfonie classiche. Quella sensazione costante di caos, quella persistente inadeguatezza accompagnata dalla tua ipersensibilità hanno trovato ordine e senso in questo percorso.

Ora, a tutti quelli che hanno goduto delle tue difficoltà, puoi offrire una consulenza psicologica, ovviamente a costo maggiorato, per aiutarli a superare la loro frustrazione.

Ai miei genitori, il grazie più sincero per avermi messo nelle condizioni di performare al meglio, facendovi carico di ogni responsabilità pur di permettermi di focalizzarmi al massimo su questo percorso.

Caro Papà, grazie per avermi esortato a seguire ciò che più mi piace, per avermi fatto capire che la sensazione di non guardare l'orologio sul posto di lavoro è milioni di volte più importante di 100 euro in più di stipendio. Seppur con contenuti diversi, i nostri lavori, come le nostre personalità, sono molto più simili di quanto si possa pensare, forse parlano lingue diverse, ma le intenzioni alla base sono le stesse; come mi hai detto tu un giorno *“io cerco di evitare che i problemi si presentino e di risolverli una volta manifestati”*.

Cara Mamma, grazie per avermi facilitato concretamente la vita quotidiana, per i borsoni pieni di cibo così *“non devi fare la spesa”*, per aver sempre dato valore al mio studio senza sminuirlo. Tu mi hai segnato che *“chi semina gentilezza, raccoglie amore”* con i tuoi gesti di bontà quotidiana, alle volte anche oltre il necessario. Penso che il mio bisogno di aiutare gli altri risieda proprio in tutti quei gesti continui e privi di interessi che tu fai da sempre.

Cari genitori, grazie per avermi insegnato il valore dei soldi senza avermi fatto mai mancare niente, per avermi aiutato a trovare il positivo anche nelle esperienze più difficili, per avermi esortato a guardare il mondo dalla prospettiva più luminosa e soprattutto a *“buttare il cuore oltre l'ostacolo”*.

Ai miei fratelli, Luca ed Elisa, per essere i miei complici migliori, per esserci stati nei momenti di leggerezza ed in quelli di difficoltà. Siamo estremamente diversi tra noi, ma

forse è proprio questo il nostro maggior punto di forza. Grazie Luchi per tutto ciò che mi hai insegnato implicitamente ed esplicitamente. Grazie a te ho imparato che un joystick staccato dalla console non può funzionare (e alle volte anche quello attaccato può non andare), ma ho anche imparato che l'”*audacia attira la fortuna*” e non il viceversa e che dietro a posizioni apparentemente agiate ci sono sacrifici non visibili a tutti.

Grazie Eli per essere la mia migliore amica e la mia confidente più sincera. Grazie per tutte le volte che mi hai interrogata e protetto dallo sbattere la testa contro il muro (non solo metaforicamente), sappi che sarò sempre pronta a saltellare con te dalla felicità, dopo averti enunciato tutte le criticità del caso. Qualunque cosa accada, sappiamo che noi tre ci ritroveremo sempre ad un tavolo dove sarò palesemente “bullizzata” da voi due.

Ai miei nonni, le colonne portanti della mia vita, non basterebbero migliaia di righe per ringraziarvi di tutto ciò che avete fatto per me.

Siete la personificazione di forza, sacrificio, bontà, generosità e dedizione.

A *Matteo*, per esserci scelti come reciproci punti di riferimento da più di sei anni. Grazie per tutto l'amore che mi hai donato, per la premura che mi riservi, per apprezzarmi in modo continuo sia a livello personale che professionale. Da due diciasettenni spensierati che si sono incontrati in una discoteca, siamo diventati due giovani adulti e chissà cos'altro ci riserverà il futuro.

A *Ginevra, Aurora, Virginia ed Emmanuel*, all'amicizia nata tra i banchi della quarta fila ma soprattutto alla volontà di non perdersi. Alle nostre rimpatriate estive con la musica in sottofondo di DeeJay on Stage (oltre alle lamentele di Auri per la sua scarsa salute), alle videochiamate, alla volontà di esserci reciprocamente seppur a distanza di chilometri.

Ad *Alice*, coinquilina, supervisore, compagna di lamentele ma *soprattutto amica*. Tra tisane notturne, pranzi e cene discutibili, armadi crollati e casi umani, hai colorato ed alleggerito la permanenza in terra straniera (ma anche quella in patria).

A *Valentina*, raggio di bontà raro, grazie per non esserci perse negli anni e per aver sempre trovato le modalità di coltivare la nostra amicizia anche se non sempre fisicamente vicine. Nonostante tutto, sei sempre stata una delle poche persone che c'è stata nei momenti più colorati ed in quelli più offuscati.

Ad *Elisa ed Erica*, agli aperitivi che diventano cene e poi uscite post-cena, alle lamentele e alle preoccupazioni sulla vita da adulti, ai problemi risolti prenotando un viaggio per Ibiza in piena sessione (chi lo avrebbe mai detto?) ma soprattutto alle belle dormite in

piedi con Fisher in sottofondo.

A *Nicole*, ne sono passati di anni da quando ci hanno nominato “Nichi-1 e Nichi-2”, da quando passavamo i pomeriggi a studiare insieme e a farci foto su Retrica. Grazie per il tuo spirito di iniziativa e la tua presenza nella mia vita da ormai più di 10 anni.

Alla *Dott.ssa Mambelli*, il grazie più sincero per avermi affiancato in questo percorso di tirocinio, per tutte le conoscenze che mi ha trasmesso e soprattutto per avermi ricordato di essere una persona, prima che una psicologa.

A tutte le *persone*, dalle più grandi alle più piccine, che ho incontrato tramite esperienze lavorative e tirocinio, grazie perché il nostro rapporto non è mai stato unidirezionale, ma sempre bidirezionale; vi sarò sempre debitrice perché da ognuno di voi ho imparato qualcosa, trovando conferma del fatto che questo è il lavoro che voglio fare nella mia vita.

Sono grata alla vita perché sono circondata da persone che mi riempiono d'amore e perché ho la possibilità di fare il lavoro più bello nel mondo, contribuendo, seppur in piccola parte, alla felicità altrui.