



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato finale

## **Differenze tra ENB-2 e ADAS-cog nel misurare i cambiamenti cognitivi dopo trattamento per Disturbo Neurocognitivo Maggiore**

*Differences between ENB-2 and ADAS-cog in measuring cognitive changes after treatment for Major Neurocognitive Disorder*

***Relatrice:***

Prof.ssa Franca Stablum

***Correlatrice:***

Dott.ssa Donatella Sava

***Laureanda:***

Matilde Bombardini

***Matricola:***

2046300

Anno Accademico 2023-2024



# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>CAPITOLO 1: Disturbo Neurocognitivo Maggiore</b> .....	2
<b>CAPITOLO 2: Test e scale di valutazione</b> .....	11
<b>CAPITOLO 3: La ricerca</b> .....	19
3.2 Materiali e metodi .....	20
3.2.1 Partecipanti .....	20
3.2.2 Strumenti.....	21
3.2.3 Procedura .....	30
3.3 Risultati .....	31
3.4 Discussione e conclusioni .....	41
3.4.1 Discussione .....	41
3.4.2 Limiti e prospettive future .....	44
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	45
<b>SITOGRAFIA</b> .....	61

## INTRODUZIONE

In conseguenza all'invecchiamento della popolazione e quindi all'aumento delle malattie neurodegenerative, si sono sviluppati numerosissimi studi tesi all'individuazione dei sintomi cognitivi delle varie forme di demenza. Ciò ha portato alla costruzione di un'ampia gamma di test e scale di valutazione volta alla diagnosi dei deficit cognitivi nel Disturbo Neurocognitivo maggiore. Partendo da strumenti abbastanza grossolani, che rispecchiavano i modelli esplicativi degli anni 60-70 del '900, si è progressivamente passati, sotto l'influenza dei nuovi modelli di funzionamento cognitivo, alla costruzione di test più articolati e sofisticati. Il più diffuso a livello internazionale è l'ADAS-cog, ma negli anni sono stati costruiti numerosi strumenti rivolti anche alla popolazione italiana. D'altra parte, l'ADAS-cog, nato come strumento diagnostico per la malattia di Alzheimer, considera categoria principale la memoria, ma nei Disturbi Neurocognitivi di altra natura può rivelarsi meno sensibile a fini diagnostici, a monitorare i cambiamenti legati all'evoluzione della malattia o come strumento di valutazione sull'efficacia dei training cognitivi, specie se essi non sono ancorati ai soli aspetti mnestici. Argomento della tesi è stato perciò rilevare le differenze tra ADAS-cog e ENB-2, test che prende in esame in maniera esaustiva le principali sfere cognitive, in un gruppo di partecipanti che presentava un disturbo Neurocognitivo Maggiore di stadio lieve, ma con basi eziologiche diverse. Pazienti con malattia di Alzheimer, forme di demenza di tipo fronto-temporale, vascolare, a corpi di Lewy o mista sono stati distribuiti in modo omogeneo e casuale tra 4 sottogruppi, omogenei per stadio di malattia, età e scolarità. I partecipanti assegnati ai gruppi sperimentali effettuavano tre tipologie di trattamento (Training Cognitivo, Cognitive Stimulation Therapy e Terapia della Reminiscenza) per un totale di 14 sedute bisettimanali e venivano confrontati con un gruppo di controllo, in valutazioni effettuate prima dell'inizio dello stesso e alla sua fine. Questo disegno sperimentale ha lo scopo di analizzare le differenze di efficacia dei due test nel misurare i cambiamenti legati al trattamento, indipendentemente dall'eziologia del Disturbo Neurocognitivo. I risultati dimostrano l'efficacia di entrambi gli strumenti nel monitorare il disturbo Neurocognitivo Maggiore, con effetti specifici in base al tipo di trattamento effettuato.

## CAPITOLO 1

### **Disturbo Neurocognitivo Maggiore: definizione ed eziologia**

L'interesse scientifico per le malattie neurodegenerative, in particolare quelle il cui sintomo principale è il decadimento progressivo dei processi cognitivi, si è incrementato a partire dalla metà del '900 a causa del loro aumento in conseguenza dell'invecchiamento della popolazione, dovuto al miglioramento delle condizioni di vita (alimentazione, tecnologie, condizioni igienico-sanitarie) e ai minori tassi di mortalità (Borella & De Beni, 2015). Va sottolineato che l'incidenza della demenza sale esponenzialmente con l'aumentare dell'età (Prince et al., 2015), che ne è il principale fattore di rischio. Secondo le recenti proiezioni demografiche, in Italia la speranza di vita nel 2023 è arrivata a 83,1 anni (Istituto Nazionale di Statistica, 2024) ed entro il 2050 gli over 65 potrebbero rappresentare il 34,9% del totale (Istituto Nazionale di Statistica, 2022; Ministero della Salute, 2023), con conseguente incremento dei casi di demenza che rappresentano la settima causa di morte nel mondo (World Health Organization, 2020). Come risulta dal *Global Action Plan on the Public Health Response to Dementia 2017-2025* (World Health Organization, 2017), le persone affette da forme di demenza erano circa 47 milioni (5% della popolazione anziana mondiale), con previsioni di incremento fino a 135,46 milioni nel 2050, 1 nuovo caso ogni 3 secondi (Prince et al., 2015).

Il nocciolo di queste forme patologiche risiede nelle perdite di abilità cognitive, per cui il termine generico "demenza" descrive la famiglia di sindromi acquisite, croniche, progressive, generalmente irreversibili ed a prognosi infausta, caratterizzate da deterioramento progressivo delle funzioni cognitive (Borella & De Beni, 2015). Così, si parla di demenza quando fallisce il normale processo di invecchiamento e ciò si riflette in perdite di memoria, attenzione, concentrazione, percezione, abilità visuo-spaziali, orientamento, capacità prassiche e di riconoscimento, apprendimento, linguaggio, capacità di problem-solving, pensiero astratto, capacità critica e di giudizio (Borella & De Beni, 2015). Associati o precedenti ai deficit cognitivi si osservano compromissioni di tipo affettivo e sociale (disturbi dell'umore, comportamentali e di personalità) e difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane, con compromissione dell'autonomia sociale (Gauthier et al., 2021).

A livello clinico, la diagnosi di questo gruppo di malattie è formulata sulla base di criteri internazionali proposti dall'*International Classification of Diseases* (ICD-11; World Health Organization) e dal *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* (DSM-5-TR; American Psychiatric Association, 2022). Il DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) aveva introdotto modificazioni terminologiche e nosologiche definendo la famiglia delle demenze come "Disturbi Neurocognitivi", riconoscendo la preponderanza della sintomatologia cognitiva, impostazione mantenuta dal DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2022). Entrambi distinguono due diverse condizioni cliniche:

- **Disturbo Neurocognitivo Maggiore (DNC Maggiore)**, caratterizzato da un declino *significativo* in uno o più domini cognitivi rispetto al passato, con *compromissione* dell'indipendenza nelle attività di vita quotidiana e nelle attività strumentali complesse.
- **Disturbo Neurocognitivo Lieve (DNC Lieve)**, in cui si osserva un *modesto* declino di uno o più domini cognitivi *senza compromissione* dell'indipendenza nelle attività di vita quotidiana, che comunque richiedono maggiori sforzi, strategie compensative o accomodamenti da parte del paziente. A cavallo degli anni 2000 sono state condotte numerose ricerche, tese a delimitare le caratteristiche e il livello di compromissione del Mild Cognitive Impairment (MCI), individuandone tre possibili varianti (amnesico, su singolo dominio non di memoria, multidominio; Petersen, 2004), l'evoluzione per stadi, la probabilità di conversione in demenza conclamata e il tipo di demenza di cui è precursore ogni singola variante (Larrieu et al., 2002; Petersen et al., 2001).

Quindi, le due condizioni differiscono per la severità del deterioramento cognitivo (criterio A) e per il livello di compromissione dell'autonomia quotidiana (criterio B), ma in comune prevedono che il decadimento possa essere rilevato dal paziente, da un familiare/conoscente o dal medico curante, cui dovrebbe far seguito un'accurata valutazione clinico-neuropsicologica, accompagnata da test standardizzati, o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata (es. neuroimmagini). Inoltre, non è possibile formulare diagnosi di DNC se i deficit cognitivi si verificano esclusivamente all'interno di delirium o sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale o altra condizione medica, e si sottolinea l'importanza della presenza/assenza di disturbi comportamentali clinicamente significativi (apatia, sintomi psicotici, disturbi dell'umore, agitazione) (American Psychiatric Association, 2022). Sulla base del livello di compromissione, il DNC maggiore viene distinto in Lieve, Moderato, Grave, Molto-grave e Terminale (Borrioni et al., 2010; Knopman et al., 2008; Lucca et al., 2008; Morris, 1993, 1997).

L'interesse dei ricercatori si è poi ampiamente focalizzato nell'individuare le basi eziologiche del DNC maggiore, al fine di porre diagnosi e prognosi corrette in base agli specifici criteri diagnostici, caratterizzati da pattern sintomatologici diversi (Istituto Superiore di Sanità, 2023) e quindi pianificare l'intervento migliore per rallentare la progressione della malattia (Mueller et al., 2017). Spesso diverse forme eziologiche coesistono tra loro in comorbidità e sono distinguibili solo sulla base del decorso temporale, del dominio primariamente interessato e dei sintomi associati. Sulla base dell'entità eziologica/patologica nota o presunta sottostante ai deficit cognitivi, il DSM-5-TR distingue i seguenti sottotipi:

La **malattia di Alzheimer** (Alzheimer's Disease, AD), la forma neurodegenerativa più comune (60-70% dei casi; World Health Organization, 2023) tra le donne e negli over 65 (Gauthier et al., 2021), ha progressione graduale ed esordio insidioso, caratterizzato da una lunga fase asintomatica con capacità funzionali preservate e prestazioni normali ai test cognitivi (Borella & De Beni, 2015). Il sintomo principale è il deficit mnestico, accompagnato da sintomi neuropsichiatrici e comportamentali (es. agitazione, apatia, depressione, deliri, disturbi del sonno) che possono anche precedere quelli cognitivi (American Psychiatric Association, 2022). Nelle fasi iniziali della malattia, i sintomi interessano principalmente la memoria episodica, coinvolgendo gradualmente gli aspetti anterogradi, prospettici e retrogradi, poi la memoria di lavoro e quella semantica. In seguito compaiono disorientamento, disturbi del linguaggio espressivo (probabilmente dovuti a deficit di pianificazione legati alla memoria di lavoro), delle funzioni esecutive, del pensiero astratto e della capacità di giudizio, fino alla compromissione totale dell'autonomia nella fase terminale afasico-alogica-aprassica della malattia (Borella & De Beni, 2015). A livello eziopatogenico la neurodegenerazione viene ricondotta alle placche amiloidi extracellulari, per l'accumulo della proteina beta-amiloide, e ai grovigli neurofibrillari intracellulari, dovuti alla proteina tau, che portano alla perdita dell'omeostasi sinaptica e dell'integrità della rete neuronale (Knopman et al., 2021). Quindi sono considerati biomarcatori dell'AD la perdita di neuroni con conseguente atrofia corticale, tracce di beta-amiloide e proteina tau alla PET e nel liquido cerebrospinale (CSF) (American Psychiatric Association, 2022; Knopman et al., 2021) e marcatori ematici sperimentali (Gauthier et al., 2021). L'AD sembra avere origine genetica (70% del rischio di malattia), che nella forma familiare (onset precoce < 65 anni di età) è associata a mutazioni dei geni APP, PSN1 e/o PSEN2, mentre nella forma sporadica (onset tardivo > 65 anni di età) è legata alla mutazione del gene APOE-e4 (Bellenguez et al., 2017; de Rojas et al., 2021).

La terza forma neurodegenerativa per frequenza (10% dei casi; Gauthier et al., 2021) è la **demenza fronto-temporale** (Frontotemporal Dementia, FTD), seconda tra quelle ad esordio precoce (età inferiore a 65 anni, con media intorno ai 50 anni) (American Psychiatric Association, 2022; Bang et al., 2015; Hodges et al., 2003; Knopman et al., 2021). Essa procede progressivamente, causando atrofia frontale e/o temporale, spesso in maniera asimmetrica nei due emisferi, con estensione ai lobi parietali e gangli della base (Borella & De Beni, 2015; Devenney et al., 2019). È caratterizzata da deficit comportamentali, esecutivi, linguistici, spesso associati a sintomi motori ed alterazioni della personalità (Gauthier et al., 2021; Olney et al., 2017). Circa il 40% degli individui affetti da FTD ha storia familiare di DNC ad esordio precoce che nel 10-15% dei casi ha portato ad identificare una trasmissione autosomica dominante (Greaves & Rohrer, 2019). I fattori genetici sembrerebbero essere legati a mutazioni nel gene per la proteina tau, per la progranulina e nel gene C9ORF72. Le prime due portano alla formazione di aggregazioni proteiche all'interno dei neuroni, mentre la mutazione del gene C9ORF72 rappresenta la causa più comune per la FTD familiare (American Psychiatric Association, 2022; Gauthier et al., 2021). Quindi le FTD, come l'AD, sembrerebbero delle taupatie (Borella & De Beni, 2015) anche se presentano fenotipi clinici distinti associati a molteplici entità neuropatologiche (Olney et al., 2017). Sulla base della presentazione clinica predominante e delle regioni cerebrali coinvolte, si distinguono due varianti di FTD con sintomi clinici, modelli atrofici e patologie sottostanti differenti tra loro e clinicamente eterogenee (Devenney et al., 2019): la variante comportamentale (60% dei casi), caratterizzata da cambiamenti comportamentali e di personalità e la variante linguistica (afasia primaria progressiva) (40% dei casi), caratterizzata da disturbi del linguaggio e declino delle competenze linguistiche (American Psychiatric Association, 2022; Onyike & Diehl-Schmid, 2013), distinta in tre sottotipi (Gorno-Tempini et al., 2011). In generale, la FTD presenta difficoltà diagnostiche (Knopman & Roberts, 2011) a causa della sovrapposizione, clinica e patologica con altre condizioni neurologiche correlate, tra cui la paralisi sopranucleare progressiva, la degenerazione cortico-basale e la malattia dei motoneuroni (Olney et al., 2017; Younes & Miller, 2020).

La *variante comportamentale FTD* (behavioral variant FTD, bvFTD) è caratterizzata da problemi comportamentali e di personalità tra cui: apatia, disinibizione, perdita di interesse per la socializzazione e la cura di sé, comportamenti socialmente inappropriati, cambiamenti nel comportamento alimentare (iperoralità), ipersessualità e comportamenti stereotipati (Bang et al., 2015; Gauthier et al., 2021). A livello neurocognitivo i sintomi più comuni sono: mancanza di pianificazione ed organizzazione, distraibilità, scarsa capacità di giudizio e deficit nelle funzioni esecutive. In questa forma di FTD il declino cognitivo è meno evidente, soprattutto nelle fasi iniziali, inoltre apprendimento, memoria e capacità percettivo-motorie sono relativamente

preservate (American Psychiatric Association, 2022; Rascovsky et al., 2011). Essa si associa ad atrofia dei lobi frontali (specialmente mediali) e temporali anteriori (American Psychiatric Association, 2022) e si sovrappone, a livello sindromico, con diversi disturbi psichiatrici primari (depressione maggiore, disturbi bipolari, schizofrenia) (Lanata & Miller, 2016).

La *demenza semantica* (semantic variant PPA, sv-PPA) rappresenta il primo sottotipo della variante linguistica, colpisce la conoscenza fattuale ed è caratterizzata da un declino progressivo nella comprensione del significato di parole e concetti e da una grave anomia. I pazienti preservano la fluenza dell'eloquio, ma perdono la capacità di nominare concetti, persone, luoghi o oggetti familiari, manifestando frequenti parafrasi semantiche e circonlocuzioni (Gauthier et al., 2021). Essa si associa ad atrofia dei lobi temporali medio, inferiore ed anteriore, in modo bilaterale ed asimmetrico, ma con danno principale all'emisfero sinistro (American Psychiatric Association, 2022). Con il progredire della malattia, quando l'atrofia si diffonde dai lobi temporali alla corteccia orbitofrontale, si sviluppano i sintomi comportamentali (Bang et al., 2015).

La seconda variante linguistica è l'*afasia progressiva non fluente/agrammatica* (nonfluent/agrammatic variant PPA, nfv-PPA), con produzione del linguaggio caratterizzata da eloquio faticoso ed agrammatismo (Gorno-Tempini et al., 2011). Tali difficoltà sono causate da deficit nel linguaggio motorio, con conseguente difficoltà nella corretta articolazione e pronuncia delle parole (Gauthier et al., 2021). Questi pazienti commettono errori sonori nel parlato ed usano un eloquio telegrafico che preserva però il significato della parola (Bang et al., 2015), in quanto la comprensione e la memoria sono relativamente risparmiate a stadi lievi di malattia (Gauthier et al., 2021). In questo caso la bioimmagine evidenzia atrofia frontale-insulare prevalentemente posteriore sinistra (American Psychiatric Association, 2022).

La terza variante è costituita dall'*afasia progressiva logopenica* (logopenic variant PPA, lv-PPA) caratterizzata dalla difficoltà nel recupero delle parole con frequenti pause durante l'eloquio che portano ad un linguaggio faticoso e non fluente, senza deficit articolatori (Devenney et al., 2019). La ripetizione e la comprensione di frasi lunghe e complesse risulta deficitaria a causa di problemi legati alla memoria fonologica a breve termine e di lavoro, mentre il significato, la semantica, la grammatica e la comprensione di singole parole e semplici frasi rimangono preservate (Gauthier et al., 2021; Gorno-Tempini et al., 2011). Essa è associata alla disfunzione temporo-parietale sinistra ed è spesso causata dalla patologia della malattia di Alzheimer (American Psychiatric Association, 2022).

La **demenza a corpi di Lewy** (Lewy Body Dementia, LBD) rappresenta il 5% dei casi di demenza e colpisce in particolare uomini di età superiore a 75 anni (American Psychiatric Association, 2022; Hogan et al., 2016; Prasad et al., 2023), ma a causa della sovrapposizione clinica con altre forme di demenza è spesso sottodiagnosticata (Vann Jones & O'Brien, 2014; Kane et al., 2018; Sanford, 2018). Si caratterizza per l'esordio insidioso, accompagnato da episodi prodromici confusionali (delirio) ad insorgenza acuta (American Psychiatric Association, 2022) e si manifesta con deficit cognitivi, sintomi psicotici e disfunzioni motorie (Borella & De Beni, 2015). In fase precoce si osservano disturbi dell'attenzione, delle funzioni esecutive e delle abilità visuospatiali, mentre in seguito emergono disturbi della memoria (Gauthier et al., 2021). Caratteristica clinica fondamentale della LBD (Prasad et al., 2023) sono le fluttuazioni cognitive, per le oscillazioni di attenzione e vigilanza, confondibili con delirium (American Psychiatric Association, 2022), che possono provocare sonnolenza diurna, linguaggio incomprensibile, coscienza alterata, sguardo fisso, difficoltà nello svolgimento di più attività contemporaneamente (Prasad et al., 2023), difficoltà nell'analisi, sintesi e riconoscimento di stimoli visivi, scarsa capacità di problem solving e difficoltà di orientamento (Borella & De Beni, 2015; McKeith et al., 2017). La variabilità nella presentazione dei sintomi richiede una valutazione approfondita, basata su osservazioni strutturate, anche da parte del caregiver e sull'utilizzo di scale di valutazione specifiche (American Psychiatric Association, 2022), come la Dementia Cognitive Fluctuation Scale (Gomperts, 2016; Lee et al., 2014). La compromissione mnemonica non è specifica (Prasad et al., 2023), sebbene possa verificarsi un deterioramento della memoria a breve termine per problemi nel recupero delle informazioni immagazzinate (Gomperts, 2016). La diagnosi di LBD è facilitata dalla presenza di allucinazioni visive complesse e ricorrenti presenti all'esordio solo in questa forma di demenza (Oda et al., 2009; Walker et al., 2015). Tali allucinazioni sono generalmente unimodali ed emotivamente neutrali, ma occasionalmente possono provocare paura ed emozioni negative nel paziente (Gomperts, 2016), con ansia, apatia, depressione, deliri (spesso paranoici) e disturbi del sonno REM (American Psychiatric Association, 2022; Gauthier et al., 2021). Con il progredire della malattia il paziente manifesta anche deficit motori, spesso simmetrici e caratterizzati da bradicinesia, rigidità e disturbi dell'andatura (Gomperts, 2016; Jellinger & Korczyn, 2018). La LBD è legata all'accumulo della proteina alfa-sinucleina in neuroni e cellule gliali, che porta alla formazione di agglomerati (corpi di Lewy) in diverse parti del sistema nervoso, tra cui tronco encefalico, neocorteccia, regioni limbiche e prosencefalo (Harding & Halliday, 2001; Mueller et al., 2017). Essi ostacolano e diminuiscono l'attività dei neuroni portandoli alla morte (Gauthier et al., 2021; Prasad et al., 2023), con conseguente disfunzione a livello dei neurotrasmettitori, in particolare dopamina e acetilcolina, alla base dei sintomi della LBD (Gomperts, 2016; Prasad et al., 2023). La riduzione dei neuroni

colinergici causa il deterioramento di memoria ed apprendimento, mentre la perdita dei neuroni dopaminergici porta alle disfunzioni comportamentali, cognitive, motorie, del sonno e dell'umore (Prasad et al., 2023). Le mutazioni genetiche di GBA1, SNCA possono manifestarsi sia come LBD che come malattia di Parkinson (PD), mentre la mutazione del gene APOE-4 è in comune con la forma sporadica di AD (Gauthier et al., 2021; Gomperts, 2016; Prasad et al., 2023). Per questi motivi la LBD risulta confondibile con la demenza associata all'AD, con cui può coesistere in comorbilità (Borella & De Beni, 2015). La diagnosi differenziale tra LBD e PD si basa sull'ordine in cui emergono i sintomi cognitivi e motori (American Psychiatric Association, 2022). Nella LBD il declino cognitivo è precedente al motorio di almeno 1 anno, mentre nella PD avviene l'inverso (American Psychiatric Association, 2022; Prasad et al., 2023). Altra caratteristica della LBD è l'effetto paradossale di molti trattamenti farmacologici utilizzati (Prasad et al., 2023), i quali esacerbano i sintomi cognitivi e comportamentali che cercano di contrastare, per cui è fondamentale una diagnosi differenziale accurata, tesa ad un approccio terapeutico specifico (American Psychiatric Association, 2022; Prasad et al., 2023).

Un altro quadro frequente di demenza è quello associato alla **malattia di Parkinson** (Parkinson's Disease, PD), una patologia neurodegenerativa legata alla perdita dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra a causa della presenza di corpi di Lewy, formati per l'accumulo della proteina alfa-sinucleina (Armstrong & Okun, 2020; Gomperts, 2016; Gonzalez-Latapi et al., 2021). La progressione neuropatologica del PD è spiegata dal modello di Braak (Braak et al., 2003) che prevede una fase prodromica caratterizzata da sintomi non motori (iposmia, deficit cognitivi, disfunzioni affettivo-comportamentali, sonnolenza diurna, disturbi del sonno REM, deficit autonomici) (American Psychiatric Association, 2022; Gauthier et al., 2021; Postuma & Berg, 2019), che si incrementano all'avanzare della malattia, seguiti da quelli motori (tremore a riposo, rigidità, bradicinesia, instabilità posturale, anomalie dell'andatura) (Gomperts, 2016; Postuma et al., 2015), base della diagnosi clinica del PD, e infine dai deficit cognitivi, che portano allo sviluppo di un DNC maggiore nell'80% dei casi (American Psychiatric Association, 2022; Borella & De Beni, 2015; Hely et al., 2008). L'incidenza dei disturbi cognitivi aumenta con l'età, la durata di malattia e la gravità dei sintomi motori extrapiramidali (Locascio et al., 2003; Mortimer et al., 1982), con variazioni individuali per tempistica, tipologia e livello di deterioramento (Gonzalez-Latapi et al., 2021). L'eterogeneità dei domini cognitivi compromessi nel PD è spiegata dall'ipotesi della "doppia sindrome" (Kehagia et al., 2012), che distingue tra disturbi esecutivi (memoria di lavoro, difficoltà nella pianificazione ed esecuzione di compiti, multitasking e problem-solving), attentivi frontostriatali mediati dalla dopamina, e disturbi visuo-spaziali, mnestici e linguistici più posteriori,

modulati dall'acetilcolina (Gauthier et al., 2021; Gomperts, 2016; Gonzalez-Latapi et al., 2021). Pertanto, una valutazione accurata dei singoli domini cognitivi coinvolti è fondamentale per stimare la fisiopatologia sottostante e portare quindi allo sviluppo di trattamenti efficaci (Gonzalez-Latapi et al., 2021). Il profilo cognitivo della demenza associata al PD si sovrappone, in modo significativo, a quello osservato nella LBD e la distinzione clinica tra le due forme è definita dalla tempistica di esordio della demenza e dei sintomi motori, che anticipano quelli cognitivi di almeno un anno (American Psychiatric Association, 2022; Gauthier et al., 2021; Gomperts, 2016). Spesso, i pazienti affetti da PD, manifestano anche sintomi neuropsichiatrici tra cui apatia, depressione, cambiamenti di umore, deliri paranoici e allucinazioni visive complesse, talvolta esacerbati o aggravati da agonisti e sostituti della dopamina, cardine dei trattamenti farmacologici più utilizzati per contrastare i parkinsonismi (Armstrong & Okun, 2020; Gomperts, 2016). Sebbene attualmente non esistano ancora farmaci capaci di ritardare o prevenire il declino cognitivo conseguente al PD, un approccio diffuso negli ultimi anni è la Stimolazione Cerebrale Profonda (Deep Brain Stimulation, DBS), efficace soprattutto nei pazienti farmaco-resistenti, che contrasta i sintomi motori del PD evitando l'effetto rebound (Armstrong & Okun, 2020; Gonzalez-Latapi et al., 2021; Istituto Superiore di Sanità, 2013). Ancora oggi l'eziologia della demenza associata a PD non è del tutto chiara ed è accettata l'ipotesi di un'origine multifattoriale della malattia, nella quale interagiscono componenti ambientali (esposizione a pesticidi, solventi e lesioni cerebrali traumatiche), fisiologiche (età avanzata, disturbi dell'andatura e autonomici) e genetiche (sesso maschile, genotipo APOE-e4 e mutazioni del gene GBA) (American Psychiatric Association, 2022; Istituto Superiore di Sanità, 2013).

La **demenza vascolare** (Vascular Dementia, VaD) identifica una forma di deterioramento cognitivo secondario, correlato a una malattia internistica che causa un danno cerebrovascolare, con conseguenti anomalie nel flusso sanguigno e diminuzione di nutrienti e ossigeno diretti al cervello (Bir et al., 2021; Gauthier et al., 2021). La VaD è la seconda causa più comune di demenza (American Psychiatric Association, 2022; Borella & De Beni, 2015) e spesso si presenta in combinazione con DNC di diversa eziologia, tra cui principalmente l'AD, determinando differenti quadri di "demenza mista" (Gauthier et al., 2021; Schneider, 2022). La gravità dei segni e dei sintomi associati a tale forma di demenza dipende dalla localizzazione, dal numero e dall'estensione (focale, multifocale o diffusa) della lesione vascolare, che può essere di natura ischemica o emorragica (American Psychiatric Association, 2022; Schneider, 2022). L'eterogeneità della fisiopatologia si riflette anche nel tipo di esordio (improvviso o graduale) e decorso (rapido, statico, progressivo o a scalini) della sintomatologia, che variano notevolmente tra i casi (Borella & De

Beni, 2015; Istituto Superiore di Sanità, s.d.). Sebbene non esistano criteri diagnostici specifici, l'anamnesi, una valutazione clinica approfondita e il neuroimaging sono sufficienti per attestare la presenza di VaD, a sua volta distinta in demenza post-ictus, multinfartuale e ischemica sottocorticale (American Psychiatric Association, 2022; Istituto Superiore di Sanità, s.d.; Wong & Chui, 2022). Il profilo cognitivo è spesso caratterizzato da disfunzioni esecutive, che includono deficit attentivi, difficoltà nell'elaborazione delle informazioni, nello svolgimento di attività complesse e disorganizzazione del pensiero e del comportamento, con il coinvolgimento variabile della memoria episodica e del linguaggio (Gauthier et al., 2021; O'Brien & Thomas, 2015). Sono comuni anche sintomi psicologici quali apatia, depressione, cambiamenti di personalità e umore, associati a disturbi di deambulazione che causano instabilità e frequenti cadute (American Psychiatric Association, 2022; Borella & De Beni, 2015). A differenza delle altre forme di demenza, la VaD si associa a fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, diabete mellito, inattività fisica, fumo, angiopatia amiloide, pressione sanguigna alterata), la cui individuazione e controllo sono fondamentali per prevenire e rallentare la progressione della malattia (Wong & Chui, 2022). Inoltre, studi recenti hanno dimostrato un miglioramento globale delle funzioni cognitive a seguito di una riabilitazione cognitiva mirata in pazienti affetti da VaD (Pantoni et al., 2017; Tang et al., 2019).

Accanto a queste forme più comuni di DNC Maggiore, vengono classificate forme meno frequenti, ma comunque possibili:

**DNC dovuto a lesione cerebrale traumatica (trauma cranico).**

**DNC dovuto all'uso di sostanze/farmaci.**

**DNC dovuto all'infezione da HIV.**

**DNC dovuto a malattia da prioni.**

**DNC dovuto alla malattia di Huntington.**

**DNC dovuti ad eziologie multiple e non specificate.**

## CAPITOLO 2

### Test e scale di valutazione

La valutazione neuropsicologica è elemento fondamentale dell'indagine clinica finalizzata a determinare la presenza di sindromi che alterano il normale funzionamento cognitivo, compromettendo diversi domini tra cui memoria, attenzione, linguaggio, funzioni esecutive, funzioni visuo-spaziali e abilità prassiche (Mondini et al., 2011). Attraverso un'analisi qualitativa e quantitativa dei sintomi, tale procedura permette di individuare sia i meccanismi deficitari del paziente che quelli rimasti integri, in modo da ottenere un quadro di funzionamento complessivo e dettagliato, aggiungendo al concetto di malattia quello di salute (Borella & De Beni, 2015; McCollum & Karlawish, 2020). La valutazione neuropsicologica dell'anziano viene effettuata per molteplici esigenze cliniche, di screening e/o di ricerca, in quanto permette di distinguere fra invecchiamento normale e patologico, di confrontare la performance del paziente con il campione di riferimento corrispondente, di identificare la presenza e il livello di gravità del deterioramento cognitivo e/o danno cerebrale, permettendo di comprendere la natura del processo patologico sottostante, di formulare una diagnosi differenziale il più accurata possibile e quindi pianificare un trattamento (farmacologico e non farmacologico) specifico, monitorandone l'efficacia nel tempo (Borella & De Beni, 2015; McCollum & Karlawish, 2020). Per condurre una valutazione valida, completa e attendibile, il neuropsicologo dispone di diversi strumenti: osservazione, colloquio neuropsicologico/intervista, test cognitivi e psicologici, scale di valutazione, questionari e raccolta di informazioni da parte dei caregiver (Borella & De Beni, 2015; Mondini et al., 2011). Indipendentemente dalle motivazioni sottostanti e dagli strumenti utilizzati, è importante che la valutazione sia svolta in un'**ottica multidimensionale**, in modo da esaminare tutte le variabili biologiche, psicologiche, sociali ed economiche implicate nel processo patologico, considerando al contempo la variabilità intra e interindividuale. Per questi motivi e per la multicomponenzialità delle demenze, diventa necessario il coinvolgimento di un'equipe di professionisti (medici, psicologi, assistenti sociali, operatori sanitari ecc.) che interagiscono tra loro nell'analisi della sfera cognitiva, affettivo-emotiva, comportamentale, motoria e funzionale del paziente (American Psychiatric Association, 2022; Borella & De Beni, 2015; McCollum & Karlawish, 2020). Quindi, una buona procedura di valutazione, di screening e/o approfondimento, deve essere precoce e partire dalla raccolta dei dati anamnestici del paziente, con lo stesso e con un familiare, per evidenziare l'esistenza o meno di un peggioramento cognitivo rispetto al passato, criterio indispensabile per porre diagnosi di demenza. Successivamente il colloquio neuropsicologico permette di svolgere un esame preliminare e qualitativo dei processi cognitivi preservati e

compromessi (Borella & De Beni, 2015; Gauthier et al., 2021; Mondini et al., 2011), che serve ad indirizzare il successivo esame quantitativo attraverso test e scale di valutazione e a porre un'ipotesi diagnostica sulla patologia sottostante il declino e sul livello di gravità della malattia. I test sono costruiti sulla base di modelli esplicativi e vengono definiti come una procedura sistematica che indaga i singoli processi cognitivi o il funzionamento globale. Essi utilizzano stimoli (domande, compiti, problemi) che elicitano risposte valutabili e interpretabili quantitativamente sulla base di definiti standard prestazionali (cut-off) (Zeidner & Most, 1992). Vengono usati a fini esplorativi e/o per confrontare la prestazione del paziente nel tempo e/o per monitorare l'andamento della malattia o del trattamento, e sono costituiti da compiti appartenenti a prove standardizzate o costruite ad hoc sulla base di modelli teorici di riferimento (Gomperts, 2016; Mondini et al., 2011; Petrabissi & Santinello, 1997). Una scelta accurata del test è fondamentale per garantire una valutazione valida e attendibile, che eviti falsi positivi e negativi, per cui la selezione deve essere fatta in base all'obiettivo della valutazione, all'ipotesi diagnostica, al livello di gravità della malattia e alle caratteristiche del paziente. Il test scelto deve mantenere nel soggetto un livello adeguato di motivazione al compito, senza essere né troppo facile né troppo difficile, per evitare il verificarsi di effetti tetto e/o pavimento che falserebbero i risultati ottenuti (Borella & De Beni, 2015; Petrabissi & Santinello, 1997). In questa sezione prenderemo in esame i principali strumenti utilizzati nella pratica clinica per svolgere una valutazione neuropsicologica multidimensionale, che esplora diverse aree, tra cui quella cognitiva, comportamentale, emotivo-affettiva e funzionale.

La corretta valutazione dello **stato cognitivo** che discrimini tra normalità, MCI (amnesico, su singolo dominio non di memoria, multidominio) e demenza è essenziale per stabilire terapie farmacologiche, interventi assistenziali e l'applicazione di specifici trattamenti cognitivo-comportamentali, che possono prevenire o ritardare l'evoluzione del decadimento cognitivo o il passaggio da MCI a demenza (Borella & De Beni, 2015). Le funzioni cognitive comprendono diversi aspetti (orientamento, attenzione, memoria, linguaggio, funzioni esecutive, capacità visuo-spaziali ecc.), esaminati attraverso batterie di test globali, che valutano più processi cognitivi, o tramite test unidimensionali specifici per una certa abilità. Inoltre, a partire dagli anni 60', sono stati elaborati diversi test, batterie e scale di valutazione, più o meno complesse e generali, tesi a individuare e discriminare tra una compromissione cognitiva lieve, moderata e/o grave.

In letteratura, gli strumenti globali maggiormente utilizzati per esplorare l'ipotesi di **DNC Maggiore di stadio lieve-moderato**, possono essere suddivisi in strumenti di **screening rapido**:

Il ***Mini Mental State Examination*** (MMSE; Folstein et al., 1975) è uno dei test più utilizzati per lo screening dello stato cognitivo globale nei pazienti con DNC. Per la versione italiana del test sono stati pubblicati tre set normativi, due negli anni 90' (Magni et al., 1996; Measso et al., 1993), ancora largamente in uso, e uno nel 2020 (Carpinelli Mazzi et al., 2020), valido solo per il Mezzogiorno ma recentemente adattato anche alla popolazione del Nord Italia (Foderaro et al., 2022). Esso indaga abilità cognitive quali l'orientamento spazio-temporale, memoria (rievocazione immediata e differita), attenzione e calcolo, linguaggio (denominazione, ripetizione, lettura, comprensione e generazione di frasi) e prassia costruttiva. Su un range da 0 a 30 punti, corretto per età e scolarità, punteggi inferiori a 24 segnalano la presenza di un deficit cognitivo (Borella & De Beni, 2015). Nonostante i suoi numerosi limiti, il MMSE continua ad essere usato all'interno delle Unità Sanitarie Locali (USL), con riferimento alle vecchie tarature. Va sottolineato che le prestazioni al MMSE non sono idonee a discriminare tra normalità e patologia, come è stato evidenziato in due rassegne Cochrane (Arevalo-Rodriguez et al., 2021; Creavin et al., 2016), ma possono avere una qualche utilità di screening per porre un'ipotesi diagnostica iniziale da indagare ed approfondire con altri strumenti.

Lo ***Short Portable Mental Status Questionnaire*** (SPMSQ; Pfeiffer, 1975) indaga il funzionamento cognitivo generale del paziente attraverso gli errori commessi nei 10 item che lo compongono, relativi a orientamento spazio-temporale, memoria a breve e lungo termine (autobiografica e relativa ai fatti storici) e abilità di calcolo. Il punteggio (range 0-10) identifica quattro livelli di funzionamento cognitivo (normale, deficit lieve, moderato e grave) e viene considerato patologico quando maggiore di 3. Essendo facile e veloce da somministrare, tale test è inserito all'interno della *Scheda per la Valutazione Multidimensionale dell'Adulto e dell'Anziano* (S.Va.M.A), obbligatoria per determinare il livello di autosufficienza del paziente nella Regione Veneto (Regione del Veneto ULSS6 Euganea, 2020).

Il ***General Practitioner Assessment of Cognition*** (GPCOG; Brodaty et al., 2002) è un breve test di screening costituito da due parti valutate separatamente, insieme o in sequenza. Nella prima vengono somministrati al paziente una serie di item appartenenti a test cognitivi, che esaminano la memoria, l'orientamento spazio-temporale e le abilità visuo-spaziali. Un punteggio pari a 9 è considerato normale e non richiede ulteriori indagini, mentre per punteggi compresi tra 5 e 8 è necessario esaminare lo stato funzionale del paziente attraverso un'intervista con un familiare/conoscente, che diventa facoltativa con una performance inferiore a 5. Nonostante il GPCOG sia destinato all'uso da parte dei medici di base, l'accesso è libero e gratuito e ne esistono numerose traduzioni disponibili anche in versione digitale (Dementia Collaborative Research Centre, 2009). Tale test è definito come aspecifico e culture-fair, in quanto la prestazione sembra

non essere influenzata dal livello di istruzione, genere ed etnia del paziente (Pirani et al., 2010), e viene considerato più sensibile e appropriato per l'uso di routine rispetto al MMSE, nonostante i due strumenti abbiano proprietà psicometriche simili (Khoo et al., 2009; Milne et al., 2008).

Il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA; Nasreddine et al., 2005) è anch'esso un test di rapido screening creato per la discriminazione di MCI. Esso valuta i domini cognitivi di attenzione e concentrazione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio, abilità visuo-costruttive, astrazione, calcolo e orientamento. Il range di punteggio è uguale a quello del MMSE (0-30), ma la correzione è solo per scolarità e il cut-off tra normalità e deficit cognitivo è fissato a 26 risposte corrette. Rispetto al MMSE, il MoCA si è dimostrato più sensibile nel rilevare la presenza di MCI, soprattutto se di natura vascolare (Pendlebury et al., 2010).

Il *Global Examination of Mental State* (GEMS; Mondini et al., 2022) è un test rapido utilizzato sia in fase di screening che di monitoraggio, che valuta lo stato cognitivo del paziente rispetto a diversi domini tra cui memoria, memoria di lavoro, orientamento spazio-temporale, abilità visuo-spaziali e costruttive, pianificazione, attenzione, linguaggio e pragmatica. Esso nasce con lo scopo di superare i limiti dei precedenti strumenti di screening, perciò le correzioni tengono conto dell'età, del livello di istruzione e della riserva cognitiva. Inoltre, anche il GEMS segue i principi dell'Open Science.

I test di **valutazione globale** maggiormente usati in Italia per porre diagnosi di DNC Maggiore sono:

Il *Milan Overall Dementia Assessment* (MODA; Brazzelli et al., 1994), ideato sulla base di studi con pazienti AD, è utile sia in fase iniziale di screening che per svolgere valutazioni di controllo ripetute nel tempo. Tale strumento è diviso in tre sezioni: orientamento (spazio-temporale, personale, familiare), autonomia (prevalentemente motoria) e capacità cognitive con prove tratte dal manuale di Spinnler e Tognoni (Spinnler & Tognoni, 1987) (attenzione, memoria, astrazione, fluenza semantica, comprensione verbale, abilità visuo-percettive e prassia costruttiva). Il punteggio globale per le tre parti prevede un massimo di 100 punti e viene corretto per età e scolarità. Pazienti con punteggi inferiori a 85.5 vengono considerati patologici, mentre quelli con un punteggio compreso tra 85.5 e 89 rientrano in una situazione borderline di incertezza. Data la varietà di prove presenti, il MODA si dimostra sensibile nel rilevare la presenza di DNC Maggiore di stadio lieve e moderato (Cilia et al., 2008).

La *Oxford Cognitive Screen* (OCS; Demeyere et al., 2015) è uno strumento di screening breve ma informativo rispetto ai cambiamenti cognitivi post-ictus, che consente anche di valutare pazienti afasici e con neglect. Gli item somministrati valutano i principali domini cognitivi interessati dall'ictus: memoria, linguaggio, cognizione numerica, prassie, funzioni esecutive e attenzione. L'OCS è stato progettato per l'uso in contesti clinici acuti, con tempi e risorse ridotti, ed è specifico

per dominio, evidenziando sia le aree di compromissione che le capacità cognitive preservate del paziente. Anche quest'ultimo test è ad accesso libero e gratuito, ma sono disponibili online materiali e risorse per garantirne la corretta somministrazione e valutazione (University of Oxford, 2015). L'*Addenbrooke's Cognitive Examination III* (ACE-III; Hsieh et al., 2013) è un test di screening progettato per rilevare il deterioramento cognitivo e differenziare l'AD dalla FTD, indagando i domini di attenzione e orientamento, memoria, linguaggio, fluenza verbale e abilità visuospatiali. Esso corrisponde all'ultima versione dell'ACE (Mathuranath et al., 2000), originariamente sviluppato per sopperire all'insensibilità del MMSE nel rilevare gli stati di MCI e le FTD. Il punteggio totale è su 100 e viene considerato patologico se inferiore a 83. Inoltre, nella revisione precedente (ACE-R; Mioshi et al., 2006), il punteggio viene definito per ogni sotto-dominio e può essere convertito in 30esimi per adattarlo al MMSE.

Il *Mental Deterioration Battery* (MDB; Carlesimo et al., 1996; Spoletini et al., 2006) è una batteria che indaga l'efficienza cognitiva globale attraverso 7 test, suddivisi in prove verbali e visuo-spaziali, che esaminano i domini di memoria, linguaggio, intelligenza fluida, funzioni esecutive e prassia costruttiva. I test verbali comprendono la rievocazione immediata e differita delle 15 parole di Rey, la fluidità verbale fonologica e la costruzione di frasi; mentre quelli visuo-spaziali corrispondono alle matrici progressive colorate di Raven, al compito di memoria visiva immediata, alla copia di disegno a mano libera e con elementi di programmazione.

L'*Esame Neuropsicologico Breve-2* (ENB-2; Mondini et al., 2011) è uno strumento di screening che valuta lo stato cognitivo del paziente attraverso un'analisi qualitativa e quantitativa della sua prestazione. Esso si articola in tre parti: anamnesi neuropsicologica, colloquio clinico con il paziente e i familiari e somministrazione della batteria testistica (per approfondimenti vedi *paragrafo 3.2.2*). Ogni fase contribuisce all'indagine di diversi domini, tra cui memoria a breve e lungo termine, memoria di lavoro, attenzione, abilità visuo-spaziali, comprensione e produzione linguistica, abilità prassiche, funzioni esecutive, capacità di ragionamento logico e astrazione. Nel 2022 è stata pubblicata la nuova edizione dell'*Esame Neuropsicologico Breve-3* (ENB-3; Mondini & Mapelli, 2022) che considera l'effetto cognitivo del Covid-19. Rispetto alla precedente versione, l'ENB-3 ha aggiornato ed esteso i dati normativi a un campione di età compresa tra 15 e 99 anni, valutato durante il periodo pandemico, introducendo la possibilità di somministrare la batteria anche in forma digitale. Inoltre, sono stati apportati lievi cambiamenti ai test della batteria (aggiunta del backward digit span e del punteggio TMT B-A e modifiche alla memoria di prosa, prove prassiche e figure aggrovigliate) e al calcolo automatico dei punteggi, corretti per età, sesso, scolarità e indice di riserva cognitiva.

L'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS; Rosen et al., 1984) è una scala che valuta in modo specifico il livello di gravità dei disturbi cognitivi e comportamentali nei pazienti affetti da AD e demenza in generale. Essa si suddivide in due parti: la subscale cognitiva (ADAS-Cog) e la subscale non cognitiva (ADAS-Noncog). La prima esamina l'integrità delle principali funzioni cognitive colpite dalla demenza, in particolare di tipo AD (vedi *paragrafo 3.2.2*), mentre la seconda indaga alcuni aspetti clinici rilevanti e non cognitivi (stato dell'umore, deliri, allucinazioni, motricità e comportamento alimentare), relativi alla settimana precedente all'esame. Inoltre, tale strumento si è dimostrato più sensibile e potente del MMSE nel valutare la gravità e la progressione del deterioramento cognitivo nel tempo (Ihl et al., 1992; Zec et al., 1992).

Nella valutazione dello stato cognitivo dei pazienti con sospetto di demenza, spesso vengono utilizzati, a fianco o integrati nelle batterie sopra citate, test **specifici per funzione**, tra cui per esempio:

La *Frontal Assessment Battery* (FAB; Dubois et al., 2000) valuta le funzioni esecutive attraverso una serie di prove cognitive e comportamentali che indagano ragionamento astratto, flessibilità mentale, programmazione motoria, sensibilità all'interferenza, controllo inibitorio e autonomia ambientale. Essa identifica la presenza di sintomi legati a disfunzioni frontali ed è utile per formulare una diagnosi differenziale tra AD e FTD (Slachevsky et al., 2004).

Le *Raven Progressive Matrices* (RPM) sono un test non verbale e culture-fair che valuta l'intelligenza fluida e la capacità di ragionamento logico nella popolazione sana e/o patologica (Borella & De Beni, 2015). Esistono tre versioni di matrici a seconda delle abilità dei pazienti esaminati: standard, corrispondente all'edizione originale in bianco e nero rivolta agli adulti; a colori (vedi *paragrafo 3.2.2*), progettata per bambini, anziani e individui con disabilità mentali o fisiche; avanzata, che valuta persone con abilità superiori alla media (Raven & Raven, 2008).

Per indagare l'ipotesi di **DNC Maggiore di stadio grave - molto grave - terminale** vengono utilizzati strumenti differenti da quelli prima descritti, non idonei a causa dell'elevata compromissione dei pazienti. Essi sono composti da compiti di basso livello, che tengono conto dei disturbi cognitivi e comportamentali associati alle fasi più avanzate della demenza, ma possono essere utili a identificare le abilità mantenute, favorendo così possibilità di training adeguati allo stadio di malattia:

La *Severe Impairment Battery* (SIB; Panisset et al., 1994) valuta pazienti affetti da demenza di grado severo attraverso 51 domande costituite da comandi molto semplici, associati a suggerimenti gestuali, che ammettono risposte non-verbali e/o parzialmente corrette. Tale batteria viene somministrata a soggetti con una performance al MMSE inferiore a 13 e restituisce un punteggio totale che varia da 0 a 100, frazionabile nelle 9 subscale che la compongono (attenzione,

orientamento, linguaggio, memoria, abilità visuo-spaziali, costruzione, prassia, interazioni sociali e orientamento al nome).

Il ***Test for Severe Impairment*** (TSI; Albert & Cohen, 1992) valuta pazienti caratterizzati da grave deterioramento cognitivo attraverso un questionario che indaga una serie di funzioni, tra cui memoria immediata, ritardata e procedurale, conoscenza generale, abilità concettuale, comprensione del linguaggio e attività motoria.

La ***Residual Cognition Assessment*** (RCA; Soli et al., 2021) identifica il deterioramento cognitivo avanzato senza effetto pavimento, discriminando tra demenza grave, profonda e tardiva. Tale test è considerato complementare al MMSE, perciò viene somministrato quando quest'ultimo ottiene un punteggio pari a 0 ed è adatto anche a pazienti allettati o terminali. Infatti, alcuni item possono essere somministrati solo se vengono rispettate determinate condizioni e nei casi più gravi la valutazione può terminare precocemente.

Come già detto in precedenza, è necessario che la valutazione cognitiva sia affiancata dall'analisi dei **sintomi psicologici e comportamentali** (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD), che includono disturbi affettivo-emotivi, psicotici, neurovegetativi e della condotta (Kales et al., 2019). I BPSD assumono particolare importanza in quanto possono anticipare o causare i cambiamenti cognitivi tipici delle demenze, talvolta confuse con disturbi psichiatrici (Borella & De Beni, 2015; McCollum & Karlawish, 2020). Inoltre, rappresentano la principale fonte di stress nei caregivers, costituendo i maggiori predittori del ricorso a trattamenti farmacologici e a istituzionalizzazione precoce (Cloutier et al., 2019; Dyer et al., 2018).

A tal proposito, il ***Neuropsychiatric Inventory*** (NPI; Cummings et al., 1994) valuta la frequenza, la gravità e gli effetti, in termini di stress emotivo e psicologico percepito dal caregiver, dei sintomi neuropsichiatrici in pazienti affetti da patologie neurodegenerative, attraverso un questionario somministrato ai familiari/operatori (per approfondimenti vedi *paragrafo 3.2.2*). Successivamente è stata proposta una versione specifica per pazienti ricoverati (NPI-NH; Baranzini et al., 2013, versione italiana), superata a sua volta nel 2019 da NPI-Diary (Morganti et al., 2018). Analogamente, il ***Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*** (BEHAVE-AD; Reisberg et al., 1987) indaga, sempre attraverso il resoconto di terze persone, la presenza di deliri, allucinazioni, aggressività, disturbi circadiani, disturbi affettivi, ansia e fobie (Reisberg et al., 2014). Molti studi sulle caratteristiche del DNC Maggiore e sull'efficacia degli interventi hanno preso in esame le variazioni del tono dell'umore principalmente attraverso due scale. La ***Geriatric Depression Scale*** (GDS; Yesavage et al., 1983) valuta la presenza di sintomi depressivi nell'anziano sano o affetto da DNC Maggiore di grado lieve-moderato (Debruyne et al., 2009), attraverso la

somministrazione di 30 item nella forma completa (oppure 15, 10 o 5 item nelle forme ridotte; per approfondimenti vedi *paragrafo 3.2.2*). Al contrario, la ***Cornell Scale for Depression in Dementia*** (CSDD; Alexopoulos et al., 1988) è una scala osservazionale, composta da 19 item rilevati attraverso un'intervista al caregiver e il colloquio con il paziente. Tale strumento indaga la sintomatologia depressiva in pazienti a tutti gli stadi di malattia, esaminando cinque domini: tono dell'umore, funzioni cicliche quotidiane, idee depressive, disturbi comportamentali e alimentari.

Infine, la valutazione neuropsicologica viene completata dall'analisi dello **stato funzionale**, che individua le abilità residue e compromesse del paziente delineandone il profilo di autonomia nelle attività quotidiane di base, strumentali e avanzate (Borella & De Beni, 2015). A tale scopo, possono essere utilizzati questionari autosomministrati, osservazione diretta o misure performance-based. L'***Activity of Daily Living*** (ADL; Katz et al., 1963) valuta le capacità del paziente nello svolgere funzioni quotidiane elementari (mangiare e vestirsi in autonomia, gestire l'igiene personale, spostarsi in casa ecc.), mentre ***Instrumental Activities of Daily Living*** (IADL; Lawton & Brody, 1969) analizza attività più complesse attraverso l'esecuzione di otto compiti, come usare il telefono, gestire il denaro e i farmaci, cucinare, fare la spesa ecc. Attualmente la scala di maggiore utilizzo è il ***Barthel Index*** (BI; Mahoney & Barthel, 1965) che valuta la disabilità fisica del paziente attraverso dieci domini funzionali e motori. Più di recente è stata pubblicata l'***Activities of Daily Living Inventory*** (ADCS-ADL; Galasko et al., 1997), la versione aggiornata e più completa delle scale precedenti, che indaga l'autonomia funzionale del paziente nelle ADL e IADL attraverso la descrizione fornita dal caregiver rispetto alle ultime 4 settimane.

Le informazioni raccolte attraverso la valutazione multidimensionale possono essere utilizzate per compilare le scale di valutazione globale e di stadiazione della malattia, utili per individuare il livello di deterioramento cognitivo del paziente. Tra questi strumenti, la ***Clinical Dementia Rating Scale*** (CDR; Heyman et al., 1987; Hughes et al., 1982; Morris, 1993) è la scala più diffusa a livello internazionale sia in ambito clinico che di ricerca, in quanto consente di differenziare gli stadi dell'invecchiamento lungo un continuum da normale a patologico (Morris, 1997). La versione corrente distingue 7 livelli di deterioramento cognitivo, assegnando ai pazienti un punteggio globale in base a sei domini, di cui tre cognitivi (memoria, orientamento, giudizio e problem-solving) e tre funzionali (vita di comunità, casa e hobbies, cura personale). Inoltre, l'estensione della scala include anche i pazienti con FTD, aggiungendo i parametri di comportamento, personalità e linguaggio per l'attribuzione del punteggio (Borrioni et al., 2010; Lucca et al., 2008).

## CAPITOLO 3

### ***La ricerca: Differenze tra ENB-2 e ADAS-Cog nel misurare i cambiamenti cognitivi dopo trattamento per Disturbo Neurocognitivo Maggiore***

#### **3.1 Scopo della ricerca**

Il presente studio pone come obiettivo principale l'indagine circa la sensibilità di due test, ENB-2 e ADAS-Cog, nel monitorare i cambiamenti indotti da 3 diversi trattamenti non farmacologici di stimolazione cognitiva.

Il secondo obiettivo di questo lavoro riguarda invece la ricerca di effetti specifici per trattamento in base al tipo di intervento effettuato, attraverso l'uso di questi due test, che hanno caratteristiche diverse, e tramite l'analisi dei subtest dell'ENB-2.

L'esame delle subscale dell'ENB-2 offre inoltre la possibilità di esaminare i processi cognitivi sottostanti ciascuna di esse e, di conseguenza, valutare quali siano modificabili attraverso programmi di stimolazione cognitiva.

L'ultimo obiettivo consiste nel verificare gli effetti di generalizzazione di trattamenti in ambito cognitivo ad aspetti legati allo stato affettivo-emotivo e comportamentale nei pazienti con diagnosi di demenza.

I trattamenti di stimolazione cognitiva utilizzati in questo studio appartenevano alla categoria degli interventi non farmacologici, tesi a promuovere il benessere e la salute dell'individuo senza ricorrere all'uso di medicinali (Sikkes et al., 2021). Essi mirano a migliorare le abilità compromesse della persona, potenziando o mantenendo quelle preservate, al fine di ridurre la disabilità e favorire la gestione dei sintomi, incrementando la qualità di vita sia del paziente che del caregiver. Tali interventi presuppongono il coinvolgimento attivo dell'individuo in attività stimolanti, basandosi sul modello di "cura centrata sulla persona" (Kitwood, 1997) e sui fenomeni di plasticità e ridondanza cerebrale (Herholz et al., 2013; Smith, 2013), per favorire il miglioramento, agendo sulla riserva cognitiva del paziente (De Beni & Borella, 2015).

I trattamenti adoperati in questo studio sono:

- **Training Cognitivo (TC)** contenuto nel libro *"Demenza. 100 esercizi di stimolazione cognitiva"* (Bergamaschi et al., 2008), che prevede l'utilizzo di esercizi strutturati, specifici per funzione cognitiva, in modalità orale e scritta.

- **Cognitive Stimulation Therapy (CST)** nella versione italiana “*La terapia di stimolazione cognitiva: un intervento efficace per la persona con demenza. Programma base e di mantenimento della Cognitive Stimulation Therapy (CST)*” (Gardini et al., 2015), che stimola globalmente le funzioni cognitive attraverso sedute strutturate svolte oralmente e incentrate su temi specifici.
- **Terapia della Reminiscenza (TR)** attraverso i manuali “*Una palestra per la mente. Stimolazione cognitiva per l’invecchiamento cerebrale e le demenze*” (Gollin et al., 2007) e “*Una palestra per la mente 2. Nuovi esercizi di stimolazione cognitiva per l’invecchiamento cerebrale e le demenze*” (Gollin et al., 2011) dei quali è stata utilizzata solo la parte relativa alla memoria autobiografica. In ogni seduta venivano discusse tematiche relative alla storia personale dei pazienti, dall’infanzia all’età adulta e anziana, seguendo una linea temporale progressiva.

## 3.2 Materiali e metodi

### 3.2.1 Partecipanti

Questo lavoro ha avuto come partecipanti alcuni ospiti del Centro Servizi per Anziani di Monselice, Residenza Sanitaria Assistita (RSA) in provincia di Padova. Nel campione sono state incluse 24 persone di età compresa tra 71 e 93 anni e basso livello di scolarità, suddivise in modo casuale in 4 gruppi (6 partecipanti per gruppo). Le ANOVA ad un fattore tra i soggetti (gruppo di appartenenza) eseguite su età e scolarità non hanno evidenziato differenze significative tra i gruppi. Tutti i partecipanti avevano una diagnosi di Disturbo Neurocognitivo (DNC) Maggiore di stadio lieve (CDR 1), quindi i 4 gruppi erano omogenei tra loro per le tre variabili considerate. La selezione del campione è stata perciò effettuata sulla stadiazione di malattia ottenuta con la *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR; Morris, 1993), la cui compilazione teneva conto dei risultati quantitativi ai test e dei ripetuti colloqui clinici. Le informazioni necessarie alla compilazione sono state reperite attraverso una valutazione quantitativa della prestazione cognitiva dell’ospite, tramite *Mini Mental State Examination* (MMSE; Folstein et al., 1975), *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ; Pfeiffer, 1975) e *Frontal Assessment Battery* (FAB; Dubois et al., 2000), e una valutazione qualitativa del comportamento funzionale (attività di vita quotidiana) dell’anziano, basata sul monitoraggio continuo in collaborazione con altre figure professionali e sanitarie presenti in struttura. Alle ANOVA, effettuate su tutti i test usati per la selezione del campione, non sono state trovate differenze significative tra i gruppi (Tabella 3.1). Il punteggio globale di 1 alla CDR era il

principale criterio di inclusione ai gruppi. Criteri di esclusione alla partecipazione al progetto erano invece un'età superiore ai 95 anni, la presenza di malattie psichiatriche o internistiche invalidanti, disturbi comportamentali di entità tale da interferire con la partecipazione al gruppo ed infine una scarsa motivazione. Per quel che riguarda l'eziologia, hanno partecipato al trattamento persone con DNC maggiore di tipo AD, vascolare, FTD e Corpi di Lewy o ad eziologia mista, uniformemente distribuite tra i gruppi. I partecipanti selezionati, ad eccezione degli appartenenti al gruppo di controllo, hanno partecipato a un ciclo di uno dei 3 tipi di stimolazione cognitiva, per 14 sedute bisettimanali (7 settimane in totale). Il primo gruppo era sottoposto a Training Cognitivo (TC), il secondo a Stimolazione Cognitiva (CST), il terzo a Terapia della Reminiscenza (TR), mentre il Gruppo di Controllo (GC) trascorrevva la quotidianità liberamente.

**Tabella 3.1.** Medie  $\pm$  deviazioni standard delle caratteristiche anagrafiche e dei test di screening per ogni gruppo

Gruppo	Età	Scolarità	CDR	MMSE	SPMSQ	FAB
TC	82.67 $\pm$ 5.92	4 $\pm$ 1.67	1	24.62 $\pm$ 2.68	3.5 $\pm$ 1.64	10.93 $\pm$ 1.79
CST	82.17 $\pm$ 6.31	5.5 $\pm$ 3.89	1	22.44 $\pm$ 2.36	3.5 $\pm$ 1.05	10.45 $\pm$ 2.67
TR	88.67 $\pm$ 3.14	3.83 $\pm$ 1.33	1	21.63 $\pm$ 2.51	4 $\pm$ 1.26	10.9 $\pm$ 1.81
GC	86 $\pm$ 3.9	4.33 $\pm$ 1.21	1	21.02 $\pm$ 3.97	4 $\pm$ 1.67	10.25 $\pm$ 2.78
<b>Media generale</b>	<b>84.88 <math>\pm</math> 3.05</b>	<b>4.42 <math>\pm</math> 0.75</b>	<b>1</b>	<b>22.43 <math>\pm</math> 1.57</b>	<b>3.75 <math>\pm</math> 0.29</b>	<b>10.63 <math>\pm</math> 0.34</b>

**Note.** CDR: Clinical Dementia Rating Scale; MMSE: Mini Mental State Examination; SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire; FAB: Frontal Assessment Battery; TC= Training Cognitivo; CST= Cognitive Stimulation Therapy, TR= Terapia della Reminiscenza; GC= Gruppo di Controllo

### 3.2.2 Strumenti

Al fine di condurre una valutazione multidimensionale, valida e attendibile circa lo stato cognitivo, funzionale, affettivo-emotivo e comportamentale di ogni partecipante, sono stati utilizzati diversi strumenti di screening e approfondimento.

Per selezionare i partecipanti allo studio e ottenere una valutazione globale del loro funzionamento cognitivo, sono stati utilizzati i seguenti test di screening:

Il **Mini Mental State Examination** (MMSE; Folstein et al., 1975) è un test di screening ampiamente utilizzato per un'iniziale valutazione dello stato cognitivo globale del paziente (vedi capitolo 2). Il punteggio totale, dato dalla somma delle risposte corrette, varia da un minimo di 0 ad un massimo di 30. Punteggi inferiori a 24 sono indice di compromissione cognitiva, mentre una prestazione superiore a tale soglia viene considerata normale. Il test è rapido e facile da somministrare ma, nonostante le correzioni, risulta poco affidabile nelle situazioni di estrema età e scolarità, generando falsi negativi e positivi (Barletta-Rodolfi et al., 2011). La somministrazione del MMSE richiede 10-15 minuti e il materiale necessario comprende: una matita, un foglio bianco e due fogli plastificati (con pentagoni intrecciati e frasi per l'esecuzione del comando).

Lo *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ; Pfeiffer, 1975) è un breve test di screening che indaga il funzionamento cognitivo generale del paziente (vedi capitolo 2). Il punteggio, ottenuto sommando gli errori commessi dal paziente, varia da 0 a 10 punti e identifica quattro livelli di funzionamento cognitivo: normale (0-2), deficit lieve (3-4 errori), moderato (5-7) e grave (8-10). Le persone rispondono oralmente ai quesiti del test, rendendolo somministrabile anche ai pazienti allettati, per una durata di 5-10 minuti.

La *Frontal Assessment Battery* (FAB; Dubois et al., 2000) valuta le funzioni esecutive attraverso una serie di prove cognitive e comportamentali (vedi capitolo 2). Tale batteria richiede circa 10 minuti per essere somministrata e propone i compiti di: somiglianza, fluenza fonemica, serie motorie, istruzioni contrastanti, go-no-go, comportamento di prensione. Ad ogni sub-test vengono attribuiti da 0 (compito fallito) a 3 (esecuzione completa senza errori) punti, per un punteggio totale pari a 18, corretto per età e scolarità (Aiello et al., 2022). Si è deciso di utilizzare la FAB in fase di selezione del campione, in quanto gli altri due test non contenevano nessun item che valutasse le funzioni esecutive.

La *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR; Heyman et al., 1987; Hughes et al., 1982; Morris, 1993) è una scala di valutazione globale che permette un'accurata stadiazione del deterioramento cognitivo degli anziani, in base all'analisi cognitiva, comportamentale e funzionale del paziente (Borella & De Beni, 2015) (vedi capitolo 2). Essa viene somministrata separatamente sia al paziente che al caregiver, indagando, nella versione corrente, sei domini: memoria, orientamento spaziotemporale, giudizio e problem-solving, attività sociali e lavorative, vita domestica, interessi/hobbies e cura personale (Morris, 1993). Ognuna di queste categorie viene valutata indipendentemente dalle altre, assegnando un punteggio tra 0 e 5 in base al grado di compromissione: 0= assente, 0.5= dubbia compromissione o MCI, 1= compromissione lieve, 2= moderata, 3= grave, 4= molto grave, 5= terminale. Nel determinare il punteggio complessivo alla CDR, la memoria è considerata la categoria primaria e il suo punteggio diventa globale se almeno tre delle altre categorie, definite secondarie, ottengono la stessa valutazione. Al contrario, quando tre o più categorie secondarie riportano un punteggio diverso da quello della memoria, il punteggio CDR globale corrisponderà a quello della maggioranza. A differenza del MMSE, la CDR è affidabile e sensibile nel distinguere l'invecchiamento normale da quello patologico (Huang et al., 2021; Juva et al., 1995). Pertanto, nel presente studio si è scelto di utilizzare come principale criterio di inclusione un punteggio alla CDR pari a 1, quindi il campione era costituito da persone affette da DNC Maggiore di stadio lieve.

Dopo la fase iniziale di screening finalizzata alla selezione del campione, l'indagine si è incentrata sulla somministrazione delle prove oggetto della ricerca:

**L'Esame Neuropsicologico Breve-2** (ENB-2; Mondini et al., 2011) è una batteria testistica che valuta lo stato cognitivo globale del paziente attraverso l'anamnesi neuropsicologica, il colloquio clinico con il paziente e i familiari e la somministrazione delle prove cognitive (vedi capitolo 2). Il campione normativo di questo strumento è stato recentemente ampliato per includere le fasce d'età dai 15 fino ai 96 anni, escludendo però persone appartenenti a specifiche nicchie-socioculturali (stranieri, disabili, analfabeti, persone con deficit psichiatrici). Le prime due parti dell'ENB-2 erano già previste all'ingresso in struttura dei pazienti, perciò non sono stati condotti ulteriori incontri, mentre la somministrazione dei test ha richiesto circa un'ora di tempo e l'ausilio di diversi materiali: matita, cronometro, cartoncini con triplete di lettere, gettoni colorati e foglio plastificato con le figure aggrovigliate. La batteria testistica è composta da 15 prove che forniscono informazioni dettagliate sulle principali funzioni cognitive. Il punteggio grezzo ottenuto in ogni singola prova è stato inserito sul programma computerizzato del protocollo ENB-2 per calcolare il punteggio finale (range 0-100) e confrontare ogni subtest con il cut-off corrispondente, grazie alle correzioni automatiche per età e scolarità. Tale confronto poteva dare come esito una prestazione nella norma, ai limiti o al di sotto della norma, a seconda se il punteggio era inferiore, uguale o superiore al cut-off di riferimento. Di seguito verranno descritti nel dettaglio i 15 subtest inclusi nella batteria, ognuno dei quali coinvolge maggiormente alcuni processi cognitivi:

*1. Digit span:* valuta la capacità della memoria a breve termine. L'esaminatore legge al paziente una stringa di cifre, al ritmo di un numero al secondo, con il compito di ripeterle rispettando l'ordine di presentazione. La lunghezza di ogni stringa aumenta progressivamente ad ogni risposta corretta e dopo due errori consecutivi nella ripetizione di due stringhe della stessa misura la prova viene interrotta. Il punteggio è attribuito in base al numero di cifre rievocate, senza errori od omissioni, e varia da 0 a 8 punti.

*2. Trail making test-A (TMT- A):* valuta capacità di ricerca visuo-spaziale, l'attenzione selettiva e la velocità psicomotoria del soggetto. Il paziente deve collegare i numeri dall' 1 al 25 in ordine crescente, senza staccare la matita dal foglio e nel minor tempo possibile. Le cifre sono posizionate in ordine sparso e il cronometro viene fatto partire quando il paziente traccia la linea verso il numero 2. Il punteggio corrisponde al tempo in secondi impiegato per completare la prova, che viene considerata non superata se il paziente impiega più del tempo previsto dal cut-off di riferimento per età e scolarità o se commette più di due errori. In questi casi nella tabella di correzione automatica dovrà essere inserito un tempo pari a "999", corrispondente alla peggior prestazione possibile.

3. *Trail making test-B (TMT-B)*: è una variante della prova precedente, che prevede di collegare i numeri da 1 a 13 alternandoli alle lettere dalla A alla N. Il superamento del TMT-A è condizione necessaria per l'accesso a tale prova, il quale è comunque negato a pazienti con più di 70 anni e bassa scolarità o con età maggiore di 80 anni e bassa/alta scolarità. Di conseguenza questo subtest non è stato somministrato ai partecipanti del presente studio.

4. *Copia di disegno*: valuta le abilità di copia di una figura complessa ma molto familiare. Viene chiesto al paziente di ricopiare, al meglio delle sue capacità, il disegno di una casa arricchita da vari dettagli (camino, finestre, staccionata ecc.). Vengono assegnati 2 punti se la copia è fedele all'originale, 1 punto se alla copia manca un solo elemento, la prospettiva o è speculare e 0 punti quando vengono commessi più di due errori o se la figura è ricopiata solo parzialmente. Il tempo di somministrazione va da 1 a 5 minuti e viene conteggiato solo per una valutazione qualitativa della prova.

5. *Memoria con interferenza (10 e 30 secondi)*: valuta la capacità di memoria di lavoro durante un compito interferente che impedisce la ripetizione subvocalica. Viene presentato al paziente un cartoncino con una tripletta di consonanti, con il compito di leggerlo ad alta voce, contare di due in due, partendo da un numero predefinito, per 10-30 secondi e rievocare le lettere allo scadere del tempo. Il punteggio totale varia da 0 a 9, per entrambe le prove, ed è dato dalla somma delle lettere riportate correttamente e nella stessa posizione.

6. *Test di astrazione*: valuta la capacità di ragionamento logico e di astrazione dei concetti. Il compito richiede di estrarre la categoria sovra-ordinata rispetto a tre coppie di parole. Per ogni coppia, vengono attribuiti 2 punti alla risposta è corretta, 1 punto a quella parzialmente esatta e 0 punti quando il soggetto spiega i due concetti separatamente. Quindi, il punteggio massimo complessivo è 6.

7. *Test dei gettoni*: valuta la comprensione verbale di ordini brevi e semplici in 5 item. Vengono disposti davanti al paziente dei gettoni colorati di forme differenti, che egli deve toccare seguendo le indicazioni dell'esaminatore. Per ogni ordine, viene attribuito 1 punto se il comando è eseguito correttamente al primo tentativo, 0.5 punti se l'esecuzione corretta avviene al secondo tentativo e 0 punti se il paziente fallisce anche al secondo tentativo.

8. *Memoria di prosa immediata*: valuta la capacità della memoria a lungo termine attraverso la rievocazione di un breve racconto letto dall'esaminatore, che implica anche meccanismi di comprensione verbale, integrazione e pianificazione delle informazioni da memorizzare. L'esaminatore legge la storia a ritmo regolare, rispettando la punteggiatura e la prosodia, e il punteggio totale corrisponde al numero di item correttamente rievocati dal soggetto, fino a un massimo di 28 punti. Al termine della rievocazione, l'esaminatore rilegge lo stesso racconto al

paziente, avvertendolo gli verrà richiesto in un secondo momento (dopo il test delle figure aggrovigliate).

*9. Test delle figure aggrovigliate:* è una prova di riconoscimento visivo, somministrata nell'intervallo che intercorre tra prova di memoria di prosa immediata e differita, che valuta la capacità di segmentazione, riconoscimento dei contorni e discriminazione delle figure dallo sfondo. Essa coinvolge anche le funzioni esecutive, in quanto il soggetto deve monitorare continuamente la prestazione, riorganizzando un pattern visivo complesso e inibendo le risposte già fornite. In questo test viene chiesto al paziente di denominare tutti gli elementi che riesce a identificare osservando un groviglio di figure disegnato su un foglio, avendo a disposizione 4 minuti di tempo. La prova può essere interrotta prima dello scadere del tempo se il soggetto si rifiuta di continuare e il punteggio totale è dato dalla somma degli item identificati correttamente, fino a un massimo di 50 punti. La valutazione qualitativa tiene conto di ripetizioni, anomalie, errori visivi e semantici, informativi rispetto a eventuali deficit di denominazione.

*10. Memoria di prosa differita:* al termine del test delle figure aggrovigliate, cioè ad un intervallo di circa 5 minuti dalla seconda lettura del racconto, viene effettuata la prosa di memoria differita. Essa prevede che il paziente rievochi gli elementi del racconto che gli è stato letto in precedenza. Il punteggio viene assegnato analogamente alla prova di prosa immediata, con la quale viene fatto un confronto a livello qualitativo.

*11. Disegno spontaneo:* valuta le capacità prassiche e di accesso alla rappresentazione visiva di una figura semplice, fornendo informazioni circa eventuali deficit di rappresentazione mentale di oggetti visivi. Al paziente viene chiesto di disegnare una margherita con un gambo e una foglia, assegnando 2 punti se la figura rispecchia le consegne fornite, 1 punto se la figura è parzialmente corretta (mancano degli elementi) ma è riconoscibile e 0 punti quando la figura è irriconoscibile e il paziente mostra deficit di ideazione e immaginazione.

*12. Fluenza fonemica:* valuta l'accesso e il recupero lessicale, sulla base del fonema indicato, oltre che la capacità nell'attuare un'adeguata strategia di ricerca delle parole. La prova è composta da tre subtest, della durata di 1 minuto ciascuno, in cui il paziente deve dire tutte le parole (esclusi nomi propri di persona o città) che gli vengono in mente e che iniziano con le lettere C, P, S. Il punteggio totale è dato dalla media delle parole rievocate per ciascuna lettera.

*13. Stime cognitive:* indaga le capacità di ragionamento, senso critico, accesso alle conoscenze comuni e generali sul mondo, attraverso cinque domande che non prevedono una risposta univoca e precisa ma che richiedono una stima. Il punteggio totale varia da 0 a 5 punti, in base al numero di risposte considerate valide secondo i parametri di accettabilità indicati.

14. *Prove prassiche*: verifica la capacità di compiere gesti con e senza significato. Il test è composto da sei comandi: due richiedono la pantomima dell'uso di oggetti comuni, due di eseguire gesti dal significato culturalmente appreso che traducono una frase verbale e due di copiare gesti senza significato eseguiti dall'esaminatore. Il punteggio totale è dato dalla somma delle azioni eseguite correttamente al primo tentativo e varia da 0 a 6 punti.

15. *Test dell'orologio*: valuta le abilità prassiche, di rappresentazione e rievocazione dell'immagine mentale dell'orologio, di pianificazione nella disposizione dei numeri e di ragionamento logico nel posizionamento delle lancette. Viene chiesto al paziente di scrivere i numeri dell'orologio all'interno di un cerchio e di disegnare le lancette ad un orario prestabilito (2 e 45). Il punteggio viene attribuito sulla base di tre criteri: correttezza dei numeri (0-4 punti), disposizione dei numeri rispetto agli assi (0-3 punti) e collocazione delle lancette (0-2.5 punti), a cui si aggiunge 0.5 se hanno lunghezza differente. Quindi il punteggio massimo è 10.

L'*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cog* (ADAS-Cog; Rosen et al., 1984) valuta la gravità dei sintomi cognitivi del DNC ed è considerato il gold standard per misurare l'efficacia dei trattamenti anti-demenza (Kueper et al., 2018). Tale scala rappresenta la metà dell'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS; vedi capitolo 2), la quale contiene anche una subscale non cognitiva (ADAS-Noncog), composta da 10 subtest che indagano aspetti clinici rilevanti e non cognitivi legati alla demenza. Il punteggio dell'ADAS-Noncog (range 0-50) non è dotato di norme di riferimento, fungendo quindi da indice generico di gravità delle condizioni cliniche dei pazienti, perciò nel presente studio si è scelto di ricorrere ad altri strumenti per la valutazione emotivo-comportamentale dei partecipanti. Pertanto, è stato utilizzato solo l'ADAS-Cog per verificare l'integrità delle funzioni cognitive principalmente colpite dalle demenze: memoria a breve e lungo termine, orientamento spazio-temporale, linguaggio (comprensione verbale, denominazione, capacità comunicative ed espressive), prassia ideativa e costruttiva, attenzione e concentrazione. Tale subscale è composta da 11 item clinici-cognitivi, di cui i primi 7 forniscono misure oggettive, mentre i restanti 4 sono costituiti dalla valutazione soggettiva del neuropsicologo rispetto alle abilità verbali del paziente e alle sue capacità di ricordare le istruzioni durante l'ultimo test, di comprendere il linguaggio parlato e di recuperare le parole adeguate nel linguaggio spontaneo. Il punteggio totale è ottenuto dalla somma degli errori commessi dal soggetto alle singole prove e viene corretto in base alla scolarità, variando da un minimo di 0 (tutte risposte esatte) a un massimo di 70 (nessuna risposta esatta). La versione italiana (Fioravanti et al., 1994) confronta la prestazione del paziente con un campione normativo composto da 114 soggetti di età compresa tra 50 e 89 anni, identificando diversi livelli di deterioramento cognitivo: punteggi tra 0 e 13 indicano un'assenza di deterioramento, da 14 a 17 sono considerati marginali e necessitano di un follow-up dopo 6 mesi

per essere riconfermati, mentre un punteggio maggiore di 17 segnala la presenza di deterioramento, che viene ulteriormente stadiato da I a XIII gradi di gravità. L'ADAS-Cog prevede un tempo di somministrazione di 30-40 minuti e l'impiego di alcuni materiali: fogli plastificati con l'elenco dei vocaboli da rievocare e riconoscere, oggetti per l'esecuzione dei comandi, disegni degli oggetti da denominare e delle figure da ricopiare. Di seguito verranno descritti nel dettaglio le 11 prove che compongono la subscala ADAS-Cog, a molte delle quali viene attribuito un punteggio da 0 a 5 in relazione alla gravità dei disturbi: 0= assenza di deficit nel compito svolto o nel particolare comportamento osservato, 1= deficit o presenza molto lieve del comportamento esaminato, 2= deficit lieve, 3= deficit moderato, 4= deficit moderatamente grave, 5= deficit elevato o massima frequenza del comportamento osservato.

*1. Rievocazione di vocaboli (immediata e differita):* valuta la capacità di memoria a breve e lungo termine. Viene letta al partecipante una lista di 10 parole, separate da un intervallo di 2 secondi, chiedendogli di rievocarle a voce alta. Il compito viene ripetuto tre volte calcolando la media degli errori commessi nelle tre sessioni (0-10). Dopo un intervallo di distrazione di 3 minuti, si chiede nuovamente al paziente di rievocare la lista di parole, facendo confluire gli errori commessi (0-10) nel punteggio globale. Dal punto di vista qualitativo, tale prova permette di evidenziare la presenza degli effetti primacy e recency.

*2. Denominazione degli oggetti e delle dita:* valuta le abilità di espressione del linguaggio attraverso la denominazione di tutte le dita della mano dominante e di 12 oggetti rappresentati su cartoncino, i cui nomi hanno frequenze di utilizzo alta, media e bassa. Il punteggio da 0 a 5 viene attribuito sulla base del numero di errori commessi: 0 punti quando il paziente commette al massimo 1 errore, 1 punto quando l'errore interessa 2 elementi, 2 punti se l'errore riguarda 2 o più dita e da 3 a 5 oggetti, 3 punti quando vengono sbagliate 3 o più dita e 6-7 oggetti, 4 punti se gli errori interessano 3 o più dita e 8-9 oggetti e 5 punti quando l'errore riguarda la denominazione di tutte le dita o di tutti gli oggetti

*3. Ordini:* valuta la comprensione verbale attraverso l'esecuzione di 5 comandi di complessità crescente. Ciascun ordine è eseguito correttamente quando vengono compresi e mostrati tutti gli elementi che lo compongono: vengono assegnati 0 punti quando tutti i comandi sono eseguiti correttamente, 1 punto quando viene sbagliato solo l'ultimo, 2 punti quando vengono sbagliati gli ultimi due, 3 punti per errori negli ultimi tre, 4 punti quando è eseguito correttamente solo il primo e 5 punti quando la prova è completamente scorretta.

*4. Prassia costruttiva:* valuta l'abilità di copia di 4 figure geometriche presentate su un cartoncino secondo l'ordine: cerchio, due rettangoli sovrapposti, un rombo e un cubo. Sono consentiti due tentativi di riproduzione e il punteggio da 0 a 3 rispecchia il numero di figure rappresentate in modo

errato, pari a 4 se la rappresentazione avviene in modalità *closing in* o è errata l'esecuzione di tutte le figure e di 5 se vengono eseguiti solo scarabocchi o parti di figure.

5. *Prassia ideativa*: valuta la presenza di disturbi nell'esecuzione di compiti iperappresi (memoria procedurale) e non dovuti a difficoltà di rievocazione. Il paziente deve far finta di spedire una lettera partendo da un foglio di carta bianca e da una busta vuota, piegando il foglio, mettendolo nella busta, chiudendo la busta e indicando dove apporre l'indirizzo e il francobollo. Il punteggio da 1 a 5 è legato al numero di difficoltà o incapacità nell'eseguire ciascuna componente, mentre vengono attribuiti 0 punti quando non ci sono errori.

6. *Orientamento*: valuta l'orientamento spazio-temporale e personale. Al paziente vengono poste domande su data, giorno della settimana, mese, anno, stagione, orario, luogo e persona. Viene assegnato 1 punto per ogni risposta errata fino a un massimo di 8.

7. *Riconoscimento di vocaboli (immediato e differito)*: al paziente vengono fatte leggere ad alta voce 12 parole ad alto potere evocativo che deve riconoscere tra una lista di 24 parole presentate successivamente su un foglio (la lista è composta dalle 12 parole che il paziente ha letto mescolate con 12 parole che non ha mai visto). Il compito viene ripetuto altre due volte, variando le parole distraenti. Il punteggio totale corrisponde alla media del numero di errori (falsi positivi e/o falsi negativi) commessi nelle tre prove, fino a un massimo di 12. Dopo 3 minuti di intervallo viene effettuata un'altra sessione di riconoscimento i cui errori (0-12) confluiscono nel punteggio globale.

8. *Ricordo delle istruzioni del test*: l'esaminatore valuta l'abilità del paziente nel ricordare le caratteristiche della prova di riconoscimento. Ciò costituisce compito distraente per l'ultimo riconoscimento. Il punteggio viene attribuito in base a quante volte l'esaminatore ripete le istruzioni nella prova precedente, variando da 0 a 5.

9. *Linguaggio parlato*: l'esaminatore esprime un giudizio soggettivo, attraverso un punteggio da 0 a 5, rispetto alla chiarezza espressiva e alla difficoltà di comprensione del paziente, valutando globalmente le capacità linguistiche.

10. *Difficoltà nel reperimento di vocaboli nel linguaggio spontaneo*: l'esaminatore valuta soggettivamente la capacità del paziente di trovare la parola desiderata nel linguaggio spontaneo e, di conseguenza, l'uso di giri di parole e/o sinonimi. Il punteggio va da 0 a 5.

11. *Comprensione del linguaggio parlato*: l'esaminatore valuta qualitativamente la capacità di comprensione del linguaggio attribuendo un punteggio da 0 a 5.

Le *Coloured Progressive Matrices* (CPM; Raven, 1965) valutano l'intelligenza fluida, ovvero la capacità di problem-solving senza il coinvolgimento delle abilità verbali, in persone di età compresa tra 11 e 93 anni con o senza disabilità intellettive o fisiche. Le CPM richiedono la soluzione di problemi visuo-spaziali, che implicano processi di pensiero percettivo-analogico e logico-astratto,

costituiti da una serie di figure colorate che il paziente deve completare, scegliendo tra sei alternative di risposta. Tale test è costituito da tre serie (A, Ab, B) di difficoltà crescente da 12 item ciascuna e il punteggio totale corrisponde al numero di risposte corrette, variando quindi da 0 a 36. Il tempo di somministrazione è di circa 15-20 minuti e il materiale necessario è fornito dal manuale.

Infine, la valutazione emotivo-comportamentale dei partecipanti è stata condotta utilizzando: La **Geriatric Depression Scale** (GDS; Yesavage et al., 1983) è uno strumento di screening per i sintomi depressivi nell'anziano sano o affetto da DNC Maggiore di grado lieve-moderato (si sconsiglia l'utilizzo in pazienti con MMSE inferiore a 15; Debruyne et al., 2009). Nel presente studio è stata utilizzata la versione completa, costituita da 30 item che indagano gli aspetti cognitivi (pensieri), affettivi (sentimenti) e comportamentali correlati con la depressione, escludendo la rilevazione dei sintomi somatici e psicotici. Le domande prevedono risposte di tipo binario (si/no) e il punteggio totale varia da un minimo di 0 (assenza di depressione) ad un massimo di 30 (massima gravità della depressione). Il cut-off per la presenza di sintomi depressivi clinicamente rilevanti è fissato a 11 e la sintomatologia depressiva viene suddivisa in diversi stadi di gravità: assente (0-10), depressione lieve-moderata (11-16) e grave (17-30). Il tempo di somministrazione necessario è di circa 10-15 minuti, variabile in base allo stato emotivo del paziente.

Il **Neuropsychiatric Inventory** (NPI; Cummings et al., 1994) è un questionario che valuta la frequenza, la gravità e lo stress provocato nel caregiver dei sintomi neuropsichiatrici in pazienti affetti da DNC di diversa eziologia. Esso viene somministrato ai familiari o, come nella presente ricerca, al personale istituzionale (operatori socio-sanitari) più a contatto con il paziente. L'intervistato è chiamato a rispondere ad una serie di domande che indagano la presenza/assenza di: deliri, allucinazioni, agitazione/aggressività, depressione/disforia, ansia, esaltazione/euforia, apatia/indifferenza, disinibizione, irritabilità/labilità, comportamento motorio aberrante, disturbi del sonno e dell'appetito/alimentazione. Per ogni aspetto, la valutazione si riferisce alle ultime 6 settimane: se non è presente nessun problema, si passa all'indagine del dominio psicopatologico successivo, al contrario, se viene affermata l'esistenza di qualche disturbo, sono previste 7/9 sottodomande di approfondimento per specificarne la tipologia. Dopo aver analizzato le caratteristiche dei sintomi, viene chiesto al caregiver di valutarne la frequenza e la gravità attraverso una scala Likert, rispettivamente a 4 (1= raramente, meno di una volta la settimana, 2= talvolta, circa una volta alla settimana, 3= frequentemente, diverse volte alla settimana ma non tutti i giorni, 4= molto frequentemente, una o più volte al giorno) e 3 livelli (1= lieve, non disturbante per il paziente, 2= moderata, comporta disturbo al paziente, 3= severa, richiede la somministrazione di farmaci/molto disturbante per il paziente). Il punteggio totale è dato dalla somma dei singoli punteggi attribuiti ai 12 domini psicopatologici, calcolati moltiplicando la frequenza per la gravità,

e può arrivare fino a un massimo di 144 punti. Infine, si chiede al caregiver di valutare il livello di stress emotivo e psicologico percepito per ogni dominio ritenuto problematico, attraverso una scala Likert a 5 livelli (0= nessuno, 1= minimo, 2= lieve, 3= moderato, 4= severo, 5= grave). Tale punteggio corrisponde all'NPI-Distress (NPI-D), anch'esso ottenuto sommando i punteggi dei singoli domini, e varia da 0 a 60 punti. Il tempo impiegato per svolgere l'intervista può variare da 5 a 15/20 minuti in base alla gravità della sintomatologia dei pazienti.

### **3.2.3 Procedura**

Prima di iniziare l'intero progetto della ricerca, i partecipanti e i loro familiari sono stati accuratamente informati circa i tempi, le modalità e le caratteristiche dello studio, a cui sceglievano di aderire volontariamente. Successivamente è stato somministrato il modulo del consenso informato, nel quale si sottolineava la possibilità di interrompere la propria partecipazione in qualsiasi momento.

Le valutazioni sono state svolte principalmente nello studio del Servizio di Psicologia del Centro Servizi per Anziani di Monselice (PD) e talvolta all'interno delle stanze dei pazienti o negli ambulatori medico-sanitari, avendo cura di rispettare le linee guida per un buon setting neuropsicologico. L'ambiente doveva essere tranquillo e lontano da fonti di distrazione, in modo da favorire la massima concentrazione del paziente, adeguatamente illuminato, ordinato, accogliente e con un tavolo libero da oggetti distraenti e grande a sufficienza per svolgere gli esercizi somministrati. I primi 10 minuti di ogni seduta erano dedicati a mettere a proprio agio il paziente, attraverso domande generiche finalizzate a instaurare un clima piacevole e non giudicante con il paziente. Tale momento iniziale era fondamentale per verificare che ogni persona fosse nelle adeguate condizioni motivazionali e di salute per completare al meglio le prove.

La somministrazione di tutti gli strumenti è stata divisa in quattro sedute della durata di circa 1 ora ciascuna, in modo da non sovraccaricare eccessivamente i partecipanti. Nella prima seduta sono stati somministrati MMSE, SPMSQ, FAB, ADAS-Cog, seguiti dalla compilazione della CDR sulla base del colloquio clinico e delle informazioni ricavate dai primi tre test. La seconda seduta era dedicata solo all'esecuzione dell'ENB-2, mentre nel terzo incontro venivano somministrate le CPM e la GDS. La quarta seduta coinvolgeva invece gli operatori sociosanitari (OSS) per la valutazione dei sintomi neuropsichiatrici dei pazienti attraverso l'NPI. Inoltre, per evitare che i partecipanti migliorassero le loro prestazioni a causa dell'effetto pratica legato all'ordine di somministrazione dei test, la prima e la seconda seduta sono state invertite per metà dei soggetti. Un'altra accortezza è stata quella di mantenere il più possibile invariata la terapia farmacologica di ogni partecipante per

tutta la durata dello studio, in modo da ridurre al minimo l'influenza dei medicinali sui risultati della ricerca.

Questa procedura di valutazione è stata eseguita prima del trattamento (I° valutazione) e al termine dello stesso (II° valutazione), dopo circa 11 settimane dalla prima somministrazione dei test, in modo da verificare e quantificare gli effetti della stimolazione. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti allo stesso iter valutativo tranne un soggetto del gruppo CST, escluso dalla somministrazione e dalla relativa analisi statistica dell'ENB-2 e CPM, per problemi acquisiti causati da maculopatia.

Le modalità di somministrazione dei test e di attribuzione dei punteggi sono state precedentemente descritte nel *paragrafo 3.2.2*.

### **3.3 Risultati**

Sui dati così raccolti sono state effettuate una serie di analisi della varianza (ANOVA) tramite il software Jamovi Version 2.3.21. Per verificare non ci fossero differenze significative tra i gruppi, prima del trattamento sono state eseguite delle ANOVA a una via con fattore Gruppo tra i soggetti a 4 livelli (Training Cognitivo, TC; Cognitive Stimulation Therapy, CST; Terapia della Reminiscenza, TR; Gruppo di Controllo, GC) su ogni test e scala di valutazione somministrata. Nessuna di queste ANOVA ha raggiunto la significatività ( $p > 0.05$ ), dunque il campione è risultato omogeneo per le prestazioni ai test di screening e approfondimento. Successivamente sono state condotte delle ANOVA a due vie a misure ripetute sui punteggi globali corretti di tutti i test somministrati e su ogni singolo subtest dell'ENB-2. Il fattore tra i soggetti a 4 livelli corrispondeva al gruppo di appartenenza (TC vs CST vs TR vs GC). Il fattore entro i soggetti (a misure ripetute) era la valutazione con 2 livelli (I° valutazione vs II° valutazione). La I° valutazione era effettuata alla base-line, ovvero prima della riabilitazione, mentre la II° valutazione è stata eseguita dopo circa 11 settimane dalla prima misurazione, al termine del trattamento. Sulla fonte principale Gruppo e le interazioni risultate significative all'ANOVA, è stato eseguito il test Post-Hoc di Bonferroni. Di seguito sono riportati i risultati significativi quantitativi emersi.

La prima serie di analisi è stata effettuata per confrontare le prestazioni dei partecipanti, suddivisi per gruppo, prima e dopo la riabilitazione e quindi valutare l'influenza del trattamento rispetto a tutti gli strumenti di screening e approfondimento somministrati che, alla I° valutazione, risultavano omogenei per tutti i gruppi.

Alle ANOVA sui punteggi globali per ogni test sono risultate significative ( $p < 0.05$ ) le differenze tra la I° e II° valutazione in numerosi test (Tabella 3.2). Come si può vedere dall'esame delle medie, le prestazioni dei partecipanti migliorano alla II° valutazione, indipendentemente dal gruppo di appartenenza.

**Tabella 3.2.** Variabile dipendente Medie  $\pm$  deviazione standard per Valutazione e significatività

Test	I° Valutazione	II° Valutazione	Gradi di libertà	F	P
MMSE	22.4 $\pm$ 3.08	23.8 $\pm$ 4.63	1 20	4.89	.039
FAB	10.6 $\pm$ 2.18	12.6 $\pm$ 2.7	1 20	15.16	< .001
ENB-2	36.9 $\pm$ 8.93	40.5 $\pm$ 12.3	1 19	6.18	.0022
ADAS-Cog	32.8 $\pm$ 11.8	26.4 $\pm$ 12.1	1 19	55.67	< .001
CPM	14.4 $\pm$ 5.17	18 $\pm$ 5.43	1 18	15.155	.001
NPI-FxG	9.83 $\pm$ 8.67	5.38 $\pm$ 6.08	1 20	9.49	.006

**Note.** MMSE: Mini Mental State Examination; FAB: Frontal Assessment Battery; ENB-2: Esame Neuropsicologico Breve-2; ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale; CPM= Coloured Progressive Matrices, NPI-FxG: Neuropsychiatric Inventory-FrequenzaxGravità

Il fattore Gruppo è risultato significativo per l'ENB-2 (F (3, 19) 3.86;  $p=.026$ ), con differenza significativa al test di Bonferroni ( $p=.038$ ) tra il gruppo TC e GC, e per le CPM (F (3, 18) 3.56;  $p=.035$ ), senza nessuna differenza significativa tra i gruppi al test Post-Hoc (Tabella 3.3). Questo risultato è confermato dall'ANOVA a una via eseguita sulla II° valutazione dell'ENB-2 (F (3, 19) 6.33;  $p=.004$ ), che il test di Bonferroni evidenzia essere dovuta alla differenza tra TC e GC ( $p=.004$ ) e CST e GC ( $p=.026$ ). Analogo il risultato per le CPM (F (3, 19) 4.70;  $p=.013$ ), con differenze significative al Bonferroni tra TC e GC ( $p=.038$ ) e CST e GC ( $p=.022$ ).

**Tabella 3.3.** Variabile dipendente Medie  $\pm$  deviazione standard per Gruppo

Test	TC	CST	TR	GC
ENB-2	45.7 $\pm$ 6.02	43 $\pm$ 12.1	35.8 $\pm$ 9.1	31 $\pm$ 4.93
CPM	18.3 $\pm$ 4.29	18.9 $\pm$ 4.11	16.6 $\pm$ 3.65	11.7 $\pm$ 4.16

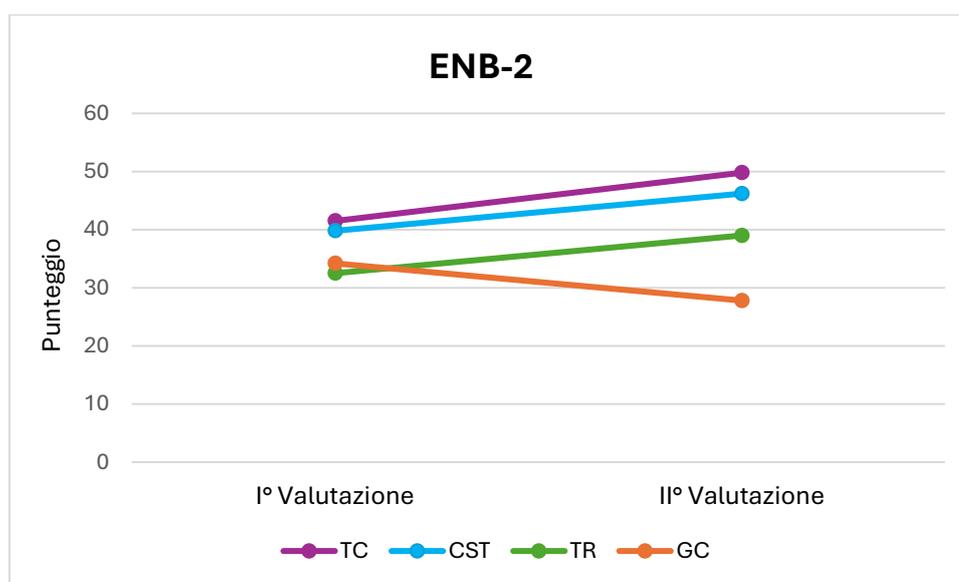
**Note.** ENB-2: Esame Neuropsicologico Breve-2; CPM= Coloured Progressive Matrices; TC= Training Cognitivo; CST= Cognitive Stimulation Therapy, TR= Terapia della Reminiscenza; GC= Gruppo di Controllo

Di maggiore interesse sono le significatività alle interazioni Gruppo  $\times$  Valutazione. Risulta significativa l'interazione per i punteggi globali dell'ENB-2 (F (3, 19) 5.30;  $p=.008$ ) (Figura 3.1), con differenza significativa al test di Bonferroni tra il gruppo TC e GC ( $p=.018$ ) nella II° valutazione. Le prestazioni dei gruppi misurate dalle risposte corrette, che non si differenziavano prima del trattamento, migliorano nei gruppi sperimentali, mentre peggiorano nel gruppo di controllo (Tabella 3.4). Questo effetto diventa significativo nel confronto tra TC e GC. Infatti, alla II° valutazione la prestazione per il gruppo TC migliora in 6/6 soggetti, nel gruppo CST in 4/5 soggetti e nel gruppo TR in 5/6 soggetti, mentre 4/6 partecipanti del GC peggiorano.

**Tabella 3.4.** *Punteggi medi ± deviazione standard ottenuti all'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione*

Gruppo	I° Valutazione	II° Valutazione
TC	41.5 ± 5.58	49.8 ± 7.52
CST	39.8 ± 12.7	46.2 ± 12.2
TR	32.5 ± 8.69	39 ± 11.1
GC	34.2 ± 6.97	27.8 ± 5.95

**Note.** TC= Training Cognitivo; CST= Cognitive Stimulation Therapy, TR= Terapia della Reminiscenza; GC= Gruppo di Controllo



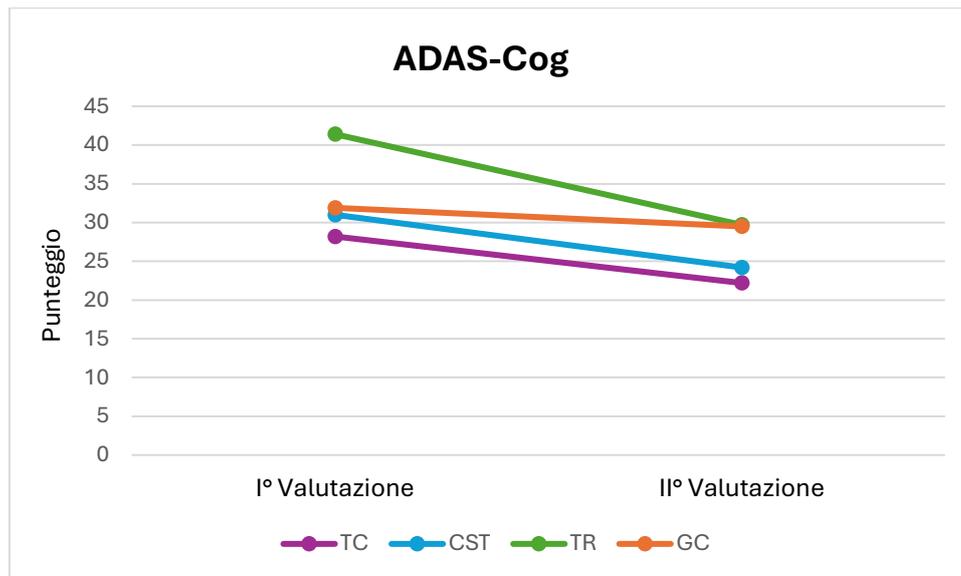
**Figura 3.1.** *Punteggi ottenuti all'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione*

L'interazione Gruppo x Valutazione risulta significativa anche ai punteggi globali nell'ADAS-Cog (F (3, 19) 4.08; p=.021), per la differenza significativa al test di Bonferroni (p=.018) tra la I° e la II° valutazione nel gruppo CST (p=.026) e TR (p < .001). Come si può vedere dal Figura 3.2, il numero di errori commessi dai partecipanti diminuisce con il trattamento nei tre gruppi sperimentali (tutti i soggetti migliorano o rimangono stazionari), mentre il gruppo di controllo rimane stazionario (2/6 soggetti peggiorano o rimangono stabili). In particolare, migliora in maniera significativa la prestazione del gruppo TR, come si osserva dal confronto tra le medie (Tabella 3.5).

**Tabella 3.5.** *Punteggi medi ± deviazione standard ottenuti all'ADAS-Cog nell'interazione Gruppo x Valutazione*

Gruppo	I° Valutazione	II° Valutazione
TC	28.2 ± 13.8	22.2 ± 15.7
CST	31 ± 9.08	24.2 ± 7.49
TR	41.4 ± 11.5	29.7 ± 13.6
GC	31.9 ± 11.3	29.5 ± 11.5

**Note.** TC= Training Cognitivo; CST= Cognitive Stimulation Therapy, TR= Terapia della Reminiscenza; GC= Gruppo di Controllo



**Figura 3.2.** Punteggi ottenuti all'ADAS-Cog nell'interazione Gruppo x Valutazione

Infine, dato di interesse è la significatività all'interazione Gruppo x Valutazione ( $F(3, 20) 3.01; p = .054$ ) emersa all'**NPI-Distress**. L'analisi dei risultati ha evidenziato un peggioramento dello stress percepito dal caregiver tra la I° e la II° valutazione solo nel GC, mentre in tutti i gruppi sperimentali tale dato rimane stabile o migliora (Tabella 3.6). In particolare, l'effetto positivo del trattamento sul comportamento sembra riguardare in maniera selettiva il gruppo CST, dove i disturbi comportamentali diminuiscono in maniera più accentuata, anche se bisogna ricordare che nel nostro campione erano molto limitati già dall'inizio per tutti i gruppi (Figura 3.3)

**Tabella 3.6.** Punteggi medi  $\pm$  deviazione standard ottenuti all'**NPI-Distress** nell'interazione Gruppo x Valutazione

Gruppo	I° Valutazione	II° Valutazione
TC	1.83 $\pm$ 4.02	1.83 $\pm$ 2.79
CST	2.83 $\pm$ 2.71	0.5 $\pm$ 0.84
TR	0.5 $\pm$ 1.22	0 $\pm$ 0
GC	1.33 $\pm$ 1.97	2.17 $\pm$ 2.04

**Note.** TC= Training Cognitivo; CST= Cognitive Stimulation Therapy, TR= Terapia della Reminiscenza; GC= Gruppo di Controllo

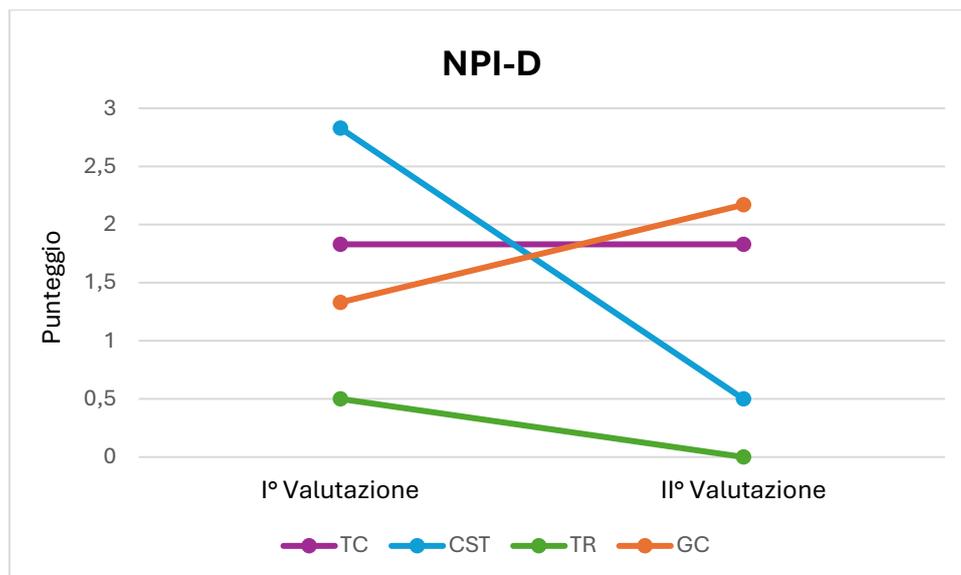


Figura 3.3. Punteggi ottenuti all’NPI-D nell’interazione Gruppo x Valutazione

Per indagare i processi cognitivi suscettibili di miglioramento in base al tipo di trattamento, sono state eseguite un’ulteriore serie di analisi ANOVA a due vie a misure ripetute, con gli stessi due fattori delle precedenti, sui punteggi per singolo subtest dell’ENB-2. Anche in questo caso, sui fattori principali e le interazioni risultate significative all’ANOVA, è stato eseguito il test Post-Hoc di Bonferroni. A queste ANOVA, nessun fattore principale né l’interazione raggiungono la significatività per i seguenti subtest: memoria con interferenza (30 secondi), fluenza fonemica, astrazione, copia di disegno e test dell’orologio.

Il *fattore Valutazione* è risultato significativo per la prova di **memoria di prosa immediata** ( $F(1, 19) = 12.51; p = .002$ ), **memoria di prosa differita** ( $F(1, 19) = 15.268; p < .001$ ), **TMT-A** ( $F(1, 19) = 4.63; p = .044$ ) e **memoria con interferenza (10 secondi)** ( $F(1, 19) = 4.32; p = .051$ ) (Tabella 3.7). Come si può vedere dall’esame delle medie, le prestazioni dei partecipanti alla II° valutazione migliorano indipendentemente dal gruppo di appartenenza.

Tabella 3.7. Variabile dipendente Medie  $\pm$  deviazione standard per Valutazione e significatività

Test	I° Valutazione	II° Valutazione	Gradi di libertà	F	P
<i>Prosa immediata</i>	4 $\pm$ 2.65	6.13 $\pm$ 4.14	1 19	12.51	.002
<i>Prosa differita</i>	4.52 $\pm$ 3.44	6.83 $\pm$ 4.5	1 19	15.268	< .001
<i>Interferenza (10 sec)</i>	1.39 $\pm$ 1.8	2.57 $\pm$ 2.78	1 19	4.32	0.51
<i>TMT-A</i>	582 $\pm$ 419	426 $\pm$ 397	1 19	4.63	0.44

Note. TMT-A: Trail Making Test-A

Differenze significative per il *fattore Gruppo* sono emerse invece nella prova di **memoria di prosa immediata** ( $F(3,19) 4.66; p=.013$ ), **memoria di prosa differita** ( $F(3,19) 4.16; p=.020$ ) e nelle **prove prassiche** ( $F(3,19) 8.07; p=.001$ ), tutte con una differenza significativa al test di Bonferroni (rispettivamente  $p=.024; p=.037; p=.019$ ) tra il gruppo CST e GC. Inoltre, nella memoria di prosa immediata e nelle prove prassiche si è evidenziata una differenza significativa al test di Bonferroni (rispettivamente  $p=.032; p=.002$ ) anche tra il gruppo TC e GC, per una migliore prestazione del primo rispetto al secondo. La differenza tra il gruppo TC e GC, sempre a favore del primo, è risultata significativa anche al test di Bonferroni ( $p=.004$ ) per il **disegno spontaneo** ( $F(3,19) 5.89; p=.005$ ). È significativa anche l'ANOVA per il **test dei gettoni** ( $F(3,19) 4.58; p=0.014$ ), ma al test Post-Hoc la differenza tra TC e GC non raggiunge la significatività ( $p=.062$ ). Infine, il gruppo TR ha ottenuto una prestazione media superiore rispetto al GC nelle prove prassiche, raggiungendo la significatività anche al test di Bonferroni ( $p=.005$ ) (Tabella 3.8).

**Tabella 3.8.** Variabile dipendente Medie  $\pm$  deviazione standard per Gruppo

Test	TC	CST	TR	GC
<i>Prosa immediata</i>	6.5 $\pm$ 3.1	6.9 $\pm$ 3.29	5.25 $\pm$ 2.34	1.92 $\pm$ 0.66
<i>Prosa differita</i>	6.92 $\pm$ 3.48	7.7 $\pm$ 4.13	6.58 $\pm$ 3.04	1.83 $\pm$ 1.57
<i>Gettoni</i>	4.83 $\pm$ 0.26	4.85 $\pm$ 0.22	4.13 $\pm$ 0.72	3.92 $\pm$ 0.56
<i>Disegno spontaneo</i>	1.92 $\pm$ 0.21	1.5 $\pm$ 0.61	1.17 $\pm$ 0.61	0.667 $\pm$ 0.61
<i>Prove prassiche</i>	5.75 $\pm$ 0.27	5.4 $\pm$ 0.65	5.58 $\pm$ 0.38	3.92 $\pm$ 1.2

**Note.** TC= Training Cognitivo; CST= Cognitive Stimulation Therapy, TR= Terapia della Reminiscenza; GC= Gruppo di Controllo

L'interazione *Gruppo x Valutazione* risulta significativa ai seguenti subtest:

- **Digit span** ( $F(3, 19) 3.499; p= .036$ ) anche se il test Post-Hoc di Bonferroni non ha evidenziato nessuna differenza significativa. Dall'osservazione delle medie (Tabella 3.9) emerge comunque un miglioramento tra la I° e II° valutazione nella prestazione di tutti gruppi sperimentali (solo 1 soggetto del gruppo CST peggiora), ma non del GC (3/6 soggetti peggiorano), come si può vedere anche dal Figura 3.4.

**Tabella 3.9.** Punteggi medi  $\pm$  deviazione standard ottenuti al Digit span dell'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione

Gruppo	I° Valutazione	II° Valutazione
<i>TC</i>	4.17 $\pm$ 0.98	4.83 $\pm$ 0.98
<i>CST</i>	4.2 $\pm$ 1.1	4.4 $\pm$ 0.89
<i>TR</i>	4 $\pm$ 0.89	4.67 $\pm$ 1.03
<i>GC</i>	5 $\pm$ 0.89	4.17 $\pm$ 0.75

**Note.** TC= Training Cognitivo; CST= Cognitive Stimulation Therapy, TR= Terapia della Reminiscenza; GC= Gruppo di Controllo

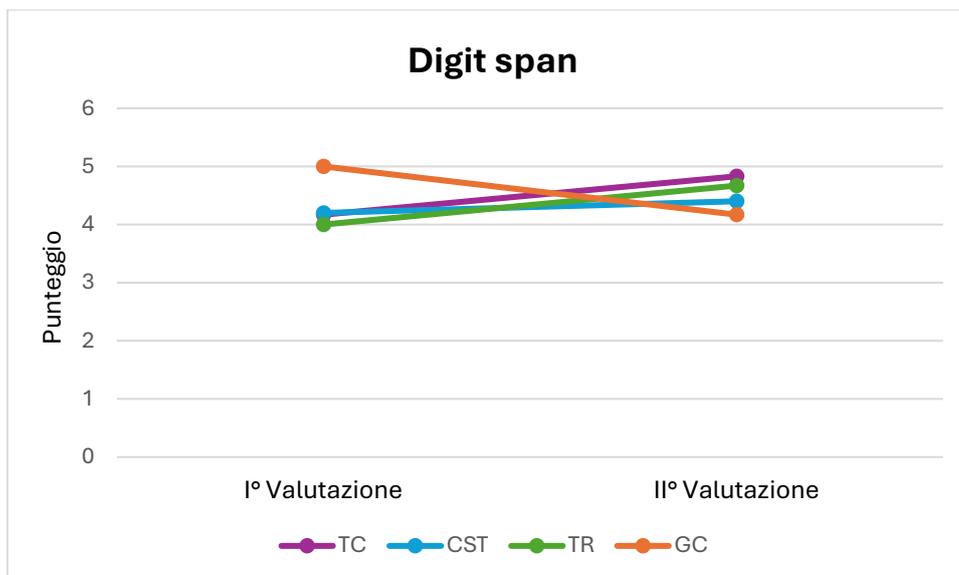


Figura 3.4. Punteggi ottenuti al subtest "Digit span" dell'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione

- **Memoria con interferenza (10 secondi)** ( $F(3, 19) = 3.75; p = .028$ ) senza nessuna differenza significativa tra i gruppi al test di Bonferroni. L'esame delle medie (Tabella 3.10) evidenzia che i tre gruppi sperimentali migliorano (tutti i soggetti migliorano o rimangono stabili), mentre GR peggiora (4/6 soggetti peggiorano). Ciò si osserva anche dal Figura 3.5.

Tabella 3.10. Punteggi medi  $\pm$  deviazione standard ottenuti alla Memoria con interferenza (10 sec) dell'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione

Gruppo	I° Valutazione	II° Valutazione
TC	1.33 $\pm$ 1.37	4.67 $\pm$ 3.27
CST	1.6 $\pm$ 2.3	3.20 $\pm$ 2.59
TR	0.33 $\pm$ 0.82	2 $\pm$ 2.28
GC	2.33 $\pm$ 2.25	0.5 $\pm$ 1.22

Note. TC= Training Cognitivo; CST= Cognitive Stimulation Therapy, TR= Terapia della Reminiscenza; GC= Gruppo di Controllo

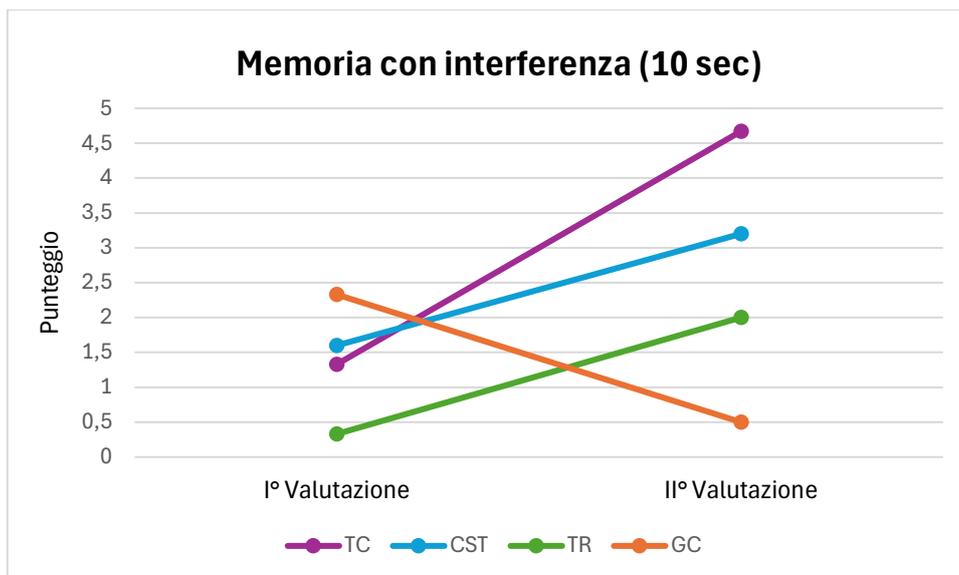


Figura 3.5. Punteggi ottenuti al subtest "Memoria con interferenza (10 sec)" dell'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione

- **TMT-A** ( $F(3, 19) = 3.32; p = .042$ ) per la differenza significativa al test di Bonferroni nella II° valutazione tra il gruppo TC e GC ( $p = .047$ ). La prestazione dei gruppi, misurata dal tempo impiegato per il completamento del compito, migliora in tutti i gruppi sperimentali, peggiorando invece nel GC (Tabella 3.11). Ciò è particolarmente evidente nel confronto tra il gruppo TC e GC e tra il gruppo CST e GC, anche se raggiunge la significatività solo tra i primi due ( $p = .047$  vs  $p = .069$ ). Infatti, il tempo di esecuzione diminuisce per tutti i partecipanti del gruppo TC e CST e per 3/5 soggetti del gruppo TR, mentre nessun partecipante del gruppo GC migliora la sua prestazione.

Tabella 3.11. Punteggi medi  $\pm$  deviazione standard ottenuti al TMT-A dell'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione

Gruppo	I° Valutazione	II° Valutazione
TC	468 $\pm$ 418	196 $\pm$ 87.9
CST	633 $\pm$ 502	195 $\pm$ 156
TR	617 $\pm$ 438	428 $\pm$ 446
GC	618 $\pm$ 429	848 $\pm$ 370

Note. TC= Training Cognitivo; CST= Cognitive Stimulation Therapy, TR= Terapia della Reminiscenza; GC= Gruppo di Controllo

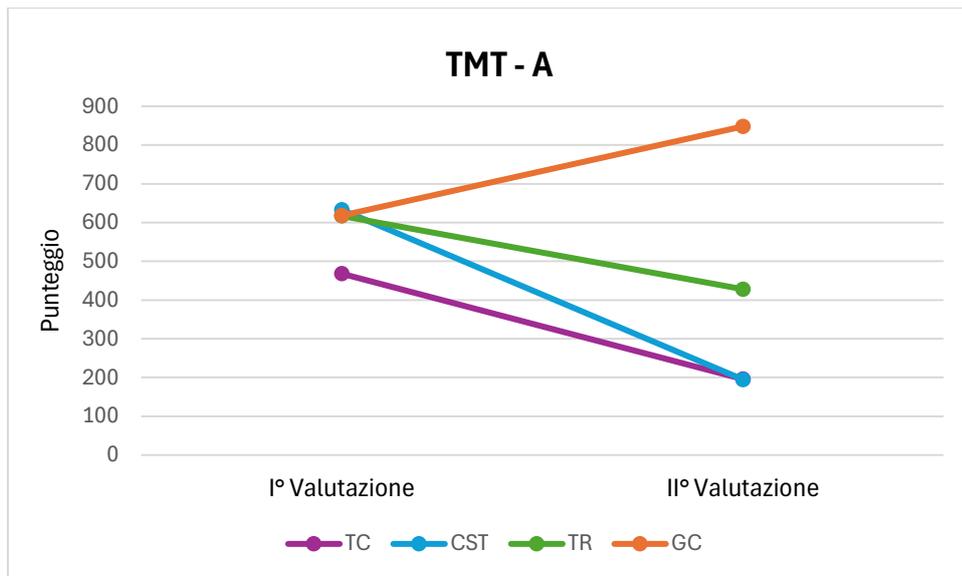


Figura 3.6. Punteggi ottenuti al subtest "TMT-A" dell'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione

- **Stime cognitive** ( $F(3, 19) = 3,25; p = .045$ ) ma senza nessuna differenza significativa tra i gruppi al test di Bonferroni. Osservando le medie, solo il gruppo CST migliora la sua prestazione (2 vs 3.2; 4/5 soggetti migliorano e 1 rimane stabile), mentre i partecipanti degli altri gruppi rimangono stazionari o peggiorano (TC migliora 1 soggetto su 6; TR migliorano 2/6; GC migliorano 2/6) (Tabella 3.12).

Tabella 3.12. Punteggi medi  $\pm$  deviazione standard ottenuti alle Stime cognitive dell'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione

Gruppo	I° Valutazione	II° Valutazione
TC	2.83 $\pm$ 0.75	2 $\pm$ 0.63
CST	2 $\pm$ 1	3.20 $\pm$ 1.1
TR	2.67 $\pm$ 0.82	2.83 $\pm$ 0.75
GC	3 $\pm$ 0.89	2.67 $\pm$ 0.82

Note. TC= Training Cognitivo; CST= Cognitive Stimulation Therapy, TR= Terapia della Reminiscenza; GC= Gruppo di Controllo

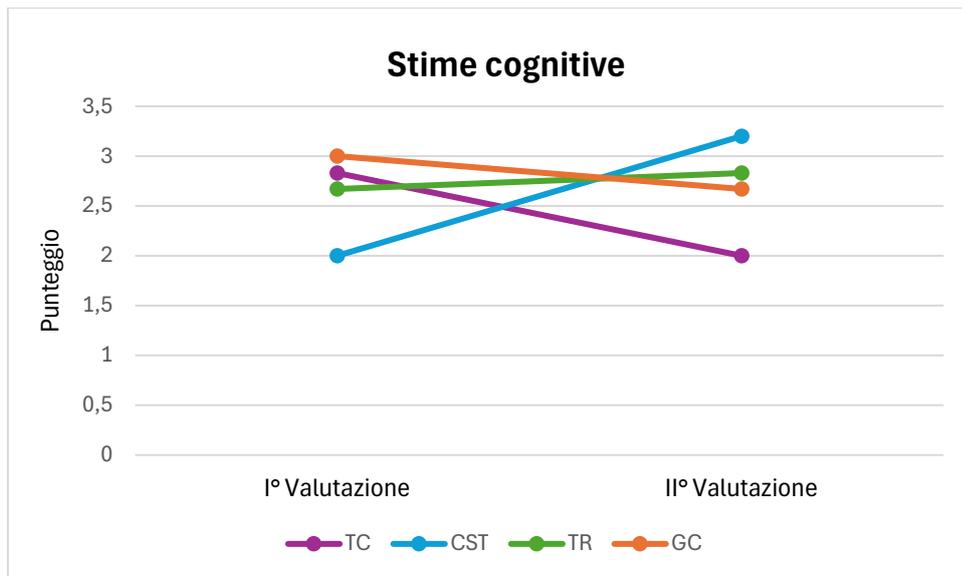


Figura 3.7. Punteggi ottenuti al subtest "Stime cognitive" dell'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione

- **Figure aggrovigliate** ( $F(3, 19) 3.935; p=.024$ ) anche se il test Post-Hoc di Bonferroni non ha evidenziato nessuna differenza significativa. Nonostante ciò, all'esame delle medie, tutti i gruppi sperimentali migliorano la loro prestazione, mentre il GC peggiora (Tabella 3.13). Il miglioramento interessa soprattutto il gruppo TC e CST, dove solo 1 soggetto su 6 del gruppo TC peggiora. Il punteggio del gruppo TR cresce meno rispetto agli altri gruppi sperimentali, in quanto 2/6 soggetti peggiorano, mentre il GC ottiene una prestazione dimezzata rispetto alla I° valutazione (solo 1/6 non peggiora)

Tabella 3.13. Punteggi medi  $\pm$  deviazione standard ottenuti alle Figure aggrovigliate dell'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione

Gruppo	I° Valutazione	II° Valutazione
TC	9.5 $\pm$ 4.18	11.7 $\pm$ 2.88
CST	9.8 $\pm$ 4.49	11.4 $\pm$ 3.97
TR	7.83 $\pm$ 4.36	8.33 $\pm$ 5.47
GC	6.17 $\pm$ 3.97	3.67 $\pm$ 6.22

Note. TC= Training Cognitivo; CST= Cognitive Stimulation Therapy, TR= Terapia della Reminiscenza; GC= Gruppo di Controllo

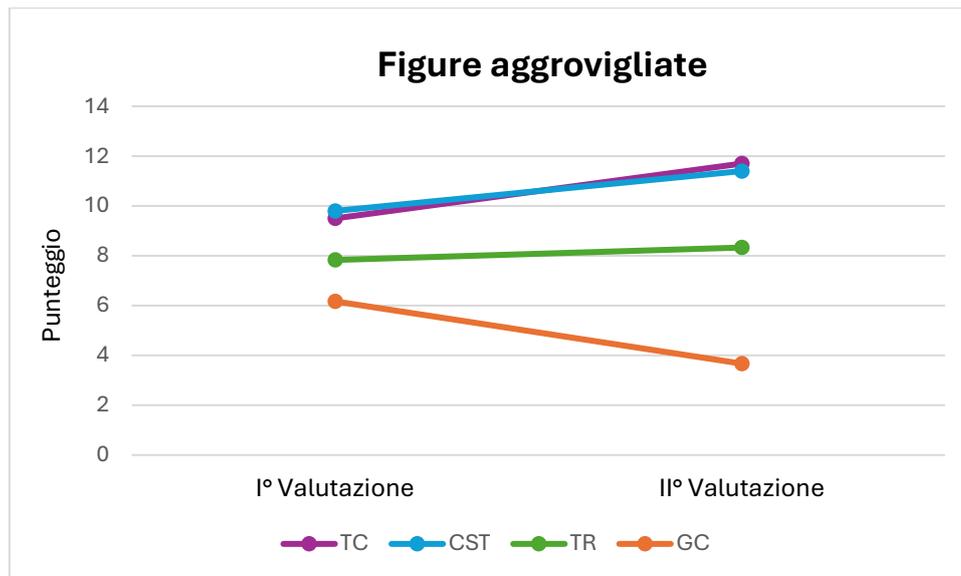


Figura 3.8. Punteggi ottenuti al subtes "Figure aggrovigliate" dell'ENB-2 nell'interazione Gruppo x Valutazione

### 3.4 Discussione e conclusioni

#### 3.4.1 Discussione

Il primo obiettivo di questo lavoro era indagare la sensibilità di due batterie testistiche di ampia diffusione, ENB-2 e ADAS-Cog, nel rilevare l'efficacia, in pazienti con DNC Maggiore di stadio lieve, di trattamenti di stimolazione cognitiva. Per rispondere a questo interrogativo sono stati somministrati, prima e dopo i trattamenti, una batteria di test di base e di approfondimento.

Se valutiamo gli effetti significativi per le fonti principali e l'interazione in tutti i test somministrati, notiamo che i risultati a MMSE, FAB e CPM mostrano differenze tra I° e II° valutazione indipendenti dal gruppo di appartenenza che, in assenza di significatività per l'interazione, possono essere spiegate da generici effetti pratica.

La differenza tra i gruppi, indipendentemente dalla valutazione, risulta significativa per ENB-2 e CPM. L'esame delle medie mette in luce che, in entrambi i test, i gruppi Training Cognitivo e CST hanno prestazioni migliori del gruppo di controllo. Poiché gli esami preliminari rispetto alla situazione baseline non evidenziavano alcuna differenza significativa tra i gruppi per questi due test, si può ipotizzare che l'effetto sia dovuto ai cambiamenti nella II° valutazione, come evidenziato anche dall'ANOVA a una via sulla II° valutazione e dal test di Bonferroni.

Le uniche analisi statistiche in cui emerge la significatività nel fattore Valutazione e nell'interazione Gruppo x Valutazione, riguardano ENB-2 e ADAS-Cog. Ciò dimostrerebbe che l'effetto

significativo della fonte principale (valutazione) non è legato solo alla pratica, ma è anche misura dell'efficacia del trattamento.

L'analisi dei risultati, inoltre, mostra differenze tra i due test in base al tipo di trattamento effettuato. Infatti, per ENB-2, alla II° valutazione, risulta significativa la differenza tra i gruppi Training Cognitivo e Gruppo di Controllo. D'altra parte, l'esame delle medie e dei dati per soggetto evidenzia il miglioramento di tutti i soggetti del gruppo Training Cognitivo, mentre la mancata significatività nei gruppi CST e Terapia della Reminiscenza è legata al fatto che non tutti i soggetti seguono lo stesso andamento.

L'esame dei risultati dell'interazione Gruppo x Valutazione per ADAS-Cog mette in luce effetti diversi. Infatti, se l'ANOVA e l'esame delle medie mostrano il miglioramento tra I° e II° valutazione per tutti i gruppi, il test di Bonferroni risulta significativo solo per CST e TR.

Questa differenza tra i risultati a due batterie di prove, entrambe utilizzate in letteratura per la diagnosi e il monitoraggio del DNC Maggiore e quindi considerate comunemente interscambiabili, potrebbe essere dovuta alle differenti caratteristiche dei due test, che rispecchiano in modo diverso le differenze tra i tipi di stimolazione cognitiva. Infatti, l'ENB-2 esamina in maniera esaustiva e separata le singole funzioni cognitive, tramite parti di test o prove complete specifiche per funzione, attribuendo il punteggio globale in base alla sommatoria dei punteggi ai singoli subtest. L'ADAS-Cog, invece, in quanto costruito per la diagnosi della malattia di Alzheimer, indaga in maniera prioritaria memoria, orientamento (spazio-temporale e personale), prassie e linguaggio. Poiché il Training Cognitivo stimolava, con esercizi specifici e differenziati per funzione, tutti i processi cognitivi, il miglioramento da esso indotto veniva rispecchiato in maniera ottimale dall'ENB-2. Invece, la CST stimolava in modo globale e aspecifico tutte le funzioni cognitive, con particolare riferimento alle abilità mnestiche, categoria principale della malattia di Alzheimer. La Terapia della Reminiscenza agiva esclusivamente su linguaggio e memoria, per cui entrambi questi due ultimi trattamenti erano ben rispecchiati dall'ADAS-Cog.

Se queste due ipotesi fossero vere, i risultati di questo lavoro avrebbero molteplici implicazioni. Essi testimonierebbero a favore di una specificità in base al tipo di intervento, in quanto le funzioni stimolate migliorerebbero, mentre quelle non stimolate rimarrebbero stazionarie o peggiorerebbero. Questa deduzione sarebbe in accordo con l'ipotesi di un'organizzazione modulare del cervello, che opera per aree funzionali interconnesse (Kanwisher, 2010). Il trattamento agirebbe in maniera specifica e selettiva sui processi stimolati, favorendo i meccanismi alla base della plasticità cerebrale in modo settoriale: ciò potrebbe costituire il meccanismo alla base degli effetti osservati.

Un'ulteriore implicazione di questo ragionamento potrebbe essere la determinazione di linee guida per l'utilizzo di questi due test in base alle ipotesi diagnostiche. Per pazienti in cui si sospetta

malattia di Alzheimer potrebbe essere più indicato l'utilizzo di ADAS-cog, che focalizza l'attenzione su memoria, orientamento, prassie e linguaggio, mentre per pazienti con DNC Maggiore ad eziologia vascolare, fronto-temporale o incerta potrebbe fornire maggiori informazioni un test come ENB-2.

Il presente lavoro ha cercato di verificare l'ipotesi secondo cui la stimolazione cognitiva agirebbe in modo specifico sulle singole funzioni, esaminando i risultati all'ENB-2 per singolo subtest, in base a quanto riportato in letteratura sulla specificità delle funzioni esaminate da ciascuno (Mondini et al., 2011).

Come per i punteggi globali ai test, si osservano effetti di miglioramento, indipendentemente dal gruppo di appartenenza, per la prova di memoria di prosa immediata, memoria di prosa differita e memoria con interferenza (10 secondi), interpretabili a questo livello con un generico effetto pratica.

Per quello che riguarda il fattore Gruppo, le prestazioni differiscono in maniera significativa per la memoria di prosa immediata, dove i gruppi CST e TC ottengono le prestazioni migliori, per la memoria di prosa differita, dove risulta più competente il gruppo CST, per le prove prassiche, dove i tre gruppi sperimentali hanno prestazioni migliori del gruppo di controllo e per il disegno spontaneo, dove il gruppo TC ottiene una prestazione migliore.

Le interazioni risultano significative all'ANOVA, ma non al test di Bonferroni per digit span, stime cognitive, figure aggrovigliate e memoria con interferenza. L'esame delle medie per il digit span e la memoria con interferenza (10 secondi), mostra che i tre gruppi sperimentali ottengono prestazioni migliori alla II° valutazione rispetto al gruppo di controllo. Diversamente, nelle figure aggrovigliate i gruppi CST e TC ottengono un punteggio medio superiore, mentre nelle stime cognitive la migliore prestazione appartiene al gruppo CST. L'unica prova risultata significativa al test di Bonferroni è stata il TMT-A, dove TC e CST hanno prestazioni migliori rispetto agli altri due gruppi.

Questi risultati dimostrerebbero che la memoria a breve termine, come misurata dal digit span, e la memoria di lavoro, testata dalla prova di memoria con interferenza (10 secondi), migliorerebbero indipendentemente dal tipo di trattamento effettuato. Invece, CST e Training Cognitivo risultano più efficaci della Terapia della Reminiscenza nelle funzioni esecutive e nella ricerca visiva, misurata dal test delle figure aggrovigliate e in particolare nella prova di attenzione valutata con il TMT-A. La CST infine sembra la più idonea a stimolare il ragionamento come dimostrato dal test delle stime cognitive.

Per concludere, l'esame per subtest dell'ENB-2 avvalorerebbe quanto ipotizzato sui risultati ai punteggi globali di ENB-2 e ADAS-Cog, ovvero che gli effetti dei trattamenti sono specifici e diversi in base al tipo di stimolazione effettuata.

Il tentativo di dimostrare effetti di generalizzazione del trattamento ad ambiti diversi da quello cognitivo fallisce anche per quel che riguarda CST e Terapia della Reminiscenza, la cui letteratura riferisce influenze positive sul tono dell'umore (Gardini et al., 2015; Gollin et al., 2011, 2007).

Per quel che riguarda i risultati ottenuti nell'NPI, non sono state trovate evidenze di efficacia rispetto ai trattamenti somministrati. Va comunque ricordato che tutti i partecipanti alla ricerca non avevano importanti disturbi comportamentali, che costituivano criterio di esclusione dal campione. Nonostante questo, i caregiver riferiscono un minor stress nell'interazione con i pazienti del gruppo CST.

### **3.4.2 Limiti e prospettive future**

Lo studio qui descritto presenta alcuni limiti. Il principale è legato alla bassa numerosità del campione che, incidendo sulla potenza del test statistico, consente di considerare i risultati solo come preliminari. Perciò, si ravvisa la necessità di futuri studi con campioni più numerosi. Un ulteriore limite è legato al basso livello di scolarità e riserva cognitiva che caratterizza tutti i partecipanti del campione, che rende i risultati della ricerca estendibili solo a pazienti con queste caratteristiche. Pertanto, ricerche future potrebbero prendere in esame partecipanti con alta scolarità e riserva cognitiva, per valutare in maniera più approfondita gli effetti legati ai trattamenti di stimolazione cognitiva e la sensibilità dei test nel rilevarli.

Un terzo limite riguarda la maggiore familiarità che i partecipanti ai gruppi sperimentali avevano nei confronti degli esaminatori, a differenza del gruppo di controllo. Ciò era dovuto alla parziale sovrapposizione tra coloro che somministravano i test e chi svolgeva le sedute di stimolazione cognitiva; per questo, sarebbe auspicabile che studi futuri assegnino le due fasi di trattamento e valutazione a due professionisti diversi.

Infine, l'ultimo limite è stato del tutto accidentale e dovuto a problemi contingenti esterni alla ricerca, che hanno causato un rallentamento nella seconda fase di valutazione testistica. Ciò ha portato a un ritardo di 2/3 settimane nell'inizio della fase di re-test.

I risultati raggiunti in questo lavoro incoraggiano l'utilizzo di trattamenti non farmacologici in pazienti affetti da demenza e stimolano ulteriori ricerche nell'ottica di individuare la strategia diagnostica più efficace in base all'eziologia del DNC Maggiore.

## BIBLIOGRAFIA

- Aiello, E. N., Esposito, A., Gramegna, C., Gazzaniga, V., Zago, S., Difonzo, T., Appollonio, I. M., & Bolognini, N. (2022). The Frontal Assessment Battery (FAB) and its sub-scales: Validation and updated normative data in an Italian population sample. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 43(2), 979–984. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05392-y>
- Albert, M., & Cohen, C. (1992). The Test for Severe Impairment: An instrument for the assessment of patients with severe cognitive dysfunction. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(5), 449–453. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb02009.x>
- Alexopoulos, G. S., Abrams, R. C., Young, R. C., & Shamoian, C. A. (1988). Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biological Psychiatry*, 23(3), 271–284. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(88\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(88)90038-8)
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). American Psychiatric Association. Washington, D.C, American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition Text Revision. DSM-5-TR*. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roqué-Figuls, M., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., Pedraza, O. L., Cosp, X. B., & Cullum, S. (2021). *Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI)—Arevalo-Rodriguez, I - 2021 | Cochrane Library*. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010783.pub3/full>
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 323(6), 548. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet*, 386(10004), 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4)

- Baranzini, F., Grecchi, A., Berto, E., Costantini, C., Ceccon, F., Cazzamalli, S., & Callegari, C. (2013). Proprietà psicometriche e analisi fattoriale della versione italiana della Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home in una popolazione di anziani istituzionalizzati in comorbilità psichiatrica. *Rivista di Psichiatria*, 48(4), 335–344.
- Barletta-Rodolfi, C., Gasparini, F., & Ghidoni, E. (2011). *Kit del Neuropsicologo Italiano*. Dynamicom Edizioni.
- Bellenguez, C., Charbonnier, C., Grenier-Boley, B., Quenez, O., Le Guennec, K., Nicolas, G., Chauhan, G., Wallon, D., Rousseau, S., Richard, A. C., Boland, A., Bourque, G., Munter, H. M., Olasso, R., Meyer, V., Rollin-Sillaire, A., Pasquier, F., Letenneur, L., Redon, R., ... Jurici, S. (2017). Contribution to Alzheimer's disease risk of rare variants in *TREM2*, *SORL1*, and *ABCA7* in 1779 cases and 1273 controls. *Neurobiology of Aging*, 59, 220.e1-220.e9.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.07.001>
- Bergamaschi, S., Iannizzi, P., Mondini, S., & Mapelli, D. (2008). *Demenza. 100 esercizi di stimolazione cognitiva*. Raffaello Cortina Editore.
- Bir, S. C., Khan, M. W., Javalkar, V., Toledo, E. G., & Kelley, R. E. (2021). Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 30(8), 105864.  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>
- Borella, E., & De Beni, R. (2015). *Psicologia dell'invecchiamento / a cura di Rossana De Beni ed Erika Borella* (2. ed.). Il Mulino.
- Borrioni, B., Agosti, C., Premi, E., Cerini, C., Cosseddu, M., Paghera, B., Bellelli, G., & Padovani, A. (2010). The FTLN-modified Clinical Dementia Rating scale is a reliable tool for defining disease severity in Frontotemporal Lobar Degeneration: Evidence from a brain SPECT study. *European Journal of Neurology*, 17(5), 703–707. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02911.x>
- Braak, H., Del Tredici, K., Udo, R., de Vos, Rob. A. I., Steur, E. N. H. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2).  
[https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)

- Brazzelli, M., Capitani, E., Della Sala, S., Spinnler, H., & Zuffi, M. (1994). A neuropsychological instrument adding to the description of patients with suspected cortical dementia: The Milan overall dementia assessment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57(12), 1510–1517.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.57.12.1510>
- Brodsky, H., Pond, D., Kemp, N. M., Luscombe, G., Harding, L., Berman, K., & Huppert, F. A. (2002). The GPCOG: A new screening test for dementia designed for general practice. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(3), 530–534. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50122.x>
- Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., & Gainotti, G. (1996). The Mental Deterioration Battery: Normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. *European Neurology*, 36(6), 378–384.  
<https://doi.org/10.1159/000117297>
- Carpinelli Mazzi, M., Iavarone, A., Musella, C., De Luca, M., de Vita, D., Branciforte, S., Coppola, A., Scarpa, R., Raimondo, S., Sorrentino, S., Lualdi, F., & Postiglione, A. (2020). Time of isolation, education and gender influence the psychological outcome during COVID-19 lockdown in caregivers of patients with dementia. *European Geriatric Medicine*, 11(6), 1095–1098.  
<https://doi.org/10.1007/s41999-020-00413-z>
- Cilia, S., Coppola, R., Picconi, O., Ferrazza, P., Surdo, V., Tripi, G., & Grimaldi, L. (2008). L'uso del Milan Overall Dementia Assessment (MODA) per individuare il rischio di sviluppo di demenza in soggetti cognitivamente intatti al Mini Mental State Examination (MMSE). *Life Span and Disability*, XI, 151–162.
- Cloutier, M., Gauthier-Loiselle, M., Gagnon-Sanschagrin, P., Guerin, A., Hartry, A., Baker, R. A., Duffy, R., Gwin, K., & Sanon Aigbogun, M. (2019). Institutionalization risk and costs associated with agitation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 5, 851–861.  
<https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.10.004>
- Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., Thom, V. M., Nash, K. J. E., Elhamoui, H., Milligan, R., Patel, A. S., Tsivos, D. V., Wing, T., Phillips, E.,

- Kellman, S. M., Shackleton, H. L., Singleton, G. F., Neale, B. E., Watton, M. E., & Cullum, S. (2016). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(1), CD011145. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011145.pub2>
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308–2314. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>
- De Rojas, I., Moreno-Grau, S., Tesi, N., Grenier-Boley, B., Andrade, V., Jansen, I. E., Pedersen, N. L., Stringa, N., Zettergren, A., Hernández, I., Montreal, L., Antúnez, C., Antonell, A., Tankard, R. M., Bis, J. C., Sims, R., Bellenguez, C., Quintela, I., González-Perez, A., ... Ruiz, A. (2021). Common variants in Alzheimer's disease and risk stratification by polygenic risk scores. *Nature Communications*, 12(1), 3417. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22491-8>
- Debruyne, H., Van Buggenhout, M., Le Bastard, N., Aries, M., Audenaert, K., De Deyn, P. P., & Engelborghs, S. (2009). Is the geriatric depression scale a reliable screening tool for depressive symptoms in elderly patients with cognitive impairment? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(6), 556–562. <https://doi.org/10.1002/gps.2154>
- Demeyere, N., Riddoch, M. J., Slavkova, E. D., Bickerton, W.-L., & Humphreys, G. W. (2015). The Oxford Cognitive Screen (OCS): Validation of a stroke-specific short cognitive screening tool. *Psychological Assessment*, 27(3), 883–894. <https://doi.org/10.1037/pas0000082>
- Devenney, E. M., Ahmed, R. M., & Hodges, J. R. (2019). Chapter 15—Frontotemporal dementia. In S. T. Dekosky & S. Asthana (A c. Di), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 167, pp. 279–299). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00015-7>
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621–1626. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1621>

- Dyer, S. M., Harrison, S. L., Laver, K., Whitehead, C., & Crotty, M. (2018). An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *International Psychogeriatrics*, 30(3), 295–309. <https://doi.org/10.1017/S1041610217002344>
- Fioravanti, M., Nacca, D., Buckley, A. E., Ferrario, E., Varetto, O., Mogni, P., & Fabris, F. (1994). The Italian version of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS): Psychometric and normative characteristics from a normal aged population. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 19(1), 21–30. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(94\)90022-1](https://doi.org/10.1016/0167-4943(94)90022-1)
- Foderaro, G., Isella, V., Mazzone, A., Biglia, E., Di Gangi, M., Pasotti, F., Sansotera, F., Grobberio, M., Raimondi, V., Mapelli, C., Ferri, F., Impagnatiello, V., Ferrarese, C., & Appollonio, I. M. (2022). Brand new norms for a good old test: Northern Italy normative study of MiniMental State Examination. *Neurological Sciences*, 43(5), 3053–3063. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05845-4>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Galasko, D., Bennett, D., Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R., Grundman, M., & Ferris, S. (1997). An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 11 Suppl 2, S33-39.
- Gardini, S., Pradelli, S., Faggian, S., & Borella, E. (2015). *La terapia di stimolazione cognitiva: Un intervento efficace per la persona con demenza. Programma base e di mantenimento della Cognitive Stimulation Therapy (CST) (1° edizione)*. Franco Angeli.
- Gauthier, S., Rosa-Neto, P., Morais, J. A., & Webster, C. (2021). *World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia*. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>

- Gollin, D., Ferrari, A., & Peruzzi, A. (2011). *Una palestra per la mente 2. Nuovi esercizi di stimolazione cognitiva per l'invecchiamento cerebrale e le demenze*. Erickson.
- Gollin, D., Ferrari, A., & Peruzzi, A. (con un contributo di Beatrice, R.). (2007). *Una palestra per la mente. Stimolazione cognitiva per l'invecchiamento cerebrale e le demenze*. Erickson.
- Gomperts, S. N. (2016). Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2 Dementia), 435–463.  
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000309>
- Gonzalez-Latapi, P., Bayram, E., Litvan, I., & Marras, C. (2021). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behavioral Sciences*, 11(5), 74. <https://doi.org/10.3390/bs11050074>
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
- Greaves, C. V., & Rohrer, J. D. (2019). An update on genetic frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, 266(8), 2075–2086. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09363-4>
- Harding, A. J., & Halliday, G. M. (2001). Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathologica*, 102(4), 355–363. <https://doi.org/10.1007/s004010100390>
- Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837–844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>
- Herholz, S. C., Herholz, R. S., & Herholz, K. (2013). Non-pharmacological interventions and neuroplasticity in early stage Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(11), 1235–1245. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.845086>

- Heyman, A., Wilkinson, W. E., Hurwitz, B. J., Helms, M. J., Haynes, C. S., Utley, C. M., & Gwyther, L. P. (1987). Early-onset Alzheimer's disease: Clinical predictors of institutionalization and death. *Neurology*, 37(6), 980–984. <https://doi.org/10.1212/wnl.37.6.980>
- Hodges, J. R., Davies, R., Xuereb, J., Kril, J., & Halliday, G. (2003). Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*, 61(3), 349–354. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000078928.20107.52>
- Hogan, D. B., Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Dykeman, J., Pringsheim, T., Steeves, T., Smith, E. E., Pearson, D., & Jetté, N. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: A Systematic Review. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 43 Suppl 1, S83-95. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.2>
- Hsieh, S., Schubert, S., Hoon, C., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2013). Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 36(3–4), 242–250. <https://doi.org/10.1159/000351671>
- Huang, H.-C., Tseng, Y.-M., Chen, Y.-C., Chen, P.-Y., & Chiu, H.-Y. (2021). Diagnostic accuracy of the Clinical Dementia Rating Scale for detecting mild cognitive impairment and dementia: A bivariate meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(2), 239–251. <https://doi.org/10.1002/gps.5436>
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 140, 566–572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>
- Ihl, R., Frölich, L., Dierks, T., Martin, E.-M., & Maurer, K. (1992). Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Research*, 44(2), 93–106. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(92\)90044-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(92)90044-4)
- Istituto Nazionale di Statistica (2022). *Report-previsioni-demografiche-2021*.
- Istituto Nazionale di Statistica (2024). *Indicatori demografici 2023*.
- Jellinger, K. A., & Korczyn, A. D. (2018). Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC Medicine*, 16(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1016-8>

- Juva, K., Sulkava, R., Erkinjuntti, T., Ylikoski, R., Valvanne, J., & Tilvis, R. (1995). Usefulness of the Clinical Dementia Rating scale in screening for dementia. *International Psychogeriatrics*, 7(1), 17–24. <https://doi.org/10.1017/s1041610295001815>
- Kales, H. C., Lyketsos, C. G., Miller, E. M., & Ballard, C. (2019). Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer’s disease: An international Delphi consensus. *International Psychogeriatrics*, 31(1), 83–90. <https://doi.org/10.1017/S1041610218000534>
- Kane, J. P. M., Surendranathan, A., Bentley, A., Barker, S. A. H., Taylor, J.-P., Thomas, A. J., Allan, L. M., McNally, R. J., James, P. W., McKeith, I. G., Burn, D. J., & O’Brien, J. T. (2018). Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimer’s Research & Therapy*, 10(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0350-6>
- Kanwisher, N. (2010). Functional specificity in the human brain: A window into the functional architecture of the mind. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(25), 11163–11170. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005062107>
- Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*, 185(12), 914–919. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2012). Cognitive Impairment in Parkinson’s Disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neuro-Degenerative Diseases*, 11(2), 79–92. <https://doi.org/10.1159/000341998>
- Khoo, A., Conforti, D., Rowland, J., Vratsidis, F., Logiudice, D., Hill, K., Harry, J., Lucero, K., & Prowse, R. (2009). Rowland Universal Dementia Assessment Scale, Mini-Mental State Examination and General Practitioner Assessment of Cognition in a multicultural cohort of community-dwelling older persons with early dementia. *Australian Psychologist - AUST PSYCHOL*, 44, 40–53. <https://doi.org/10.1080/00050060802593593>
- Kitwood, T. M. (1997). *Dementia Reconsidered: The Person Comes First*. Open University Press.

- Knopman, D. S., & Roberts, R. O. (2011). Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, 45(3), 330–335.  
<https://doi.org/10.1007/s12031-011-9538-y>
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 1–21.  
<https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- Knopman, D. S., Kramer, J. H., Boeve, B. F., Caselli, R. J., Graff-Radford, N. R., Mendez, M. F., Miller, B. L., & Mercaldo, N. (2008). Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 11), 2957–2968.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awn234>
- Kueper, J. K., Speechley, M., & Montero-Odasso, M. (2018). The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 63(2), 423–444.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-170991>
- Lanata, S. C., & Miller, B. L. (2016). The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(5), 501–511.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310697>
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., Barberger-Gateau, P., & Dartigues, J. F. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59(10), 1594–1599.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000034176.07159.f8>
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 9(3), 179–186.
- Lee, D. R., McKeith, I., Mosimann, U., Ghosh-Nodial, A., Grayson, L., Wilson, B., & Thomas, A. J. (2014). The Dementia Cognitive Fluctuation Scale, a New Psychometric Test for Clinicians to

- Identify Cognitive Fluctuations in People with Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(9), 926–935. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.072>
- Locascio, J. J., Corkin, S., & Growdon, J. H. (2003). Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease and cognitive decline. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(1), 94–109. <https://doi.org/10.1076/j.jcen.25.1.94.13624>
- Lucca, U., Tettamanti, M., & Quadri, P. (2008). The Italian version of Consortium to Establish a Registry of Alzheimer's Disease (CERAD). *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 4(4), 310. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.05.2478>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1996.tb00423.x>
- Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61–65.
- Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55(11), 1613–1620. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000434309.85312.19>
- McCollum, L., & Karlawish, J. (2020). Cognitive Impairment Evaluation and Management. *The Medical Clinics of North America*, 104(5), 807–825. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.06.007>
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88–100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- Measso, G., Cavarzeran, F., Zappalà, G., Lebowitz, B., Crook, T., Pirozzolo, F., Amaducci, L., Massari, D., & Grigoletto, F. (1993). The Mini-Mental State Examination: Normative Study of An Italian

- Random Sample. *Developmental Neuropsychology*, 9, 77–85.  
<https://doi.org/10.1080/87565649109540545>
- Milne, A., Culverwell, A., Guss, R., Tuppen, J., & Whelton, R. (2008). Screening for dementia in primary care: A review of the use, efficacy and quality of measures. *International Psychogeriatrics*, 20(5), 911–926. <https://doi.org/10.1017/S1041610208007394>
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1078–1085. <https://doi.org/10.1002/gps.1610>
- Mondini, S., & Mapelli, D. (2022). *Esame neuropsicologico breve 3. Con app. Con Contenuto digitale per download e accesso on line*. Raffaello Cortina Editore.
- Mondini, S., Mapelli, D., Vestri, A., Arcara, G., & Bislacchi, P. S. (2011). *Esame neuropsicologico breve 2. Una batteria di test per lo screening neuropsicologico*. Raffaello Cortina Editore.
- Mondini, S., Montemurro, S., Pucci, V., Ravelli, A., Signorini, M., & Arcara, G. (2022). Global Examination of Mental State: An open tool for the brief evaluation of cognition. *Brain and Behavior*, 12(8), e2710. <https://doi.org/10.1002/brb3.2710>
- Morganti, F., Soli, A., Savoldelli, P., & Belotti, G. (2018). The Neuropsychiatric Inventory-Diary Rating Scale (NPI-Diary): A Method for Improving Stability in Assessing Neuropsychiatric Symptoms in Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 8(3), 306–320.  
<https://doi.org/10.1159/000490380>
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412–2414. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a>
- Morris, J. C. (1997). Clinical dementia rating: A reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *International Psychogeriatrics*, 9 Suppl 1, 173–176; discussion 177-178. <https://doi.org/10.1017/s1041610297004870>

- Mortimer, J. A., Pirozzolo, F. J., Hansch, E. C., & Webster, D. D. (1982). Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology*, *32*(2), 133–137.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.32.2.133>
- Mueller, C., Ballard, C., Corbett, A., & Aarsland, D. (2017). The prognosis of dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology*, *16*(5), 390–398. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30074-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30074-1)
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695–699.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- O’Brien, J. T., & Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *The Lancet*, *386*(10004), 1698–1706.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8)
- Oda, H., Yamamoto, Y., & Maeda, K. (2009). Neuropsychological profile of dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, *9*(2), 85–90. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2009.00283.x>
- Olney, N. T., Spina, S., & Miller, B. L. (2017). Frontotemporal Dementia. *Neurologic Clinics*, *35*(2), 339–374. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.008>
- Onyike, C. U., & Diehl-Schmid, J. (2013). The epidemiology of frontotemporal dementia. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *25*(2), 130–137.  
<https://doi.org/10.3109/09540261.2013.776523>
- Panisset, M., Roudier, M., Saxton, J., & Boller, F. (1994). Severe impairment battery. A neuropsychological test for severely demented patients. *Archives of Neurology*, *51*(1), 41–45.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540130067012>
- Pantoni, L., Poggesi, A., Diciotti, S., Valenti, R., Orsolini, S., Della Rocca, E., Inzitari, D., Mascalchi, M., & Salvadori, E. (2017). Effect of Attention Training in Mild Cognitive Impairment Patients with Subcortical Vascular Changes: The RehAtt Study. *Journal of Alzheimer’s Disease: JAD*, *60*(2), 615–624. <https://doi.org/10.3233/JAD-170428>

- Pendlebury, S. T., Cuthbertson, F. C., Welch, S. J. V., Mehta, Z., & Rothwell, P. M. (2010). Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: A population-based study. *Stroke*, *41*(6), 1290–1293. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.579888>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *56*(9), 1133–1142. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.9.1133>
- Petrabissi, L., & Santinello, M. (1997). *I test psicologici*. Il Mulino.
- Pfeiffer, E. (1975). A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, *23*(10), 433–441. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x>
- Pirani, A., Brodaty, H., Martini, E., Zaccherini, D., Neviani, F., & Neri, M. (2010). The validation of the Italian version of the GPCOG (GPCOG-It): A contribution to cross-national implementation of a screening test for dementia in general practice. *International Psychogeriatrics*, *22*(1), 82–90. <https://doi.org/10.1017/S104161020999113X>
- Postuma, R. B., & Berg, D. (2019). Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *34*(5), 665–675. <https://doi.org/10.1002/mds.27670>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *30*(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>

- Prasad, S., Katta, M. R., Abhishek, S., Sridhar, R., Valisekka, S. S., Hameed, M., Kaur, J., & Walia, N. (2023). Recent advances in Lewy body dementia: A comprehensive review. *Disease-a-Month*, 69(5), 101441. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101441>
- Prince, M., Guerchet, M., & Prina, M. (2015). *The Epidemiology and Impact of Dementia—Current State and Future Trends. WHO Thematic Briefing*.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G. P., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M.-L., Rosen, H., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Raven, J. C. (1965). *Guide to Using the Coloured Progressive Matrices: Sets A, Ab, B*. H.K. Lewis.
- Raven, J., & Raven, and. (2008). *Uses and Abuses of Intelligence: Studies Advancing Spearman and Raven's Quest for Non-Arbitrary Metrics*.
- Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S. P., Ferris, S. H., Franssen, E., & Georgotas, A. (1987). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 48 Suppl, 9–15.
- Reisberg, B., Monteiro, I., Torossian, C., Auer, S., Shulman, M. B., Ghimire, S., Boksay, I., BenArous, F. G., Osorio, R., Vengassery, A., Imran, S., Shaker, H., Noor, S., Naqvi, S., Kenowsky, S., & Xu, J. (2014). The BEHAVE-AD Assessment System: A Perspective, A Commentary on New Findings, and A Historical Review. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 38(1–2), 89–146. <https://doi.org/10.1159/000357839>
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356–1364. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356>
- Sanford, A. M. (2018). Lewy Body Dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 34(4), 603–615. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.007>

- Schneider, J. A. (2022). Continuum: Lifelong Learning in Neurology—Neurology of Dementia, Volume 28, Issue 3, June 2022. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 28(3), 834–851.  
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001137>
- Sikkes, S. A. M., Tang, Y., Jutten, R. J., Wesselman, L. M. P., Turkstra, L. S., Brodaty, H., Clare, L., Cassidy-Eagle, E., Cox, K. L., Chételat, G., Dautricourt, S., Dhana, K., Dodge, H., Dröes, R.-M., Hampstead, B. M., Holland, T., Lampit, A., Laver, K., Lutz, A., ... Bahar-Fuchs, A. (2021). Toward a theory-based specification of non-pharmacological treatments in aging and dementia: Focused reviews and methodological recommendations. *Alzheimer's & Dementia*, 17(2), 255–270.  
<https://doi.org/10.1002/alz.12188>
- Slachevsky, A., Villalpando, J. M., Sarazin, M., Hahn-Barma, V., Pillon, B., & Dubois, B. (2004). Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 61(7), 1104–1107. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.7.1104>
- Smith, G. S. (2013). Aging and neuroplasticity. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(1), 3–5.  
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.1/gsmith>
- Soli, A., Savoldelli, G., Rota, A., Zonca, S., Belotti, G., & Lazzarini, F. (2021). Evaluating Residual Cognition in Advanced Cognitive Impairment: The Residual Cognition Assessment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 50(5), 460–472. <https://doi.org/10.1159/000520322>
- Spinnler, H., & Tognoni, G. (1987). *Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici: Gruppo italiano per lo studio neuropsicologico dell'invecchiamento*. Masson Italia Periodici.
- Spoletini, I., Perri, R., & Carlo, C. (2006). *La valutazione del deterioramento cognitivo lieve e la mental deterioration battery. Con CD-ROM*. Critical Medicine Publishing.
- Tang, Y., Xing, Y., Zhu, Z., He, Y., Li, F., Yang, J., Liu, Q., Li, F., Teipel, S. J., Zhao, G., & Jia, J. (2019). The effects of 7-week cognitive training in patients with vascular cognitive impairment, no dementia (the Cog-VACCINE study): A randomized controlled trial. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 15(5), 605–614. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.009>

- Vann Jones, S. A., & O'Brien, J. T. (2014). The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: A systematic review of population and clinical studies. *Psychological Medicine*, 44(4), 673–683. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000494>
- Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). Lewy body dementias. *Lancet (London, England)*, 386(10004), 1683–1697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00462-6)
- Wong, E. C., & Chui, H. C. (2022). Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 28(3), 750–780. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124>
- World Health Organization (2024). *Clinical descriptions and diagnostic requirements for ICD-11 mental, behavioural and neurodevelopmental disorders*. Geneva, World Health Organization
- World Health Organization. (2017). *Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025*. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/259615>
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37–49. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
- Younes, K., & Miller, B. L. (2020). Frontotemporal Dementia. *Psychiatric Clinics of North America*, 43(2), 331–344. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.006>
- Zec, R. F., Landreth, E. S., Vicari, S. K., Feldman, E., Belman, J., Andrise, A., Robbs, R., Kumar, V., & Becker, R. (1992). Alzheimer Disease Assessment Scale: Useful for Both Early Detection and Staging of Dementia of the Alzheimer Type. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 6(2), 89.
- Zeidner, M., & Most, R. (1992). *Psychological Testing: An Inside View*. Consulting Psychologists Pr.

## SITOGRAFIA

*Dati epidemiologici.* (2023). Tratto da Ministero della Salute:

<https://www.salute.gov.it/portale/demenze/dettaglioContenutiDemenze.jsp?lingua=italiano&id=2402&area=demenze&menu=vuoto>

*Dementia.* (2023). Tratto da Word Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

*Demenza Vascolare | ISS* (s.d.). Tratto da Istituto Superiore di Sanità: <https://www.demenze.it/it-schede-28-la-demenza-vascolare-vad>

*Demenza: Definizione, fattori di rischio, sintomi.* (2023). Tratto da Istituto Superiore della Sanità: <https://www.demenze.it/it-schede-34-demenza-definizione>

*GPCOG | For Carers.* (2009). Dementia Collaborative Research Centre. <https://gpcog.com.au/index/for-carers>

*Malattia Parkinson, sintomi, diagnosi, cause, fattori ambientali, fattori genetici, trattamenti* (2013). Tratto da Istituto Superiore di Sanità- EpiCentro. <https://www.epicentro.iss.it/parkinson/>

*Oxford Cognitive Screen (OCS).* University of Oxford. (2015). <https://www.ocs-test.org/>

*Scheda Valutazione Multidimensionale dell'Adulto e dell'Anziano—SVAMA.* (2020). Tratto da Regione del Veneto ULSS6 Euganea: <https://www.aulss6.veneto.it/Scheda-Valutazione-Multidimensionale-dellAdulto-e-dellAnziano-SVAMA>

*The top 10 causes of death.* (2020). Tratto da Word Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>