



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

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

Elaborato finale

**Valutare la cognizione in prospettiva life-span.
Uno studio a distanza tramite l'uso di un doppio compito
mnestico autosomministrabile.**

**Assessing cognition in a life-span perspective.
A remote study using a self-administered dual mnesic task.**

Relatore

Prof. Mario Bonato

Correlatore

Dott. Giulio Contemori

Laureanda: Federica Calliari

Matricola: 2013894

Anno Accademico 2021-2022

Indice

Abstract.....	1
---------------	---

CAPITOLO 1 BACKGROUND TEORICO

1.1 L'invecchiamento fisiologico.....	3
1.1.1 Cambiamenti cerebrali e cognitivi	4
1.1.2 La riserva cerebrale e cognitiva.....	7
1.2 Funzioni esecutive e Memoria di lavoro	10
1.2.1 Le funzioni esecutive nell'invecchiamento fisiologico.....	12
1.2.2 La memoria di lavoro nell'invecchiamento fisiologico.....	13
1.2.3 Le funzioni esecutive nell'invecchiamento patologico.....	14
1.3 Il multitasking	15
1.3.1 Il paradigma del doppio compito.....	16
1.3.2 Il paradigma del doppio compito nell'invecchiamento fisiologico.....	18
1.3.3 L'importanza della diagnosi precoce e dei marker cognitivi nella demenza.....	19
1.3.4 Il paradigma del doppio compito nell'invecchiamento patologico.....	25
1.4 La memoria di riconoscimento: familiarity e recollection.....	26
1.4.1 I principali modelli teorici di riferimento.....	26
1.4.2 Familiarity e recollection nell'invecchiamento fisiologico e patologico.....	27
1.5 Relazione tra funzioni esecutive, memoria di lavoro e doppio compito.....	28
1.6 Il testing online.....	29
1.6.1 Vantaggi del testing online.....	30
1.6.2 Svantaggi del testing online.....	31

CAPITOLO 2 ESPERIMENTO

2.1 Introduzione.....	34
2.2 Obiettivi e ipotesi.....	35
2.3 Metodologia.....	37
2.3.1 Componenti software usati.....	37
2.3.2 Reclutamento dei partecipanti e criteri di inclusione.....	38
2.3.3 Procedura sperimentale.....	40
2.3.4 Assessment iniziale: Global Examination of Mental State (auto-GEMS).....	41
2.3.5 Indice breve di riserva cognitiva.....	42
2.3.6 Batteria testistica in auto-GEMS	43
2.3.7 Memory Assessment Clinic - Q (MAC-Q).....	44

2.3.8	Questionario di autovalutazione dello svolgimento della prova.....	45
2.3.9	Stimoli e disegno sperimentale.....	46
2.4	Analisi statistiche.....	50
 CAPITOLO 3 RISULTATI		
3.1	Auto-GEMS.....	52
3.2	Compito di memoria di riconoscimento.....	53
3.3	Auditory Continuous Performance Task (CPT).....	56
3.4	Analisi del costo nella prestazione al compito di memoria.....	58
3.5	Correlazioni.....	59
3.5.1	Correlazioni tra costi al doppio compito.....	59
3.5.2	Correlazione tra memoria di lavoro e costi al doppio compito.....	61
3.5.3	Correlazione tra delta TMT rt e costi al doppio compito.....	62
3.6	Analisi dei cluster.....	63
 CAPITOLO 4 DISCUSSIONE		
4.1	Discussione.....	66
4.2	Prospettive future.....	70
	Bibliografia.....	72

Abstract

Lo scopo di questo studio è quello di analizzare le potenzialità di un doppio compito mnestico autosomministrabile su una popolazione di 252 individui di età compresa tra i 50 e 89 anni.

Il task è composto da due parti: la prima contenente uno screening cognitivo (Auto-GEMS), la seconda contenente un doppio compito mnestico.

Il doppio compito è composto dalla combinazione di un compito di memoria visiva e un compito di attenzione sostenuta (ACPT).

Nello specifico il doppio compito presenta tre blocchi di prove a difficoltà crescente. Nel primo blocco sperimentale, chiamato “single task”, al centro dello schermo vengono presentate in serie 15 immagini e contemporaneamente i partecipanti sentono pronunciare le lettere dell’alfabeto. Il compito dei soggetti testati è quello di memorizzare le immagini senza prestare attenzione alle lettere, successivamente i partecipanti devono riconoscere le immagini precedentemente memorizzate tra quattro rappresentazioni appartenenti alla stessa categoria dell’immagine bersaglio e dotate di un’elevata somiglianza percettiva. Nel secondo blocco sperimentale, chiamato “dual task low”, si ripete la procedura del single task con la sola differenza che nella fase di codifica i partecipanti devono prestare attenzione anche alle lettere dell’alfabeto pronunciate, premendo la “barra spaziatrice” della tastiera del computer ogni qualvolta che sentono pronunciare la lettera “X”. Nel terzo ed ultimo blocco sperimentale, chiamato “dual task high” si ripete nuovamente la stessa procedura del single task ma il partecipante, questa volta, nella fase di codifica deve premere la “barra spaziatrice” della tastiera del computer ogni volta che sente pronunciare la lettera “X” preceduta dalla lettera “A”.

I risultati di questo studio hanno dimostrato una riduzione globale della prestazione sia nel compito di memoria che in quello di attenzione sostenuta in relazione all'aumentare dell'età e del carico cognitivo. Tuttavia, al contrario delle nostre ipotesi e della letteratura presente, l'interferenza da doppio compito rimane stabile tra le diverse età.

Successivamente per individuare diversi profili cognitivi differenziati sulla base di un indice di costo globale è stata svolta un'analisi esplorativa sui risultati ottenuti la quale hanno messo in evidenza che i partecipanti che avevano un maggior costo al dual task avevano anche un punteggio significativamente inferiore allo screening cognitivo.

Infine sono state indagate le funzioni esecutive, note per rivestire un ruolo importante nel multitasking. Esse sono state esaminate prendendo in considerazione il punteggio al compito “mesi all'indietro” e la differenza nei tempi di reazione al TMT (TMT-A rt – TMT-B rt) entrambi contenuti all'interno dello screening cognitivo Auto-GEMS.

Al contrario delle nostre aspettative e delle evidenze in letteratura, i nostri risultati dimostrano che non c'è nessuna correlazione significativa tra le funzioni esecutive e l'interferenza da doppio compito. E' invece stata confermata l'ipotesi secondo cui le funzioni esecutive declinano all'aumentare dell'età.

In seguito ad ulteriori studi, questo nuovo compito sperimentale, potrebbe essere considerato uno strumento di screening cognitivo economico ed accessibile ad un'ampia fascia della popolazione, per poter individuare precocemente la presenza di prestazioni anomale che potrebbero anticipare o correlare con deficit cognitivi.

CAPITOLO 1 BACKGROUND TEORICO

1.1 L'invecchiamento fisiologico

Il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie, dell'alimentazione e lo sviluppo di nuove tecnologie nei paesi industrializzati di tutto il mondo, ha fatto sì che una percentuale crescente della popolazione raggiunga la tarda età adulta.

Il rapporto World Population Prospects (United Nations 2017) stima che l'Europa abbia la percentuale più alta di anziani al mondo (oltre il 25%) e che nel 2050 e 20100 questa aumenterà rispettivamente del 35% e 36%, a tal proposito possiamo parlare di una *silver society* in Europa (Berardi, 2018).

Questo mutamento demografico e l'esigenza di comprendere i cambiamenti correlati all'età ha portato a una rapida crescita degli studi di ricerca sulle funzioni cognitive negli anziani. L'invecchiamento è accompagnato da molti cambiamenti nelle funzioni sensoriali, motorie e cognitive.

Per quanto riguarda le funzioni sensoriali Baltes e Lindenberger (1997) con "l'ipotesi della causa comune" affermano che il legame tra processi sensoriali e cognitivi diventa più importante nell'età adulta avanzata, compromettendo, ad esempio, l'elaborazione e la codifica delle informazioni (De Beni & Borella, 2015). Nello specifico si osservano cambiamenti a carico del sistema visivo che rendono più difficoltoso lo svolgimento delle attività di vita quotidiana e determinano minor capacità di elaborazione delle informazioni visive (De Beni & Borella, 2015). Si aggiungono anche deficit uditivi - circa il 30% degli anziani over 65 mostra una perdita dell'udito - una delle più importanti cause del ritiro sociale (De Beni & Borella, 2015). Compagno anche deficit nel gusto e nell'olfatto spesso associati a terapie farmacologiche e condizioni mediche.

Infine si osservano anche cambiamenti nella propriocezione che portano a deficit di coordinazione e tempi di reazione più lunghi, a cui si aggiunge anche la perdita di equilibrio con conseguente maggior rischio di cadute (De Beni & Borella, 2015).

1.1.1 Cambiamenti cerebrali e cognitivi

Grazie a numerosi studi è stato possibile descrivere come il cervello si modifica con l'avanzare dell'età.

In uno studio longitudinale Raz e collaboratori (1997) dimostrano che nella seconda decade dell'età adulta si osserva una diminuzione massiva del volume cerebrale. Altri studi, come quello di Hof e Morrison (2004), hanno dimostrato una riduzione della sostanza grigia come conseguenza dell'atrofia neuronale e una riduzione dell'arborizzazione dendritica.

Gli effetti più accentuati sulla materia grigia si osservano nella corteccia prefrontale e nel lobo parietale superiore (Raz, 2000). Al contrario, le regioni posteriori e le aree primarie, non mostrano alcuna alterazione, per questa ragione si parla di gradiente “antero-posteriore” per indicare una maggior diminuzione di volume della sostanza grigia nelle aree anteriori del cervello rispetto a quelle posteriori.

Lo stesso gradiente si osserva anche per la sostanza bianca (Raz, 2000).

Molti studi hanno documentato che l'invecchiamento cognitivo è un processo dinamico: si riferisce ad un maggior declino dell'intelligenza fluida che include processi cognitivi come memoria, ragionamento, attenzione, velocità di elaborazione e funzioni esecutive, rispetto all'intelligenza cristallizzata che comprende vocabolario e fluidità verbale (Baltes & Lindenberger, 1997) (figura 1.1).

Si può quindi definire l'invecchiamento come un fenomeno multidimensionale e multidirezionale, in quanto vi sono diverse abilità che seguono traiettorie distinte (De Beni & Borella, 2015).

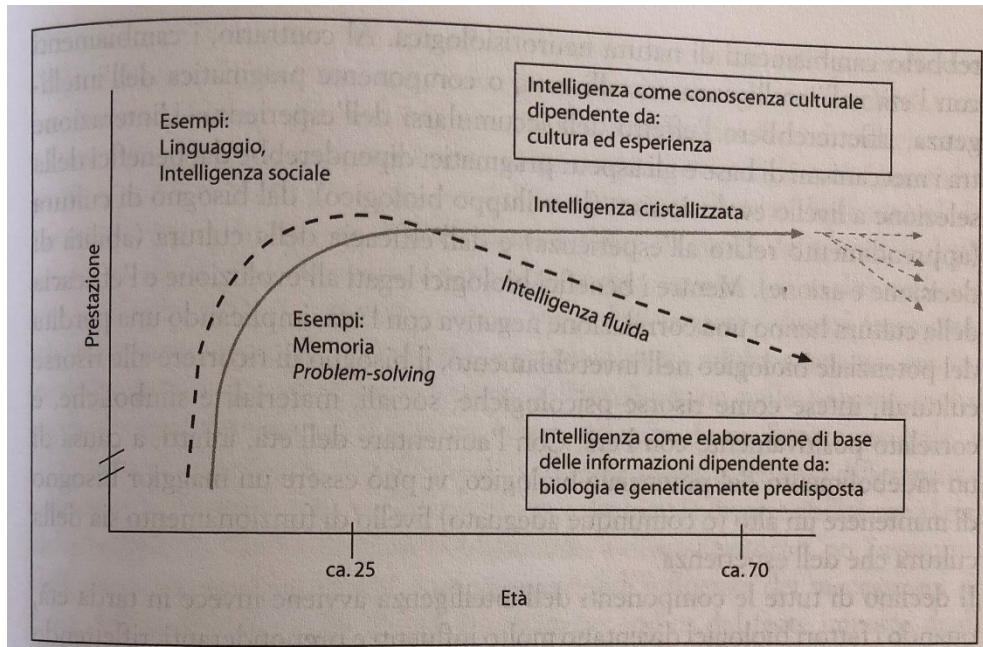


Fig. 1.1: *Andamento teorico delle abilità cristallizzate e dei meccanismi di base nell'arco della vita* (adattata da Baltes, 2000).

Il declino cognitivo correlato all'età è maggiore per alcuni tipi di memoria: gli aspetti più colpiti sono la memoria dichiarativa, in particolare quella spaziale ed episodica, che coinvolge l'ippocampo e altre strutture del lobo temporale mediale e altre capacità governate dalla corteccia prefrontale come ad esempio la velocità di elaborazione, la flessibilità cognitiva e la memoria di lavoro (Park & Reuter-Lorenz, 2009).

Studi su modelli animali mostrano che nell'invecchiamento la plasticità neurale diminuisce e questo lo si può evidenziare sia nella plasticità sinaptica che nella neurogenesi ippocampale.

In particolare, nell'uomo, mettendo a confronto anziani e giovani adulti, è stata stimata una riduzione della neurogenesi di circa il 4% (Spalding et al., 2013).

In parallelo alla diminuzione della plasticità neurale, nell'invecchiamento ci sono numerosi esempi di quella che viene chiamata plasticità compensativa. Con questo termine si fa riferimento al fatto che nei soggetti anziani, durante l'esecuzione di un compito cognitivo, si osserva un'attivazione di molte più di aree cerebrali rispetto a quanto accade in soggetti giovani (Park & Reuter-Lorenz 2009). Per esempio, uno studio di risonanza magnetica funzionale (fMRI) dimostra che nei giovani adulti durante un compito di memoria episodica si osserva una specializzazione funzionale, ossia durante la fase di codifica si attivano la corteccia frontale e l'ippocampo dell'emisfero sinistro mentre nella fase di rievocazione si attiva la corteccia frontale destra (Cabeza et al, 1997). Negli anziani invece si osserva un'attivazione più diffusa e meno specializzata durante il compito di memoria episodica con un coinvolgimento di entrambi gli emisferi cerebrali: la codifica è associata a una riduzione dell'attività dell'ippocampo sinistro e della corteccia prefrontale sinistra, nella rievocazione invece si osserva una maggior attivazione di aree frontali bilaterali (non solo dell'emisfero destro come nei giovani adulti). Per spiegare le differenze di età nella lateralizzazione dell'attività cerebrale associata alla codifica e al recupero sono state date diverse spiegazioni: Cabeza e collaboratori (1997) affermano che ciò avviene in quanto, durante la codifica, gli anziani utilizzano meno risorse; altri autori invece (Anderson et al., 1998) affermano che negli anziani vi sia una difficoltà nell'uso spontaneo di risorse attentive necessarie per una codifica efficace. Lo stesso accade con i compiti di memoria di lavoro: nei giovani adulti si osserva una specializzazione emisferica con attivazione della corteccia prefrontale sinistra durante la manipolazione di materiale verbale e destra durante l'elaborazione di materiale spaziale.

Negli anziani invece si osserva un'attivazione supplementare delle aree controlaterali, associata a una riduzione dell'efficacia delle regioni attivate dai giovani adulti (Rypma et al., 2007).

I cambiamenti dei processi cognitivi dipendenti dall'età possono essere spiegati anche da cambiamenti neurochimici: Nagel e colleghi (2008) hanno scoperto che variazioni nell'attività dell'enzima COMT (Catecol-O-Metil-Transferasi) influenzano in modo significativo la prestazione in compiti di memoria di lavoro e di controllo esecutivo nell'invecchiamento (De Beni & Borella, 2015).

1.1.2 La riserva cerebrale e cognitiva

Il concetto di riserva è stato proposto a fine anni '80 per spiegare le differenze individuali nella capacità di far fronte al declino cognitivo.

Uno studio esemplare è quello condotto da Katzmann nel 1988 dove analizzando 137 cervelli di anziani *post-mortem* osservò che c'erano dei soggetti che avevano delle caratteristiche patologiche della malattia di Alzheimer a livello cerebrale e nessun segno di declino cognitivo in vita. Questo risultato portò poi gli autori a proporre che l'assenza di declino cognitivo in vita potesse essere dovuto ad una maggior riserva cerebrale dovuta a una maggior dimensione del cervello e alla presenza di più neuroni (Katzman et al., 1988).

Il concetto di "riserva cerebrale" (Brain Reserve, BR) fu introdotto da Satz (1993), il quale diede particolare rilievo al ruolo delle differenze interindividuali. Satz prendendo in considerazione due individui con diversa riserva cerebrale e medesima lesione notò che solo il soggetto con minor quantità di riserva cerebrale manifestava sintomatologia clinica, in quanto la quantità di tessuto danneggiato superava la soglia critica di danno cerebrale che va a determinare il deficit (Satz, 1993). Al contrario il soggetto con maggior riserva cerebrale non manifestava la sintomatologia clinica (figura 1.2). Si tratta di un modello passivo-quantitativo correlato alle differenze individuali nelle dimensioni del cervello, nel peso, nel conteggio delle sinapsi e dei neuroni (De Beni & Borella, 2015). Quindi una riserva cerebrale

alta era considerata un fattore protettivo nei confronti dei danni cerebrali mentre una riserva cerebrale inferiore indicava vulnerabilità.

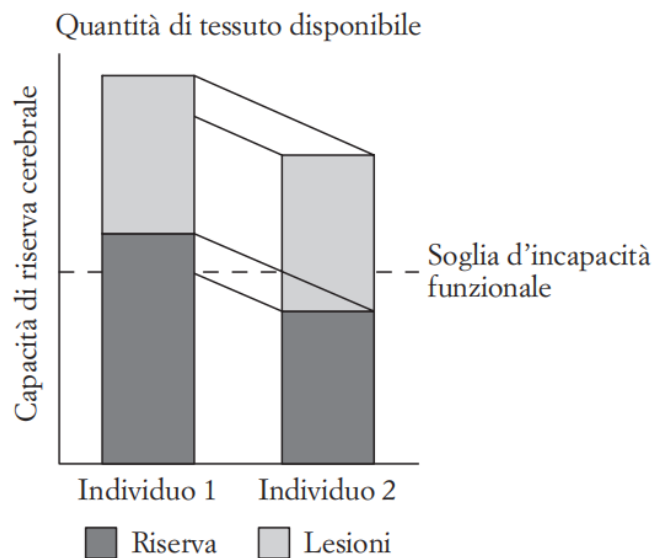


Fig 1.2 Modello di riserva cerebrale e concetto di soglia critica (Satz, 1993) (adattato da Stern, 2002).

Contrapposto al concetto di riserva cerebrale c'è il concetto di “riserva cognitiva” (*Cognitive Reserve CR*) (Stern, 2002). A differenza del precedente modello, questo è un modello funzionale-attivo che si basa sulla plasticità cerebrale, in particolare sulla relazione tra età, cervello, ambiente e risorse funzionali di tipo cognitivo accumulate nella vita.

Lo sviluppo della riserva cognitiva avviene grazie alle esperienze, alle competenze e alle conoscenze accumulate durante il corso della vita. Questo concetto fa riferimento alla capacità del cervello di modificarsi con l'esperienza sia a livello strutturale (riserva cerebrale) che funzionale. L'ipotesi della riserva cognitiva suggerisce che il cervello tenta di far fronte ai danni cerebrali in maniera attiva utilizzando processi cognitivi preesistenti o strategie compensative (De Beni & Borella, 2015). Così, nel caso di due individui con la stessa riserva cerebrale ma diversa riserva cognitiva, quello con maggior riserva cognitiva

può tollerare una lesione cerebrale più ampia rispetto al soggetto con minor riserva cognitiva, prima che sopraggiunga l'incapacità funzionale (Stern, 2002) (figura 1.3).

Vediamo quindi che il modello di riserva cognitiva fa riferimento a differenze di natura qualitativa, ossia al modo in cui il soggetto gestisce le sue risorse accumulate nell'arco della vita (Nucci et al., 2012).

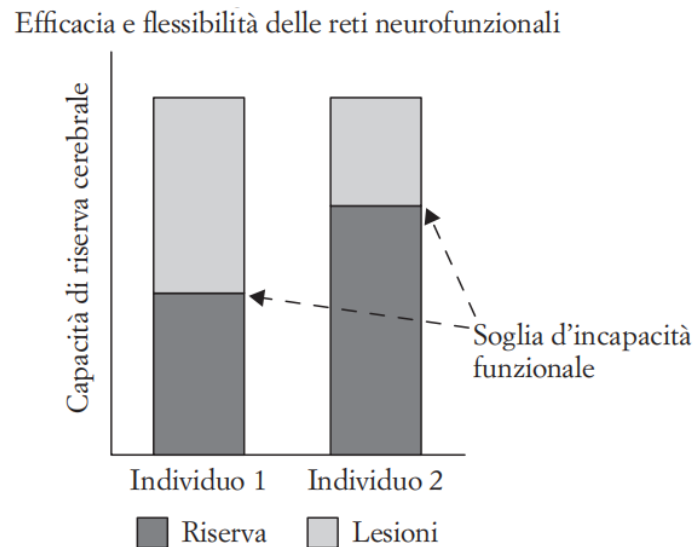


Fig. 1.3 *Modello di riserva cognitiva* (adattato da Stern, 2002)

Per misurare la riserva cognitiva non esiste un unico fattore, vari studi l'hanno stimata attraverso indici (*proxy*) eterogenei tra loro come scolarità, lavoro o livello di intelligenza. Negli ultimi anni numerosi studi hanno cercato di creare degli strumenti che permettessero di quantificare la riserva cognitiva di un individuo: tra questi in Italia è stato creato il *Cognitive Reserve Index questionnaire* (CRIq; Nucci et al., 2012).

1.2 Funzioni esecutive e Memoria di lavoro

Le funzioni esecutive hanno suscitato molto interesse nell'ambito della ricerca sull'invecchiamento cognitivo, in quanto è ormai noto che tali funzioni siano localizzate nelle aree frontali del cervello.

Secondo la “teoria frontale dell'invecchiamento” le funzioni cognitive legate al funzionamento della corteccia prefrontale sono più suscettibili agli effetti dell'invecchiamento (De Beni & Borella, 2015).

Un'ipotesi esplicativa dell'invecchiamento cognitivo è che il declino cognitivo correlato all'età sia dovuto alla riduzione del funzionamento esecutivo (Braver & West, 2008). Questa ipotesi deriva dall'osservazione che le modificazioni cognitive nell'invecchiamento fisiologico sono simili a quelle dei pazienti con danno localizzato al lobo frontale, inoltre studi di neuroimaging hanno dimostrato che le strutture del lobo frontale sono particolarmente vulnerabili all'avanzate dell'età (West, 1996).

In neuropsicologia e psicologia cognitiva il termine “Funzioni Esecutive” (FE) è utilizzato per fare riferimento a funzioni corticali superiori deputate a:

- pianificare e attuare progetti finalizzati al raggiungimento di un obiettivo;
- inibire risposte prepotenti;
- gestire contemporaneamente più attività per svolgere un'azione complessa;
- monitorare e modificare il comportamento in relazione a nuove condizioni contestuali;
- creare progetti futuri e
- flessibilità cognitiva (Mc Cabe et al., 2010).

In letteratura sono presenti diversi modelli che spiegano la struttura delle funzioni esecutive: c'è chi ritiene che debbano essere considerate un costrutto unitario e chi invece sostiene che siano composte da funzioni separate. Recentemente molti neuropsicologi hanno adottato una linea di pensiero intermedia affermando che le FE sono costituite da unità e diversità di funzioni (Banich, 2009; Himiman et al., 2008; Garon et al., 2008).

Miyake e collaboratori (2000) hanno dimostrato che in giovani adulti le FE possono essere categorizzate in:

- aggiornamento e monitoraggio delle rappresentazioni in memoria di lavoro (*updating*);
- inibizione delle risposte prepotenti e soppressione di quelle non rilevanti;
- capacità di passare da un compito all'altro (*shifting*).

Fisk e Sharp (2004) hanno poi confermato questo modello nella popolazione anziana sana. Numerosi studi hanno dimostrato che la prestazione nei compiti che coinvolgono le FE aumenta dall'infanzia all'adolescenza e diminuisce dopo i 60 anni, seguendo un andamento a U rovesciata.

Numerosi teorici riconoscono una relazione tra FE e memoria di lavoro (*Working Memory, WM*): in particolare Mc Cabe e collaboratori (2010) affermano che alla base dei compiti di WM e FE ci può essere un costrutto comune chiamato "attenzione esecutiva".

La memoria di lavoro invece è tipicamente descritta come il sistema responsabile del mantenimento attivo e a breve termine delle informazioni per un successivo accesso e manipolazione (Miyake & Shah, 1999). Il modello più influente del sistema di memoria di lavoro è quello di Baddley e Hitch (1974) il quale prevede l'esistenza di *buffer* specifici per modalità, come il loop fonologico per l'informazione uditiva e il magazzino visuo-spaziale per l'informazione visiva, entrambi controllati dall'esecutivo centrale.

L'esecutivo centrale permette di coordinare l'esecuzione di diversi compiti in parallelo e di recuperare strategie cognitive, è anche coinvolto nell'attenzione selettiva e nell'inibizione.

1.2.1 Le funzioni esecutive nell'invecchiamento fisiologico

Il decremento delle funzioni esecutive legate all'età è ancora oggi oggetto di studio: Baudouin e collaboratori (2009), ad esempio, hanno dimostrato che in un compito di memoria a richiamo libero la differenza nelle prestazioni tra giovani e anziani è mediata dal funzionamento esecutivo, a sostegno dell'ipotesi di una disfunzione esecutiva legata all'età. In letteratura esistono diversi modelli che spiegano le differenze individuali legate all'età nelle funzioni esecutive:

- il modello *PASA* (*Posterior-Anterior Shift in Aging*);
- il modello *HAROLD* (*Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults*);
- il modello *CRUNCH* (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis*);
- il modello *STAC* (*Scaffolding Theory of Aging and Cognition*).

Il modello *PASA* prevede che nell'invecchiamento ci sia uno spostamento postero-anteriore dell'attività per cui si osserva un'attivazione supplementare delle regioni cerebrali anteriori, soprattutto frontali, e una riduzione dell'attività nelle aree posteriori, in particolare occipitali. Questa forma di compensazione si osserva soprattutto nelle prove cognitive meno complesse come quelle percettive e motorie ed è stata interpretata come la necessità di ricorrere a un maggior controllo esecutivo per compensare deficit funzionali nell'elaborazione percettiva e motoria (Grady et al., 1994; Cabeza et al., 1997, 2004; Davis et al., 2008).

Il modello *HAROLD* afferma che gli anziani compensano il declino correlato all'età, reclutando reti neurali aggiuntive (attivazione bilaterale nella corteccia prefrontale) e questo è particolarmente evidente nei compiti cognitivi complessi come quelli di memoria di lavoro

(Cabeza et al., 1997, 2004; Cabeza e Dennis, 2012); tuttavia questo modello non prevede l'associazione tra maggior attività frontale e miglior prestazione.

Il modello *CRUNCH* prevede che gli anziani mostrino delle sovra-attivazioni a livello frontale bilaterale, quando gli adulti più giovani, per lo stesso livello di difficoltà del compito, presentano invece delle attivazioni focali. Quindi all'aumentare della difficoltà del compito, i giovani adulti possono mostrare attivazione bilaterale o aumentare l'attivazione di specifiche aree, gli anziani invece che hanno già raggiunto il "limite" delle loro risorse neurali, possono mostrare delle sotto-attivazioni associate a un declino della performance (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Questo modello è coerente con il concetto di riserva cognitiva: gli individui con maggior riserva cognitiva, solo quando il livello di difficoltà del compito è molto alto, attivano tutte le risorse a loro disposizione, al contrario se il livello di difficoltà è basso, raramente mostrano sovra-attivazioni (Rypma et al., 2007).

Infine il modello *STAC* integra vari aspetti del modello *CRUNCH* e prevede che il cervello dell'anziano, per far fronte ai cambiamenti cerebrali dipendenti dall'età, coinvolga dei circuiti neurali alternativi che consentono di mantenere un elevato livello di funzionamento cognitivo (Park & Reuter-Lorenz, 2009).

1.2.2 La memoria di lavoro nell' invecchiamento fisiologico

Studi sull'invecchiamento cognitivo hanno dimostrato che esso è associato a un calo della performance in compiti di memoria di lavoro.

Sono state date varie spiegazioni sulla natura delle differenze legate all'età nella memoria di lavoro e tutte condividono l'idea che queste riflettano differenze individuali nel processamento attentivo. Inoltre è stato dimostrato che il declino del funzionamento del lobo frontale dipendente dall'età è correlato anche alla diminuzione della performance nei compiti di memoria di lavoro (Braver et al., 2007; O'Reilly et al., 1999).

Carretti, Mammarella e Borella (2012) hanno dimostrato che se in un test di memoria di lavoro si inizia con la presentazione di prove con set più lunghi (modalità discendente), la prestazione degli anziani non risulta più così deficitaria, perché viene ridotta l'interferenza proattiva sulla prestazione tramite l'utilizzo di prove discendenti, indipendentemente dalla natura del materiale della prova, favorendo in questo modo l'anziano nelle prove complesse.

1.2.3 Le funzioni esecutive nell'invecchiamento patologico

I deficit esecutivi interferiscono con lo svolgimento delle attività di vita quotidiana, peggiorando la qualità di vita degli individui con malattia di Alzheimer (AD), come dimostrato dallo studio di Marshall e collaboratori (2011) che hanno individuato una relazione significativa tra disfunzione esecutiva e menomazione delle attività di vita quotidiana strumentali (*Instrumental activities daily living IADL*) in pazienti con Mild Cognitive Impairment (MCI) e AD. Quindi, a differenza di quello che si credeva 20 anni fa, periodo in cui i deficit nelle FE non erano presi in considerazione nelle prime fasi della malattia di Alzheimer, negli ultimi anni questa visione è cambiata. Studi più recenti su individui con MCI hanno confermato la presenza di deficit in una varietà di compiti volti ad indagare le FE e che questi predicano un peggioramento della prognosi (Bennys et al., 2011; Chen et al., 2013).

Uno dei numerosi test per valutare le FE è il compito Go/No-Go che testa l'attenzione sostenuta, l'impulsività e l'inibizione motoria (Zahn et al., 1980, 1991; McGaughy & Sarter, 1995).

E' stato dimostrato che individui con malattia di Alzheimer al compito Go/No-Go non riescono a inibire la risposta motoria, mostrando tempi di reazione più lunghi e minor accuratezza sia nelle prove Go che nelle prove No-Go, a differenza degli anziani sani che mostrano una minor accuratezza solo nelle prove Go (Guarino et al., 2019).

La revisione di Kirova, Bays e Lagalwar (2015) sottolinea la presenza di deficit nella memoria di lavoro in pazienti MCI, in particolare portando alla luce che i deficit nell'attenzione divisa possono essere uno dei primi segni di declino della memoria di lavoro negli stadi pre-clinici dell'AD.

Inoltre pazienti con AD lieve mostrano deficit nelle FE individuati tramite il compito TMT-B e deficit nella memoria di lavoro evidenziati nella prova in cui il soggetto deve nominare i mesi all'indietro.

1.3 Il multitasking

Spesso nella vita di tutti i giorni ci troviamo in situazioni in cui si devono svolgere due cose contemporaneamente o prestare attenzione a più aspetti in parallelo (*multitasking*). Sebbene molte persone riportino minime difficoltà nel coordinare due compiti, numerosi studi dimostrano che l'esecuzione di due attività, rispetto a una sola, porti a una significativa riduzione della prestazione definita “costo”.

Infatti molti studi suggeriscono che le risorse cognitive umane sono limitate ed esauribili, a tal proposito esistono alcuni compiti adatti per lo studio di queste come compiti dual-task, multitasking e task-switching che richiedono un pieno coinvolgimento attentivo del partecipante e quindi influiscono negativamente sulla prestazione mediante una riduzione delle risorse cognitive disponibili (Howard et al., 2020).

La capacità di multitasking richiede di coordinare più azioni contemporaneamente necessitando dell'attivazione di risorse attentive e di controllo supportate da reti neurali nelle regioni cerebrali frontali e parietali, note per governare anche le funzioni esecutive (Baddeley, 1992; Fedorenko et al., 2013; Miller & Cohen, 2001).

Le funzioni esecutive durante la fase di codifica permettono di concentrare l'attenzione sullo stimolo target, di trasmettere le informazioni alla memoria a lungo termine e di mediare la fase di recupero delle informazioni necessarie (Gabrieli et al., 1998; Johnson et al., 1993).

È anche stato dimostrato come la funzione del coordinamento del doppio compito è riconducibile alla memoria di lavoro (Logie et al., 2004). Quindi memoria e funzioni esecutive sono due funzioni cognitive correlate tra loro ed entrambe subiscono un graduale decremento nel corso dell'invecchiamento.

1.3.1 Il paradigma del doppio compito

Per studiare la capacità di svolgere due attività contemporaneamente viene utilizzato il paradigma del doppio compito o “*dual task*”: una determinata attività, definita “compito primario”, viene svolta sia singolarmente - condizione di compito singolo - sia contemporaneamente ad un compito secondario o interferente - condizione di doppio compito.

Il primo compito può essere cognitivo o motorio, associato ad un compito secondario che può anch'esso essere cognitivo o motorio. I paradigmi più utilizzati sono di tipo motorio-motorio e cognitivo-motorio.

Nei paradigmi di doppio compito, entrambe le prove non possono essere svolte in maniera automatica ma necessitano dell'attenzione controllata: coordinare due compiti contemporaneamente richiede quindi maggior costo cognitivo e maggior controllo attentivo. Dato che le risorse della memoria di lavoro sono limitate, quando devono essere condivise tra due attività concorrenti la prestazione in una o entrambe può diminuire, effetto chiamato “interferenza da doppio compito” (DTi). La differenza di prestazione fra le due condizioni è invece definita “costo” e si manifesta come aumento dei tempi di risposta (RT) e del numero degli errori (ER) (Pashler, 1994).

Questo accade in modo particolare quando le richieste attentive in uno o in entrambi i compiti sono elevate (Plummer & Eskes, 2015).

I ricercatori si sono quindi chiesti se questo decremento della prestazione rifletta una limitazione della quantità di elaborazione neurale che può essere dedicata a un compito specifico oppure se rifletta l'interferenza tra percorsi neurali attivati nello stesso momento. In letteratura ci sono tre principali teorie attentive che spiegano l'effetto dell'interferenza nel doppio compito:

- *Bottleneck model*: secondo il quale quando due diversi compiti vengono elaborati contemporaneamente, l'identificazione dello stimolo e l'esecuzione della risposta possono operare in parallelo, mentre le fasi centrali in corrispondenza alla selezione della risposta possono elaborare solo un compito alla volta e i compiti devono essere completati sequenzialmente (Ruthruff & Pashler, 2001);

- *Central capacity sharing model*: a differenza del modello bottleneck, le fasi centrali possono elaborare più stimoli contemporaneamente, ma quando ciò si verifica, la capacità di elaborazione è condivisa e quindi rallentata in entrambe le attività (Tombu & Jolicoeur, 2003);

- *Cross-talk model*: propone che quando l'elaborazione dello stimolo e della risposta condividono parti della stessa rete neurale tra i due compiti, l'interferenza nelle operazioni centrali originano il costo (Navon & Miller, 1987; Schacherer & Hazeltine, 2021).

Dalle varie teorie si può quindi affermare che il multitasking porta il sistema cognitivo al limite delle sue capacità per cui si osservano difficoltà nella gestione dei due compiti (limite delle funzioni esecutive) o difficoltà nel processare adeguatamente le informazioni (limite della memoria di lavoro) (Nijboer et al., 2016; Strobach et al., 2018).

In letteratura sono presenti diversi studi che hanno indagato come l'interferenza del doppio compito cambia durante l'invecchiamento fisiologico e patologico e come il paradigma del doppio compito possa essere un utile marker cognitivo per le demenze.

Di seguito verranno esposti gli studi.

1.3.2 Il paradigma del doppio compito nell'invecchiamento

fisiologico

In letteratura è presente un'ampia varietà di studi che indagano l'effetto dell'interferenza da doppio compito nell'arco della vita.

In particolare un focus riguarda lo studio di questo effetto nell'invecchiamento fisiologico, confrontando la prestazione al paradigma del doppio compito tra giovani adulti e anziani.

Per quanto riguarda il dominio motorio uno studio ha utilizzato il paradigma del doppio compito per identificare le persone più a rischio di caduta nella vita quotidiana (Lundin-Olsson et al., 1997), il compito del partecipante era quello di parlare mentre camminava ed è stato dimostrato che le persone anziane che non riuscivano a continuare a camminare mentre parlavano avevano subito una caduta entro sei mesi dal compito, mentre il rischio di caduta delle persone che riuscivano a camminare e parlare contemporaneamente era significativamente più basso.

Lo studio di Li e collaboratori (2005) ha invece confrontato la prestazione di un gruppo di giovani adulti con quella di anziani sani a un doppio compito cognitivo-motorio e hanno dimostrato che gli anziani hanno un maggior calo della performance rispetto ai giovani adulti, poiché il loro funzionamento motorio richiede più risorse attentive.

Un altro studio (Linderberger et al., 2000) ha confermato che l'attività motoria determina un maggior controllo cognitivo con l'avanzare dell'età: all'aumentare della difficoltà del compito motorio si assiste ad un peggioramento nel compito cognitivo.

In generale gli studi hanno evidenziato che negli anziani si osserva un maggior deficit nel doppio compito motorio e cognitivo, con una maggiore tendenza a privilegiare il compito motorio a discapito del compito cognitivo (Schaefer & Schumacher, 2011).

Per quanto riguarda l'effetto dell'interferenza nell'esecuzione di due compiti cognitivi lo studio di Naveh-Benjamin e colleghi (2005) ha dimostrato che l'effetto negativo sulla prestazione del dividere l'attenzione in un compito di memoria dipende dalla fase in cui essa viene divisa (durante la fase di codifica dell'informazione o durante il suo recupero). Solo quando l'attenzione è divisa durante la codifica, c'è un decremento della prestazione sia nella prova di memoria che nei compiti secondari, rispetto alla condizione di piena attenzione.

Questo effetto è particolarmente vero negli anziani che mostrano costi maggiori rispetto ai partecipanti più giovani.

Logie e colleghi (2007) hanno invece dimostrato che se il doppio compito avveniva durante la fase di codifica, la prestazione al compito primario subiva l'interferenza, mentre se veniva svolto durante la fase di recupero, ne risentiva maggiormente il compito secondario.

1.3.3 L'importanza della diagnosi precoce e dei marker cognitivi nella demenza

L'invecchiamento della popolazione mondiale pone diverse sfide tra cui l'aumento dei casi di demenza. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità ci sono 50 milioni di persone al mondo affette da demenza e ogni anno circa 10 milioni di nuovi casi. La demenza consiste in una perdita progressiva delle funzioni cognitive tale da compromettere l'autonomia funzionale nella vita quotidiana.

Rispetto alla diffusione delle diverse forme di demenza la più frequente è la demenza di Alzheimer (AD) che rappresenta il 50-60% dei casi, seguita dalla demenza vascolare (15-

20%), dalla demenza ai corpi di Lewy (7-25%) e dalla demenza fronto-temporale (2-9%) (Papagagno & Bolognini, 2020).

Prima della forma conclamata di demenza, esiste una fase denominata “*Mild Cognitive Impairment*” (MCI) (Petersen, 2004) in cui il paziente presenta dei deficit cognitivi oggettivi ma tuttavia rimane autonomo nello svolgimento delle attività di vita quotidiana. Il DSM-5 definisce l’MCI come “*Disturbo Cognitivo Lieve*” che si può manifestare in diverse forme: MCI amnesico che coinvolge un solo dominio cognitivo o MCI multi dominio che, come si evince dal termine stesso, coinvolge diversi domini cognitivi.

L’MCI viene considerata una condizione a metà strada tra l’invecchiamento fisiologico e la demenza, la sua evoluzione in demenza è difficile da prevedere a causa di una varietà di manifestazioni cliniche e ad una diversa velocità di decadimento delle funzioni cognitive inoltre non si è fornita nessuna definizione operativa di quali fossero i test e i limiti quantitativi da considerare per definire un individuo MCI o “normale”, per questo la sua valutazione e gestione è un’importante sfida clinica (Storandt et al., 2002).

Un tempo, la diagnosi di demenza di Alzheimer era posta solo negli ultimi stadi della malattia e consisteva in una diagnosi di esclusione. Oggi invece viene sottolineata l’importanza di una diagnosi precoce in quanto si è scoperto che il paziente presenta le caratteristiche neuropatologiche del deterioramento cognitivo già 10-20 anni prima della manifestazione dei sintomi cognitivi oggettivi (Jack et al., 2010; Tondelli et al., 2012).

Questo periodo temporale, antecedente alla diagnosi di MCI, corrisponde alla fase pre-clinica nella quale sono presenti deficit cognitivi o comportamentali molto lievi non rilevabili dai tradizionali test neuropsicologici (Scharre, 2009) (figura 1.4).

In letteratura si parla di Declino Cognitivo Soggettivo (SCD, Subjective Cognitive Decline) per riferirsi a quelle persone che avvertono un declino della loro efficienza cognitiva ma non

mostrano prove di decadimento cognitivo nella testistica neuropsicologica e nelle scale funzionali (Jessen et al., 2020).

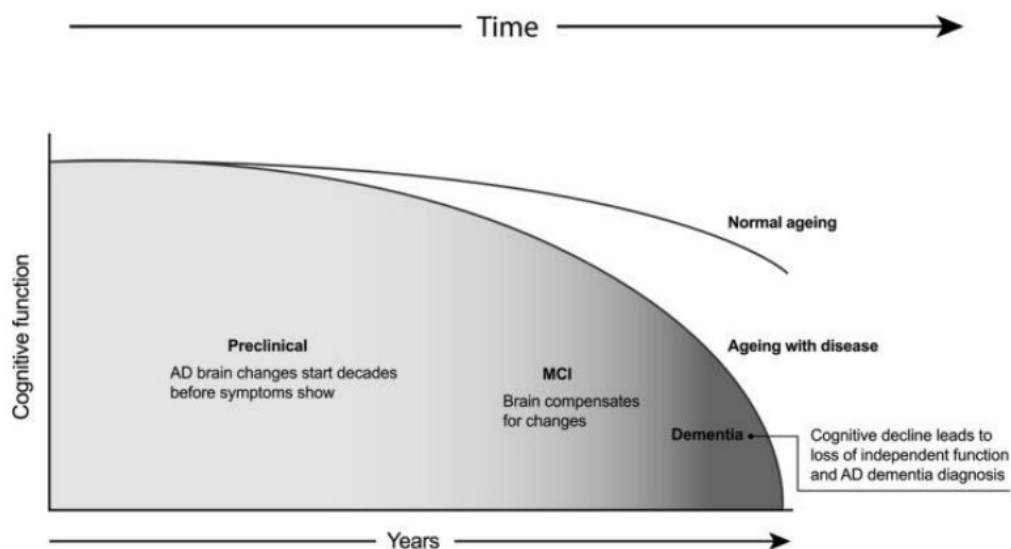


Fig. 1.4 *Andamento delle funzioni cognitive nel tempo nell'invecchiamento fisiologico e patologico (adattata da Liss et al., 2021).*

Le recenti raccomandazioni che si pongono come obiettivo l'evoluzione della cura dell'Alzheimer evidenziano la necessità di adottare un modello centrato sul paziente e transdisciplinare (Porsteinsson et al., 2021).

Le raccomandazioni permettono di arrivare alla diagnosi in 4 passaggi (figura 1.5):

- rilevazione precoce dei sintomi,
- valutazione e differenziazione del quadro sintomatologico,
- diagnosi,
- trattamento.

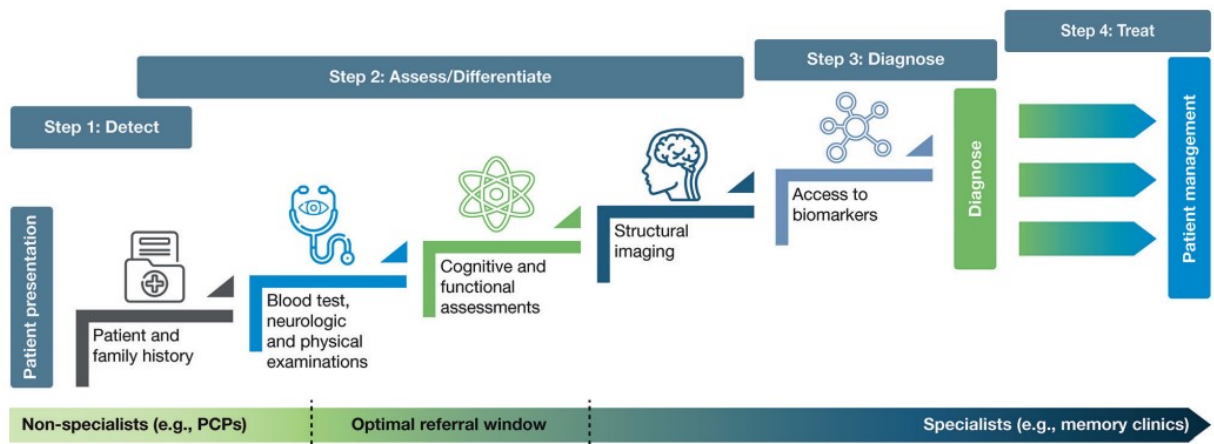


Fig. 1.5 La figura rappresenta le fasi chiave all'interno del processo diagnostico, insieme agli strumenti consigliati per supportare ogni fase (Porsteinsson et al., 2021).

La prima fase del processo diagnostico prevede la rilevazione precoce che può essere molto difficile, soprattutto nel contesto delle cure primarie, in quanto è noto che l'emergere dei sintomi della demenza è estremamente insidioso e variabile per di più a ciò si aggiunge anche il fatto che i pazienti per paura di essere stigmatizzati nascondono i loro sintomi evitando di recarsi da uno specialista finchè i sintomi non diventano significativamente evidenti. In questa fase le raccomandazioni sottolineano l'importanza di rilevare informazioni dai familiari del paziente per avere una visione più obiettiva della sua autonomia quotidiana, del suo umore e del suo comportamento.

Successivamente è necessario svolgere una serie di esami tra cui: esami ematochimici, valutazione neurologica e fisica, valutazione cognitiva con la somministrazione di test neuropsicologici carta e matita come ad esempio il MiniMental State Examination Test (MMSE; Folstein et al., 1975) e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nesreddine et al., 2005) e imaging cerebrale (TAC, RM, PET). Questi esami diagnostici vengono eseguiti con lo scopo di distinguere l'invecchiamento fisiologico da quello patologico o da altre cause reversibili con quadri clinici simili.

A tale scopo vengono infatti individuati indici cerebrali in grado di rilevare alterazioni cerebrali patologiche: il primo indice fa riferimento al fatto che, rispetto all'invecchiamento fisiologico, quello patologico è caratterizzato da una maggior atrofia nella corteccia prefrontale; il secondo invece sottolinea come solo nell'invecchiamento patologico si evidenzino cambiamenti a livello dell'ippocampo e del giro temporale medio, tutti reperti visibili all'imaging cerebrale (Denes, 2016).

Individuando poi anche gli indici cognitivi tramite i test neuropsicologici di screening utilizzati durante la valutazione cognitiva (MMSE e MoCA) si è visto che questi non sono pienamente affidabili in tutti i pazienti, in particolare perché sono poco sensibili alle modificazioni cognitive in soggetti con alta scolarità (falsi negativi) o risentono degli effetti di un basso livello scolastico, culturale o di difficoltà linguistiche. Un altro limite è dato dal fatto che non riescono a rilevare la demenza in fase iniziale e quindi a rappresentare completamente i deficit cognitivi che sperimenta il paziente nella vita reale.

Per superare questi limiti numerosi studi che utilizzano il paradigma del doppio compito hanno dimostrato che somministrare un test cognitivamente impegnativo determina l'emergere di segni subclinici. Il costo nel paradigma del doppio compito permette di discriminare tra controlli sani, pazienti con lieve decadimento cognitivo (MCI) e pazienti con malattia di Alzheimer, grazie ad una associazione tra biomarcatori cognitivi e molecolari (Nielsen et al., 2018).

Per giungere alla diagnosi i clinici si affidano ai biomarcatori: la concentrazione liquorale di peptidi dell'amiloide 40 e 42, della proteina tau fosforilata, il deposito di amiloide evidenziato all'imaging PET (tomografia ad emissione di positroni) e la marcata atrofia cerebrale visibile alla risonanza magnetica (Papagagno & Bolognini 2020).

Tuttavia ad oggi sappiamo che non sempre gli esami strumentali e i biomarcatori sono sufficienti a identificare la presenza della malattia, in quanto in alcuni casi “si ottengono risultati ambigui o indeterminati” (McKhann, et al., 2011).

Per tale ragione è di fondamentale importanza focalizzarsi sulla ricerca di test neuropsicologici che permettano di identificare lievi deficit cognitivi e quindi giungere a una diagnosi precoce già in fase pre-clinica.

Una volta effettuata la diagnosi in fase iniziale il ruolo dello specialista è quello di discutere le opzioni terapeutiche con il paziente e i familiari e di programmare valutazioni in follow-up periodico per monitorare l’andamento della malattia nel tempo.

A questo punto ci si potrebbe chiedere perché è importante eseguire una diagnosi precoce nelle demenze se ad oggi non esiste una cura definitiva, per rispondere al quesito basti pensare al fatto che il primo vantaggio è a favore del paziente, il quale potrà accedere ai servizi dedicati per le demenze e potrà prendere consapevolezza della sua condizione grazie ad un supporto specialistico. Potrà vivere più a lungo in maniera autonoma e mantenere una buona qualità di vita, pianificare in anticipo le sue volontà per quando non sarà più in grado di prendere una decisione. Solo con una diagnosi precoce il paziente potrà aver accesso ai trattamenti farmacologici e neuropsicologici che permettono di ritardare la progressione della patologia. Altri vantaggi invece sono a favore del caregiver, il quale potrà avere un supporto psico-educazionale per poter comprendere come comportarsi con il familiare malato e adattarsi ai cambiamenti comportamentali, umorali e di personalità del paziente (Rasmussen & Langerman, 2019).

I test neuropsicologici rivestono ulteriore importanza nella diagnosi precoce dal momento che le nuove terapie farmacologiche, come ad esempio l’Aducanumab, non si sono dimostrate efficaci nel ridurre la sintomatologia cognitiva nei pazienti con Alzheimer

conclamato, ma potrebbero portare beneficio se impiegati in pazienti in fase pre-clinica (Porsteinsson et al., 2021).

1.3.4 Il paradigma del doppio compito nell'invecchiamento patologico

Sono stati svolti molti studi su paradigmi di doppio compito cognitivo-motorio nell'invecchiamento patologico. In particolare prove crescenti supportano la combinazione di un attività motoria, come camminare in linea retta, con un compito cognitivo, come contare all'indietro o nominare animali, per discriminare la progressione tra i diversi livelli di deterioramento cognitivo: la riduzione della velocità dell'andatura durante il paradigma del doppio compito è associato a deficit nei processi esecutivi, attenzione, memoria, nonché alla progressione da uno stato sano o MCI alla demenza (Camicioli et al., 1997; Bootsma-van der Wiel et al., 2003; Hausdorff et al., 2005; Montero-odasso et al., 2017; Chiaramonte & Cioni, 2021).

Il paradigma dual-task può quindi essere uno strumento utile per una diagnosi precoce e sensibile a deficit motori subclinici ma anche cognitivi in contesti ecologici, con buone capacità diagnostiche e prognostiche per superare i limiti dei tradizionali test di screening oggi in uso (Saccani et al., 2022).

Nel presente studio è stato utilizzato un paradigma dual task cognitivo-cognitivo che combina un compito di memoria di riconoscimento a scelta forzata e un compito attentivo.

1.4 La memoria di riconoscimento: familiarity e recollection

Le prestazioni degli individui nei compiti di memoria di riconoscimento sono spesso utilizzate per valutare le funzioni di memoria in condizioni normali (Grady et al., 1995) e in popolazioni cliniche (Huron et al., 1995; Whittington et al., 2000; Michailova et al., 1996).

La memoria di riconoscimento viene continuamente utilizzata durante le attività di vita quotidiana, ad esempio quando si incontra una persona e si ha la sensazione di conoscerla e quindi si cerca di ricordare chi sia e in quale circostanze si è conosciuta. Esistono due modalità di riconoscimento: la familiarità (*familiarity*) che ci permette di giudicare se uno stimolo ci è familiare e il ricordo (*recollection*) che ci permette di recuperare specifiche informazioni legate allo stimolo.

I giudizi basati su *recollection* derivano da un ricordo dettagliato dell'informazione e del contesto spazio-temporale, è spesso descritto come una vivida e consapevole ri-esperienza di un evento.

I giudizi basati su *familiarity* sono molto più automatici rispetto al *recollection* e derivano dalla sensazione che uno stimolo sia familiare senza essere in grado di recuperare il contesto spazio-temporale (Migo et al., 2014).

1.4.1 Principali modelli teorici di riferimento

Attualmente in letteratura sono presenti due opposte posizioni teoriche che spiegano i meccanismi che stanno alla base del *familiarity* e del *recollection*: il modello unitario (*single-process model*), e il modello duale (*dual-process model*).

Il primo, ritiene che il riconoscimento è un processo unidimensionale continuo e che la varianza osservata nei giudizi di riconoscimento è associata alla forza della traccia mnemonica (Donaldson, 1996; Slotnick, 2009).

Il secondo invece ritiene che *familiarity* e *recollection* siano due processi distinti: il *recollection* è un processo più lento che permette il richiamo di specifici dettagli associati alla precedente presentazione di un item. Il *familiarity*, invece, è un processo più veloce ed automatico che consente il riconoscimento di un item precedentemente incontrato senza poter richiamare dettagli contestuali (Eichenbaum et al., 2007).

Studi di neuroimaging supportano la teoria del doppio processo, in quanto dimostrano che questi due processi sembrano poggiare su basi neuroanatomiche diverse all'interno del lobo temporale mediale: il *recollection* sembra essere correlato al funzionamento dell'ippocampo (Schoemaker et al., 2017), mentre il *familiarity* è associato alla corteccia peririnale e entorinale.

1.4.2 Familiarity e Recollection nell'invecchiamento fisiologico e patologico

Sebbene le capacità di riconoscimento diminuiscano con l'età, la memoria basata sul *familiarity* è stata considerata relativamente risparmiata rispetto alla memoria basata sul *recollection* durante l'invecchiamento fisiologico.

È interessante notare che le regioni neuroanatomiche su cui si poggiano i processi di *familiarity* e *recollection* sono tra le prime ad essere colpite dai grovigli neurofibrillari durante il decorso della malattia di Alzheimer. Infatti, come dimostrato da Braak e Braak (1991), la regione peririnale ed entorinale, che sono associate al riconoscimento basato sul *familiarity*, sono le prime a mostrare accumulo di grovigli neurofibrillari. Quindi ci si potrebbe aspettare di osservare menomazioni del *familiarity* nelle primissime fasi della neurodegenerazione (MCI precoce e forse anche pre-MCI).

Tuttavia i risultati degli studi condotti su MCI e AD variano considerevolmente, rendendo difficile trarre conclusioni definitive sulla natura specifica dei deficit di riconoscimento nei

pazienti con MCI e AD (Anderson et al., 2008; Kuhlmann & Undorf, 2018; Wolk, Manning, et al., 2013; Wolk, Mancuso, et al., 2013; Schoemaker et al., 2014).

In generale i risultati supportano l'idea che *recollection* e *familiarity* possono essere utilizzati come indicatori di decadimento cognitivo.

1.5 Relazione tra funzioni esecutive, memoria di lavoro e doppio compito

Come riportato precedentemente, i ricercatori adottano frequentemente il paradigma del doppio compito per esplorare l'abilità di multitasking.

L'abilità del doppio compito si basa sulle funzioni esecutive che svolgono un ruolo chiave nella coordinazione dei due compiti e sono sensibili all'interferenza del doppio compito negli anziani.

Il declino delle funzioni esecutive dipendente dall'età può contribuire ad aumentare i deficit nel doppio compito negli anziani. Lo studio di Wang e collaboratori (2018) dimostra che le funzioni esecutive hanno un ruolo fondamentale in un doppio compito cognitivo-motorio, e che l'esercizio delle FE determina un miglioramento nel doppio compito in anziani sani. Anche lo studio di Coppin e collaboratori (2006) dimostra che gli anziani con scarse funzioni esecutive misurate con la differenza nei tempi di reazione tra TMT-A e TMT-B (delta TMT rt) mostrano una riduzione della velocità di andatura in un doppio compito motorio (camminare e raccogliere un oggetto e camminare e superare ostacoli) rispetto ai coetanei con buone funzioni esecutive.

1.6 Il testing online

Ad oggi in Italia c'è una carenza di studi che riguardano la creazione di test computerizzati utili ad effettuare uno screening cognitivo per la rilevazione precoce di forme pre-cliniche neurodegenerative.

Spesso gli anziani, i loro familiari e il medico di famiglia non notano la sintomatologia iniziale della demenza o non giudicano tali sintomi come necessari ad una valutazione, questo può essere dovuto ad una scarsa comprensione della differenza tra declino della memoria dovuto all'invecchiamento fisiologico e quello osservato nella demenza (Ashford et al., 2007).

Per questo motivo negli ultimi anni sono stati promossi degli screening cognitivi di routine sulla popolazione a rischio, ad esempio, persone di età superiore ai 65 anni (Hwang et al., 2019).

Tuttavia non tutti riconoscono la necessità di uno screening precoce a livello di popolazione, in quanto alcuni gruppi di esperti raccomandano di non sottoporre a screening le persone quando esse o le persone a loro vicine non esprimono preoccupazioni sulla presenza di deterioramento cognitivo (Lin et al., 2013).

E' noto che esiste uno stadio che precede la comparsa della sintomatologia dementigena in cui la persona potrebbe essere trattata, ecco perché ad oggi una delle grandi sfide della ricerca è quella di identificare i primi segnali di decadimento cognitivo per favorire una presa in carico il più precoce possibile (Riello et al., 2021).

Come riportato nei capitoli precedenti la presa in carico precoce determina numerosi vantaggi tra cui l'accesso immediato al trattamento farmacologico (assunzione di inibitori dell'acetilcolinesterasi) e neuropsicologico con la stimolazione cognitiva, con lo scopo di mantenere il più possibile il funzionamento cognitivo attuale, ritardare l'istituzionalizzazione e ridurre lo stress del caregiver (Prince et al., 2011).

Per effettuare una valutazione di screening su larga scala l'utilizzo della tecnologia può essere un valido alleato, di seguito verranno presentati i vantaggi e gli svantaggi del testing online.

1.6.1 Vantaggi del testing online

Il testing online presenta numerosi vantaggi, tra i quali il fatto che rispetto a quello cartamattita è maggiormente accessibile in quanto pone poche restrizioni sui tempi e sul luogo della valutazione ed è gestito centralmente su un server web, permettendo anche la partecipazione di individui con problemi di mobilità o stili di vita frenetici (Feenstra et al., 2018).

Un altro vantaggio è che permette di eliminare qualsiasi forma di influenza da parte dell'esaminatore durante la somministrazione, evitando l'emergere della desiderabilità sociale.

Inoltre il testing online permette un monitoraggio a distanza del paziente in un ambiente a lui familiare, aumentando la validità ecologica (Parsons et al., 2018).

Altri vantaggi riguardano il fatto che l'utilizzo di software con funzionalità avanzate permettono una maggior accuratezza nella presentazione degli stimoli, la possibilità di avere un feedback immediato, la registrazione e il salvataggio delle risposte e uno scoring automatico, quindi un vantaggio notevole rispetto ai test carta-mattita dove lo scoring e l'interpretazione dei risultati effettuati dall'esaminatore possono essere soggette a bias (Parsons et al., 2018).

Inoltre nei test computerizzati gli stimoli vengono presentati con una maggior accuratezza temporale e vengono anche registrati in maniera più accurata, permettendo di ottenere informazioni dettagliate dal punto di vista temporale come i tempi di reazione (Parsons et

al., 2018), a differenza dei test carta-matita che possono essere soggetti a bias come la velocità nell'uso del cronometro da parte dell'esaminatore.

Un altro vantaggio è la possibilità di creare test adattivi, nei quali la difficoltà del compito si adatta alla performance del soggetto.

Inoltre c'è la possibilità di creare stimoli multimediali determinando un maggior coinvolgimento del partecipante al compito e di selezionare varie lingue per la somministrazione del test (Parsons et al., 2018).

Un altro vantaggio è la possibilità di creare test con una maggior gamma di compiti rispetto ai test carta-matita permettendo di creare quindi prove di multitasking e di attenzione divisa (Parsons et al., 2018).

1.6.2 Svantaggi del testing online

Accanto ai vantaggi esistono anche degli svantaggi nel testing online.

Le sfide attuali riguardano la complessità nella comprensione del funzionamento dei computer e di come le caratteristiche dei sistemi informatici influenzino i risultati dei test, il tutto è amplificato dalla velocità con cui la tecnologia evolve.

Le valutazioni neuropsicologiche computerizzate possono essere influenzate dal fatto che interazioni hardware e software possono causare errori, sebbene ci siano stati tentativi di standardizzare aspetti dei test computerizzati, esistono ancora variazioni che potrebbero produrre rumore (Parsons et al., 2018).

Inoltre il testing online può essere influenzato dalla configurazione del computer e dalla velocità della connessione a Internet dei partecipanti derivati da un approccio combinato lato client e lato server usato per aumentare l'affidabilità del test online. Per superare il problema

della velocità della connessione sono stati progettati dei *plugin* del browser per ottimizzare l'esecuzione dello script sul lato client (Parsons et al., 2018).

Un altro limite è che le risposte del partecipante agli stimoli del test computerizzato potrebbero non essere le stesse delle risposte dello stesso agli stimoli presentati con un test cartaceo.

Altri limiti che possono aumentare il rumore nella misurazione nei test online e che possono influenzare le risposte dei partecipanti sono le differenze contestuali legate sia all'individuo: differenze nelle abilità informatiche e disabilità uditive e visive, sia legate al contesto fisico in cui gli individui svolgono il test: la distrazione e l'ambiente rumoroso.

Per superare il limite delle differenze nelle abilità informatiche e nella familiarità con il computer è utile fare in modo che le risposte degli individui con basse abilità informatiche si basino su semplici azioni (clic del mouse o pressione di tasti) limitando così il carico cognitivo (Feenstra et al, 2018). Per quanto riguarda invece i partecipanti con disabilità visive è necessario che gli stimoli visivi siano di grandi dimensioni e ad alto contrasto, inoltre è utile che nelle istruzioni preliminari al test sia indicato l'utilizzo degli occhiali o altri strumenti di compenso visivo. Per i partecipanti con disabilità uditive invece è utile che i sottotitoli siano forniti insieme al testo parlato ed è necessaria una preliminare calibrazione del livello sonoro per impostare un volume ideale (Feenstra et al, 2018).

Per superare il limite del rumore dell'ambiente domestico e quindi riprodurre gli standard che si applicano alle valutazioni in ambiente di laboratorio possono essere fornite chiare istruzioni generali contenenti:

- una spiegazione sulla tipologia del test e la tempistica richiesta,
- una spiegazione su come creare un ambiente di lavoro ottimale, specificando la necessità dell'utilizzo di una postazione confortevole e una superficie di lavoro libera,

- consigli su come limitare possibili distrattori, ovvero essere soli nella stanza, spegnere il telefono e la televisione (Feenstra et al, 2018).

Un altro limite è che ci sono molti fattori psicologici che possono influenzare l'attenzione del partecipante al test come comprensione del compito, coinvolgimento, fatica, stress e ansia, per questo motivo è importante creare un ambiente online che prenda in considerazione anche i bisogni psicologici dei partecipanti (Bauer et al., 2012).

Per quanto riguarda la comprensione del compito, necessaria per una prestazione ottimale, è importante prevedere delle istruzioni e delle prove pratiche con feedback prima della presentazione del test vero e proprio.

CAPITOLO 2 ESPERIMENTO

2.1 Introduzione

La demenza è una delle principali cause di disabilità al mondo (World Health Organization, 2021) a cui consegue un grande impatto in termini economici e sociali.

Come riportato precedentemente è di fondamentale importanza trovare dei nuovi indicatori cognitivi utili per una diagnosi e pesa in carico precoce.

In questo studio abbiamo utilizzato il paradigma del doppio compito noto per basarsi sulla capacità di multitasking, tipica abilità richiesta nelle attività di vita quotidiane. Nel multitasking sono coinvolti network neurali delle regioni frontali e parietali che governano le funzioni esecutive e l'apprendimento, due abilità note per avere la caratteristica di declinare durante l'invecchiamento fisiologico e soprattutto in quello patologico. Nei capitoli precedenti sono stati presentati i principali studi che hanno utilizzato il paradigma dual task combinando un compito cognitivo e uno motorio oppure due compiti motori.

La combinazione di due compiti cognitivi non è molto utilizzata, nonostante i numerosi vantaggi di questa modalità.

Un primo vantaggio è che può essere facilmente amministrato dal computer e reso autosomministrabile (Beste & Ziemssen, 2020), il secondo è che può essere utilizzato anche su una popolazione giovane, come strumento di screening, a differenza del doppio compito cognitivo-motorio o motorio-motorio che sono di facile svolgimento per i più giovani, rischiando di incorrere nell'effetto soffitto.

Per queste ragioni nel nostro studio è stato utilizzato un doppio compito cognitivo-cognitivo, combinando un compito di memoria di riconoscimento a scelta forzata e un compito di attenzione sostenuta, l'auditory continuous performance test (ACPT).

Il compito è stato adattato online e reso auto-somministrabile con lo scopo di creare stimoli computerizzati complessi rendendolo sensibile a lievi deficit cognitivi.

2.2 Obiettivi e ipotesi

In questo studio abbiamo testato la capacità di codificare e recuperare informazioni visive utilizzando il paradigma del doppio compito in un gruppo di individui sani di età compresa tra 50 e 89 anni.

La progettazione di questo doppio compito ci ha permesso di generare un'interferenza da doppio compito (DTi) visuo-uditiva nella fase di codifica visiva e di ipotizzare una successiva diminuzione della performance al compito di memoria di riconoscimento, in quanto studi precedenti hanno dimostrato che in compiti di riconoscimento, se il DTi viene applicato durante la fase di codifica delle informazioni, avviene una riduzione del controllo volontario e si impedisce l'utilizzo di strategie di coping (Jacoby & Kelley 1992; Eglit et al., 2017).

Il primo scopo di questo studio è quello di analizzare come l'interferenza tra la prestazione al compito di memoria (test di memoria di riconoscimento con stimoli visivi) e il compito di attenzione sostenuta (una versione adattata del Continuous Performance Test uditivo A e B 1-back) varia in funzione dell'età. Date le evidenze degli studi precedenti ci aspettiamo una riduzione della performance al compito di memoria di riconoscimento forzato in relazione all'aumentare dell'età nella condizione dual task rispetto a quella single task (Schaefer & Schumacher, 2011; Linderberger et al. 2000; Li et al. 2005).

Inoltre, ci aspettiamo una relazione positiva tra età e quantità di interferenza da doppio compito (DTi) sia nel compito di memoria che di attenzione sostenuta e un effetto maggiore del DTi nel compito di memoria rispetto al compito di attenzione sostenuta in quanto studi precedenti dimostrano che nei compiti di attenzione sostenuta senza nessuna pressione temporale gli anziani hanno una performance paragonabile a giovani (Vallesi et al., 2021). Infine nell'ipotesi che il costo al doppio compito o interferenza da doppio compito potesse essere un indicatore di deterioramento cognitivo subclinico, abbiamo raggruppato i partecipanti in tre gruppi basati sul costo individuale (DTi individuale) e abbiamo verificato se il gruppo con il costo totale maggiore fosse caratterizzato anche da punteggi più bassi allo screening cognitivo (auto-GEMS).

Il secondo obiettivo dello studio è quello di analizzare come le Funzioni Esecutive e la Memoria di Lavoro variano in funzione dell'età e se c'è una relazione tra queste e il doppio compito mnestico. Dagli studi presenti in letteratura ci aspettiamo una riduzione delle funzioni esecutive e della memoria di lavoro negli anziani rispetto ai giovani (Braver & West, 2008; Baudouin et al., 2009; Braver et al., 2007; O'Reilly et al., 1999) e dato che lavori precedenti hanno dimostrato un'associazione tra paradigmi dual-task e funzioni esecutive (Wang et al., 2018; Coppin et al., 2006) ci aspettiamo di riscontrare lo stesso nel nostro studio.

2.3 Metodologia

2.3.1 Componenti software usati

Per quanto riguarda le componenti software utilizzate per lo sviluppo del compito sperimentale è stato utilizzato jsPsych (de Leeuw et al., 2015), mentre per caricare il compito online è stato utilizzato il framework Jatos (Lange et al., 2015).

JsPsych è un framework JavaScript utilizzato per creare esperimenti comportamentali che vengono eseguiti in un browser Web.

Gli esperimenti vengono creati utilizzando dei *plugin* i quali definiscono diversi tipi di eventi, come mostrare un'immagine sullo schermo, mostrare delle istruzioni, che dovrebbero verificarsi durante l'esperimento, inoltre permettono di raccogliere diversi tipi di dati, come la registrazione di quale tasto è stato premuto e in quale momento.

Grazie all'assemblaggio dei diversi *plugin* in una timeline è possibile creare molti esperimenti.

Una volta creato l'esperimento da JsPsych è stato trasferito in Jatos, una piattaforma *open source* e gratuita che permetta di caricare un esperimento nell'account personale e generare un link che verrà distribuito ai partecipanti che verranno indirizzati alla pagina internet dell'esperimento.

Jatos ha anche permesso di gestire con facilità l'archiviazione dei dati.

Per prendere parte all'esperimento è stato chiesto ai partecipanti solamente l'uso del computer con accesso ad internet e con autoperanti.

2.3.2 Reclutamento dei partecipanti e criteri di inclusione

I partecipanti allo studio sono stati 340 soggetti provenienti dalla popolazione generale di età compresa fra 50 e 89 anni reclutati tramite telefono e social media.

I criteri di inclusione accertati con un colloquio telefonico con ciascun partecipante erano i seguenti:

- Avere un'età maggiore o uguale a 50 anni;
- Avere un punteggio al test di screening cognitivo superiore a 50;
- Essere madrelingua italiana;
- Non soffrire di un disturbo neurologico o di MCI/demenza;
- Non soffrire di un disturbo della vista e dell'udito grave che impedisca di svolgere il compito;
- Non soffrire di altre condizioni mediche gravi che impediscano di svolgere compiti al computer;
- Non avere partecipato a studi pilota;
- Non superare i 90 minuti per svolgere l'esperimento;
- Svolgere tutte le parti di cui è composto l'esperimento in modo completo.

Per svolgere le analisi sono stati aggiunti due criteri di inclusione basati sulla performance all'ACPT per assicurarci di includere solo i partecipanti che avevano seguito le istruzioni.

Il primo criterio era quello di aver risposto correttamente ad almeno una delle tre lettere target presentate.

Il secondo criterio invece consisteva nell'aver fatto meno del 50% di falsi allarmi in almeno uno dei due blocchi dell'ACPT, in questo modo sono stati eliminati i partecipanti che nella condizione di alto carico hanno risposto a qualsiasi stimolo presentato, annullando la differenza di carico tra il blocco a basso carico e quello ad alto carico.

Quindi con la combinazione di questi due criteri sono stati esclusi tutti i partecipanti che avevano frainteso le istruzioni del compito secondario (ACPT) in uno dei due blocchi, per i quali non c'era certezza che fosse avvenuta effettivamente la modulazione del carico cognitivo. Sono stati quindi esclusi 87 partecipanti.

Il campione finale è composto da 253 partecipanti di età compresa fra 50 e 89 anni (figura 2.1, 2.2).

	50-59	60-69	70-79	80-89
N. partecipanti	129	45	48	31
Femmine	81	19	26	20
Maschi	48	26	22	11
Destrimani	112	40	42	30
Mancini	11	4	1	1
Ambidestri	6	1	5	0
Età media	54	64	74	84

Fig. 2.1 *Statistiche descrittive del campione diviso per fasce d'età (9 anni).*

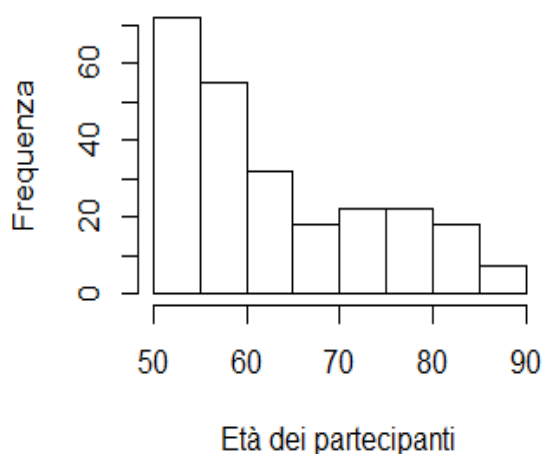


Figura 2.2 *Rappresentazione grafica della frequenza del campione in funzione dell'età. Ogni barra rappresenta il numero di partecipanti in ogni fascia d'età (5 anni)*

2.3.3 Procedura sperimentale

Una volta ingaggiati i partecipanti è stato svolto un colloquio telefonico o via email per assicurarci che rispecchiassero i criteri di inclusione.

Dopo di ciò è stata inviata una e-mail contenente:

- una descrizione dettagliata dello studio,
- l'indicazione di prendere visione del consenso informato,
- il link per accedere allo studio,
- un indirizzo e-mail a cui rivolgersi per chiedere informazioni o in caso di problemi.

È stata comunicata la possibilità di ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento chiudendo la finestra di navigazione. Una volta cliccato sul link contenuto nell'e-mail si apriva il compito in una pagina Internet.

I partecipanti potevano svolgere il test in totale autonomia o con l'ausilio di un caregiver che li aiutasse ad aprire il link e ad utilizzare il mouse e la tastiera nel caso di partecipanti molto anziani.

Una volta aperto il link compariva una schermata in cui veniva descritto il tempo indicativo per completare il test, ovvero 30 minuti diviso in due parti: la prima di 20 minuti e la seconda di 10 minuti. Nella stessa schermata c'era la possibilità di scaricare il consenso informato e di confermarne la presa visione. Dopo questa prima schermata si accedeva alla prima parte del test e veniva chiesto di regolare il volume audio del computer dato che il test prevedeva stimoli uditivi.

La prima parte consisteva in un assessment iniziale contenente il calcolo della riserva cognitiva (CRIq), l'auto-GEMS, il Memory Complaint Questionnaire (MAC-Q) e un'autovalutazione della modalità di svolgimento del test.

Una volta completata la prima parte i partecipanti potevano indicare di voler essere ricontattati e quindi inserire un recapito telefonico o l'e-mail. Successivamente compariva

una schermata con il punteggio totale della prima parte e veniva chiesto al partecipante di continuare con la seconda parte per completare il test.

Nella seconda parte il partecipante svolgeva tre blocchi di prove del paradigma dual-task mnestico.

Alla fine di ogni blocco compariva una schermata con la percentuale delle risposte corrette.

A conclusione della terza condizione del paradigma dual-task la prova era considerata conclusa.

Per uscire dall'esperimento bastava chiudere la pagina internet.

Di seguito è schematizzata la procedura sperimentale (Tabella 1.1)

1) Colloquio telefonico per accertamento dei criteri di inclusione
2) Questionario dell'indice di riserva cognitiva (CRIq)
3) Auto-GEMS
4) Memory Complaint Questionnaire (MACQ)
5) Questionario di autovalutazione dello svolgimento della prova
6) Doppio compito mnestico (tre condizioni)

Tabella 1.1 Schema riassuntivo della procedura sperimentale.

2.3.4 Assessment iniziale: Global Examination of Mental State (auto-GEMS)

Per rilevare l'indice di funzionamento cognitivo globale dei partecipanti ed assicurarci che fossero cognitivamente sani e quindi rispecchiassero i criteri di inclusione, nella prima parte della procedura sperimentale è stato somministrato il Global Examination of Mental State (auto-GEMS) (Bonato et al., in preparazione) un breve test di screening cognitivo mutuato

da tele-GEMS e GEMS ed inserito in un paradigma computerizzato composto da quattro sezioni:

- 1) Indice breve di riserva cognitiva,
- 2) Auto-GEMS,
- 3) MAC-Q (Crook et al., 1992),
- 4) Questionario di autovalutazione sullo svolgimento della prova.

2.3.5 Indice breve di riserva cognitiva

Prima della somministrazione della batteria testistica (Auto-GEMS) è stata calcolata la riserva cognitiva del partecipante utilizzando un indice basato sul CRIq (Nucci et al., 2012). Si tratta di una versione abbreviata rispetto all'originale con un punteggio compreso tra 74 a 193.

La quantificazione della riserva cognitiva è stata utilizzata per correggere il punteggio ottenuto alla batteria testistica insieme all'età.

Il CRIq utilizzato aveva le seguenti sezioni:

- CRI-scuola quantificato con la richiesta di indicare l'ultimo diploma conseguito e, se presenti, la durata (in anni) di successivi corsi;
- CRI-lavoro, quantificato con la richiesta di indicare il tipo di lavoro principale svolto e il numero di anni impiegati approssimati per eccesso e il tipo e numero di anni impiegati per eventuali lavori secondari;
- CRI-tempo libero, quantificato con la richiesta di indicare la frequenza con cui venivano svolte determinate attività (sport o attività motorie prolungate, visite o attività con parenti e amici, volontariato o attività religiose, attività ricreative e di lettura, attività culturali).

2.3.6 Batteria testistica in auto-GEMS

L'auto-GEMS è l'unico strumento di screening cognitivo computerizzato autosomministrabile ad oggi presente in Italia, consiste in una serie di test strutturati e domande a scelta multipla.

Di seguito verranno descritti i vari test:

- Prova di orientamento spaziale e temporale: il partecipante deve rispondere ad alcune domande di orientamento spaziale e temporale.
- Prova di memoria immediata e differita: nella prova di memoria immediata vengono presentate sullo schermo e contemporaneamente pronunciate sei parole che devono essere memorizzate e successivamente scritte; la prova di memoria differita consiste nel recuperare le stesse parole dopo aver eseguito altri test.
- Prova di memoria di lavoro “*mesi all'indietro*”: a partire da dicembre il partecipante deve scrivere i mesi dell'anno in ordine inverso saltandone uno, quindi andando indietro di due in due.
- Puzzle: il partecipante deve comporre la figura di un treno partendo da 4 blocchi, questa prova permette di misurare le abilità di costruzione mentale e visuo-costruttive.
- Prova dell'orologio: viene presentato un elenco di orari e il compito del partecipante è quello di decidere se le lancette dell'orologio rispetto all'orario presentato si trovano entrambe a destra, a sinistra o nelle due metà opposte. Questa prova permette di valutare abilità immaginative e di rappresentazione spaziale.
- Prova di denominazione: il partecipante deve riconoscere e scrivere il nome di quattro immagini che vede sullo schermo.

- Prova comprensione verbale: il partecipante deve prestare attenzione a una frase che compare sullo schermo ed eseguire quanto richiesto: “Prema due volte la lettera “A”, dopo aver premuto una volta la lettera “B”. Consente di misurare abilità di comprensione verbale e la memoria di lavoro.
- Trial Making Test-A e -B: nel TMT-A il partecipante deve unire i numeri che trova sullo schermo in ordine crescente, misura la capacità di ricerca visuo-spaziale e attenzione selettiva. Nel TMT-B deve unire lettere e numeri in ordine crescente, questo compito misura la memoria di lavoro, l’attenzione divisa e alternata.
- Prova di comprensione di metafora: al partecipante viene presentata una metafora e deve scegliere tra 4 alternative la risposta corretta. Vengono valutate capacità di comprensione verbale, di fare inferenze e di linguaggio figurato.

Il cut-off è stato considerato superiore o uguale a 50.

2.3.7 Memory Assessment Clinic - Q (MAC-Q)

Al termine della batteria di test è stato inserito il questionario MAC-Q (Crook et al., 1992) con lo scopo di ottenere una misura soggettiva, riferita dal partecipante, rispetto al proprio stato di memoria.

Il punteggio del questionario è compreso tra 7 e 35 e il *cut-off* corrisponde a un punteggio di 25, per cui valori uguali o superiori a 25 rappresentano difficoltà soggettive clinicamente significative.

L’inserimento di questo questionario è stato fatto in quanto molti studi longitudinali mostrano un’associazione tra disturbo soggettivo di memoria e la successiva diagnosi di declino cognitivo patologico, suggerendo che le difficoltà soggettive di memoria possono rappresentare un sintomo precoce di declino cognitivo (Garcia-Ptacek et al. 2016).

Inoltre lo studio di Risacher e Saykin (2013) dimostra che soggetti che riportano difficoltà soggettive di memoria agli esami strumentali mostrano un'atrofia a livello dei lobi temporali mediali e differenze a livello della sostanza bianca, rispetto a coloro che non riportano tali difficoltà.

Nel questionario viene chiesto ai partecipanti di valutare la loro attuale capacità di memoria rispetto a 10 anni prima in riferimento a vari domini:

- capacità di ricordare nomi di persone appena conosciute, numeri di telefono e indirizzi e-mail che si usano spesso;
- ricordare dove vengono appoggiati gli oggetti;
- ricordare fatti di cronaca precisi appena letti o sentiti in televisione;
- ricordare cosa comprare quando si entra in un negozio o in farmacia;
- fare una valutazione globale della propria memoria rispetto al passato.

2.3.8 Questionario di autovalutazione dello svolgimento della prova

Finita la prima parte dell'esperimento (Auto-GEMS + MAC-Q) veniva chiesto al partecipante di valutare lo svolgimento della prova tramite un questionario a scelta multipla, con lo scopo di controllare la modalità di svolgimento della prova e quindi di ottenere informazioni qualitative, mancanti nella somministrazione online (Figura 2.3).

Prima di terminare le chiediamo alcune informazioni su come ha eseguito il compito.

Tra le seguenti dichiarazioni selezioni quelle che ritiene vere nel suo caso (può selezionare una o più alternative):

- Ho svolto il test al meglio delle mie capacità
- Sono stato interrotto o distratto durante lo svolgimento del test
- Ho svolto il test rapidamente senza concentrarmi sulle risposte date
- Ho svolto il test in completa autonomia
- Una persona ha aperto la mail e poi ho svolto il test autonomamente
- Ho svolto il test rispondendo alle domande autonomamente ma una persona mi ha aiutato nell'uso del mouse e della tastiera
- Ho svolto il test con una persona che mi ha spiegato alcune domande
- Ho svolto il test con una persona che mi ha suggerito alcune risposte

Desidera essere ricontattato per la seconda parte dello studio e/o per eventuali informazioni aggiuntive?

- Desidero essere ricontattato (le chiederemo successivamente di inserire un indirizzo e-mail o un numero di telefono).
- Non desidero essere ricontattato.

Fig 2.3 *Questionario di autovalutazione dello svolgimento della prova.*

2.3.9 Stimoli e disegno sperimentale

Come preannunciato il paradigma sperimentale utilizzato è quello del doppio compito mnestico, dove il compito principale era quello di memorizzare una serie di immagini che comparivano nel centro dello schermo, intervallate a una distanza di 5 secondi l'una dall'altra (figura 2.4) e successivamente di riconoscerle tra 4 alternative in cui il bersaglio e i distrattori appartenevano alla stessa categoria e avevano un alto grado di somiglianza percettiva, massimizzando quindi il contributo relativo della *familiarity* rispetto al *recollection* (Migo et al., 2014).

Il compito secondario invece era una versione uditiva adattata del Continuous Performance Test (CPT), un test “Go-No-go” nato per misurare l'attenzione sostenuta e le funzioni esecutive.

Fu usato per la prima volta da Rosvold e collaboratori (1956), ma i ricercatori successivi svilupparono molte variazioni del compito originale utilizzando diverse modalità sensoriali. In clinica spesso il CPT viene utilizzato per la valutazione dell'ADHD (Hall et al., 2016). Nel presente studio il CPT consisteva nella presentazione di lettere dell'alfabeto in modalità uditiva, evitando in questo modo la verbalizzazione delle stesse.

Le lettere erano 45 in totale, presentate in serie e intervallate di 1,5 secondi, il 30% erano *trial go*, l'80% *trial no-go*.

Il compito del soggetto nella versione A era quello di premere la barra spaziatrice appena sentivano la lettera "X", nella versione B era di premerla quando la lettera "X" era preceduta dalla lettera "A" (versione "*I-back*"). Veniva rilevato il tempo di reazione (TR) con cui i partecipanti premevano la barra spaziatrice.

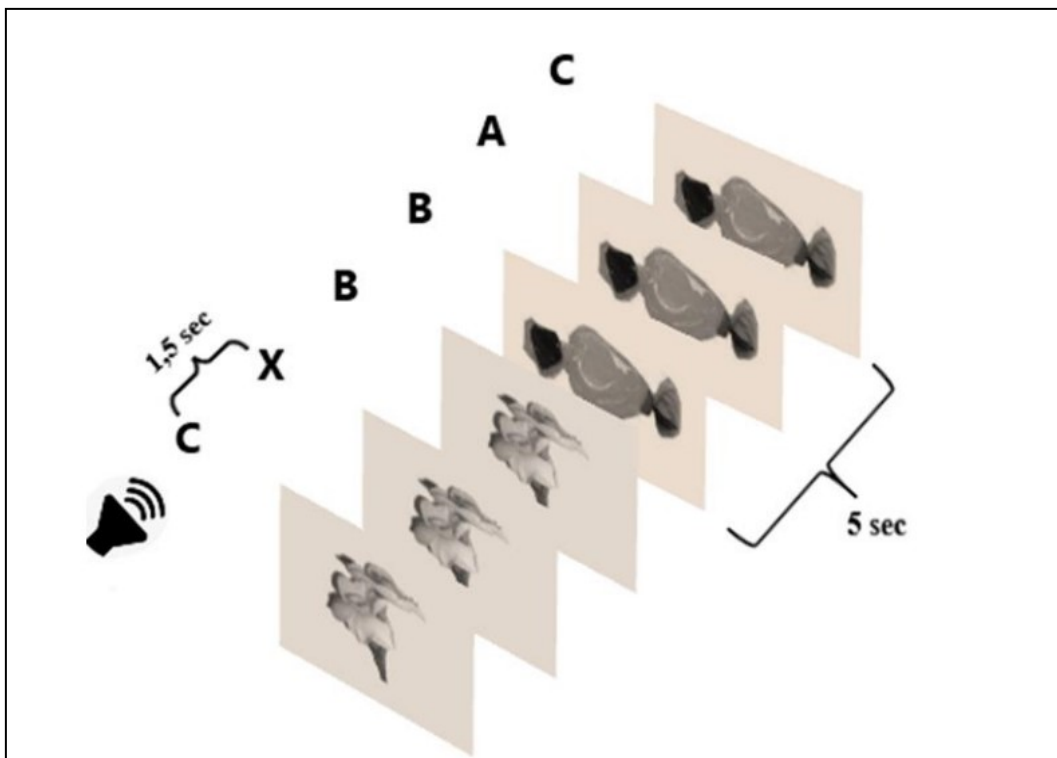


Fig. 2.4 Dimostrazione del compito di memoria di riconoscimento forzato e dell' ACPT presentati al partecipante con i rispettivi tempi inter-stimolo.

Prima di iniziare il trial veniva chiesto al soggetto se sentiva chiaramente la lettera A e in caso contrario di regolare il volume, questo per assicurarci che il volume dell'audio del computer fosse ad un livello adeguato per il partecipante.

La procedura sperimentale era composta da tre blocchi: single task, dual task low e dual task high.

1) *Single task* (ST): nel centro dello schermo venivano presentate 15 immagini che scorrevano in automatico una alla volta, contemporaneamente i soggetti sentivano le lettere dell'alfabeto.

Il compito dei partecipanti era quello di memorizzare le immagini e non prestare attenzione alle lettere dell'alfabeto. Successivamente i partecipanti dovevano riconoscere le immagini presentate tra 4 alternative.

Prima di iniziare il compito sullo schermo compariva l'istruzione del compito a cui seguiva un piccolo blocco di prova con due immagini che non venivano usate nell'esperimento.

2) *Dual-task low* (DT Low): in centro allo schermo venivano presentate 15 immagini che scorrevano una alla volta in automatico, contemporaneamente i soggetti sentivano le lettere dell'alfabeto, veniva chiesto ai partecipanti di memorizzare le immagini e di prestare attenzione alle lettere, ovvero dovevano premere "la barra spaziatrice" non appena sentivano la lettera X. Successivamente i partecipanti dovevano riconoscere le immagini presentate tra 4 alternative. Anche in questo blocco prima di iniziare la prova comparivano le istruzioni sullo schermo seguite da un blocco di prova.

3) *Dual-task high* (DT High): in centro allo schermo venivano presentate 15 immagini che scorrevano una alla volta in automatico, contemporaneamente i soggetti sentivano le lettere dell'alfabeto, veniva chiesto ai partecipanti di memorizzare le immagini e di prestare attenzione alle lettere, ovvero dovevano premere la "barra spaziatrice" non appena sentivano la lettera X preceduta dalla lettera A. Successivamente i partecipanti dovevano riconoscere le immagini presentate tra 4 alternative. Anche in questo blocco prima di iniziare la prova comparivano le istruzioni sullo schermo seguite da un blocco di prova.

Nella Tabella 1.2 vengono schematizzate le tre condizioni.

1) Single task: Memorizzazione immagini e Riconoscimento forzato
2) Dual-task low: Memorizzazione immagini + CPT A e Riconoscimento forzato
3) Dual-task high: Memorizzazione immagini + CPT B (1-Back) e Riconoscimento forzato

Tabella 1.2 Schema riassuntivo delle tre condizioni di doppio compito.

Per quanto riguarda il compito principale, ovvero quello di memoria, le immagini presentate nella fase di memorizzazione erano tutte diverse tra le tre serie, ricavate da un database di 50 immagini validato in letteratura. Le immagini erano decolorate in gradazione di grigio.

In totale le immagini da memorizzare erano 45 nell'intero task: 15 per ogni serie.

E' importante sottolineare che il tempo di memorizzazione delle singole immagini, il numero di item e il tempo inter-stimolo del CPT sono stati scelti *ad-hoc* per rendere il task di una difficoltà tale da evitare l'effetto pavimento negli anziani, causato da un'eccessiva difficoltà ed evitare l'effetto soffitto, dato dall'eccessiva facilità per i giovani.

Nella fase di riconoscimento forzato venivano mostrate 4 immagini appartenenti alla stessa categoria dell'immagine bersaglio e con un'elevata somiglianza percettiva (figura 2.5).

L'ordine con cui venivano presentate le immagini nella fase di riconoscimento forzato era diverso rispetto all'ordine delle stesse nella fase di memorizzazione.

Alla fine di ogni blocco veniva presentata la percentuale di risposte corrette.



Fig. 2.5 Esempio del compito di riconoscimento forzato.

2.4 Analisi statistiche

Per svolgere le analisi statistiche è stato utilizzato il software R (versione 4.0.2, RStudio Team, 2021).

I dati sono stati analizzati per mezzo di un modello lineare misto generalizzato per risultati a distribuzione binomiale (GLMM).

Il primo modello ha come variabile dipendente l'accuratezza al compito di memoria di riconoscimento e come fattori l'età e il tipo di compito (single, dual-High, dual-Low); il secondo invece ha come variabile dipendente l'accuratezza al CPT e come fattori l'età e il tipo di compito (CPT-A e CPT-B).

Abbiamo eseguito un test basato sul chi-quadrato Wald di tipo II con la funzione "Anova" dal pacchetto "CAR".

È stata successivamente verificata l'esistenza di costi nella performance al compito di memoria. Per ottenere il costo nel Dual-task low (DTIL) è stata fatta una sottrazione tra la performance al Single task e Dual-task low. Per ottenere il costo al Dual-task high (DTIH) è stata fatta una sottrazione tra la performance al Single task e Dual-task high. Inoltre è stato calcolato il costo nel passare Dual-task low a Dual-task high (Dual-task low – Dual-task High).

Lo stesso è stato calcolato per il costo al CPT, sottraendo la condizione A (basso carico cognitivo) con la condizione B (alto carico cognitivo).

Per svolgere l'analisi della varianza è stato fittato un modello lineare a effetti misti (*linear mixed-effects models*) per valutare l'effetto delle variabili età e carico cognitivo (basso ed alto) sul costo del doppio compito, lo stesso è stato fatto per il costo al CPT. Successivamente sono stati svolti dei *t-test* delle diverse condizioni (low, high e interferenza nel CPT) per dimostrare che il costo è diverso da zero.

Poi sono state svolte delle correlazioni di Pearson per analizzare eventuali relazioni tra costi al compito di memoria e costi all'ACPT. Inoltre altre correlazioni sono state svolte per analizzare le relazioni tra costo al compito di memoria e i vari punteggi ai test che misurano le funzioni esecutive (Trail Making Test) e la memoria di lavoro (mesi all'indietro).

Infine, per verificare la presenza di sottogruppi di partecipanti con diversi profili cognitivi, abbiamo incluso una *cluster analysis* basata sull'algoritmo *k-medoids*. Il clustering è stato effettuato dividendo i partecipanti sulla base di un indice di costo globale, considerando i due indici di costo ai test di memoria (ST - DT low e ST - DT high) e l'indice di costo dell'ACPT (DT low – DT high).

Infine abbiamo verificato se ci fossero differenze nell'età, nei punteggi all'Auto-Gems, nei punteggi al compito "mesi all'indietro" e nel TMT tra i tre gruppi attraverso un test di somma dei ranghi di *Kruskal-Wallis*, mentre tre test Wilcoxon a una coda sono stati svolti per i confronti a coppie.

CAPITOLO 3 RISULTATI

3.1 Auto-Gems

Le statistiche descrittive relative ai punteggi dei partecipanti all'Auto-Gems sono state svolte dividendo il campione in 4 fasce d'età: 50-59, 60-69, 70-79, 80-89.

La tabella 3.1 mostra la media, la deviazione standard, il massimo e il minimo dei punteggi all'Auto-Gems.

Fascia d'età				
	50-59	60-69	70-79	80-89
media	91,2	89,7	79,4	77,2
dev.st	6,56	5,92	9,13	9,36
max	100	100	97	95
min	75	76	57	53

Tabella 3.1 Statistiche descrittive del punteggio all' auto-GEMS diviso per fasce d'età

La figura 3.2 mostra i punteggi dei partecipanti all'Auto-Gems in relazione all'età.

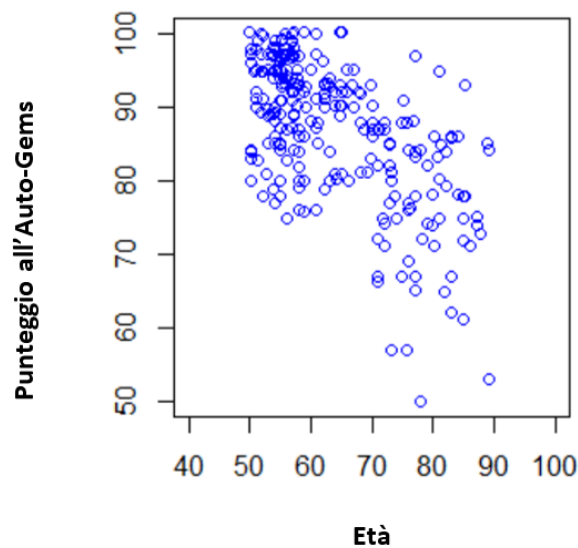


Fig 3.2 Punteggi dei partecipanti all'Auto-Gems.

3.2 Compito di memoria di riconoscimento

Le statistiche descrittive dei punteggi al compito di memoria sono state svolte prendendo in considerazione la media dei punteggi per ogni fascia d'età nelle tre condizioni sperimentali (Single Task, Dual task low e Dual task high) (tabella 3.2).

Fascia d'età	50-59	60-69	70-79	80-89
ST media	0,871	0,792	0,718	0,631
DT low media	0,731	0,688	0,515	0,508
DT high media	0,667	0,615	0,481	0,428

Tabella 3.2 *Statistiche descrittive del punteggio ai tre blocchi sperimentali del compito di memoria diviso per fasce d'età.*

Per eseguire l'analisi della varianza sono stati fittati due modelli lineari misti generalizzati. Per quanto riguarda il primo, Wald Chi-Squared Test è stata condotta inserendo come variabile dipendente l'accuratezza al compito di memoria e come variabili indipendenti: l'età come variabile continua e le tre condizioni sperimentali (single task, dual task high e dual task low) come variabili categoriche, come effetto random è stato messo il soggetto.

Dai risultati emerge un effetto significativo del carico cognitivo ($\chi^2(2) = 342.867, p < .05$), dalla figura 3.3 si può vedere come all'aumentare del carico cognitivo diminuisce l'accuratezza.

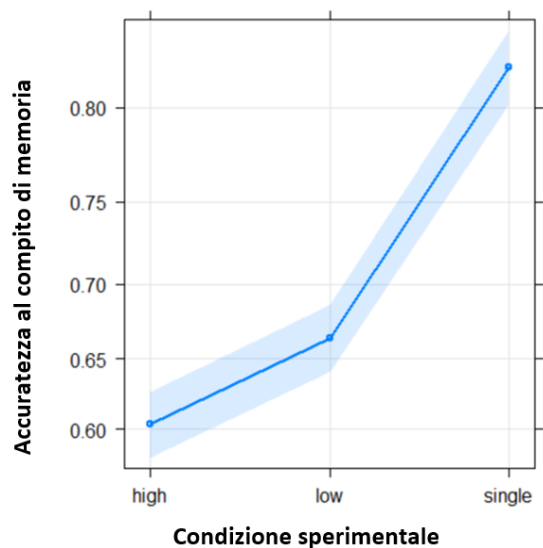


Fig. 3.3: *Effetto del carico cognitivo sull'accuratezza al compito di memoria (media dei tre task: single, low, high). Le bande rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.*

Oltre al carico cognitivo anche l'età è risultata significativa ($\chi^2 (1) = 112.918, p < .05$) come raffigurato dalla figura 3.4 che dimostra una diminuzione della performance al compito di memoria all'aumentare dell'età.

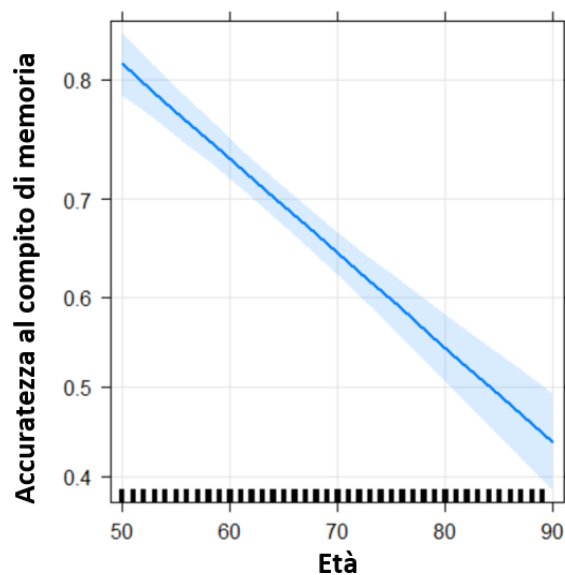


Fig. 3.4 *Effetto dell'età sull'accuratezza al compito di memoria (media dei tre task: single, low, high). Le bande rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.*

Mentre non è risultata significativa l'interazione tra il carico cognitivo e l'età ($\chi^2(2) = 5.223$, $p = 0,073$), ciò significa che il decremento della prestazione correlata all'età era equivalente in tutte e tre le condizioni sperimentali (figura 3.5).

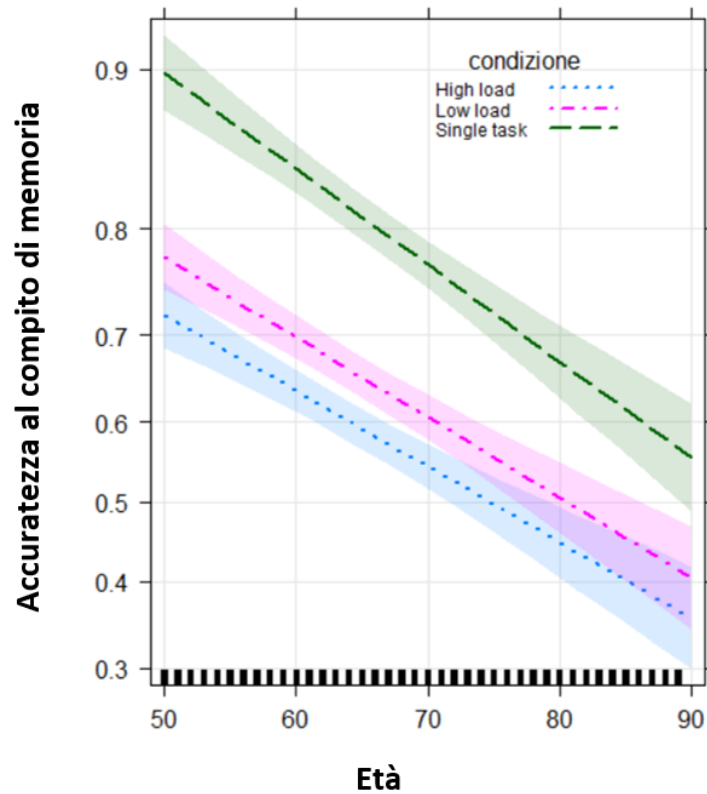


Fig. 3.5 Punteggio al compito di memoria in funzione dell'età e del carico cognitivo (ST,DT-low e DT-high). Le bande rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

3.3 Auditory Continuous Performance Task (ACPT)

Le statistiche descrittive dei punteggi all'Auditory Continuous Performance Task (ACPT) sono state svolte prendendo in considerazione la media dei punteggi per ogni fascia d'età nelle due condizioni sperimentali (ACPT low e ACPT high) (tabella 3.3).

Fascia d'età	50-59	60-69	70-79	80-89
ACPT low	0,986	0,962	0,973	0,946
ACPT high	0,938	0,915	0,901	0,884

Tabella 3.3 Statistiche descrittive del punteggio alle due condizioni sperimentali all'ACPT diviso per fasce d'età.

Per quanto riguarda il secondo modello lineare generalizzato l'ANOVA è stata condotta inserendo come variabile dipendente l'accuratezza all' ACPT e come variabili indipendenti: l'età come variabile continua e i due livelli di carico cognitivo (*low* e *high*) come variabili categoriche; inoltre come effetto random è stato messo il soggetto.

Dai risultati emerge un effetto significativo del carico cognitivo ($\chi^2_{(1)} = 95.524, p < .05$), dalla figura 3.6 si può vedere come all'aumentare del carico cognitivo diminuisce l'accuratezza.

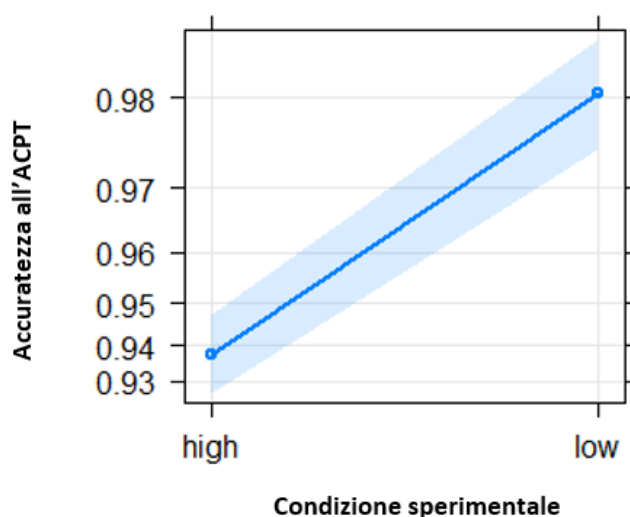


Fig. 3.6 Effetto del carico cognitivo sull'accuratezza all'Auditory Continuous Performance Task. Le bande rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

Oltre al carico cognitivo anche l'età è risultata significativa ($\chi^2(1) = 12.835, p < .05$) come raffigurato dalla figura 3.7 che dimostra una diminuzione della performance all'ACPT all'aumentare dell'età.

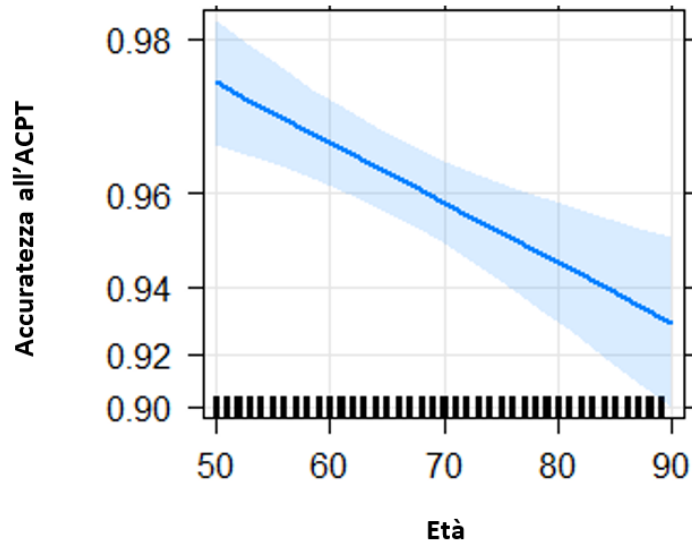


Fig. 3.7 Effetto dell'età sull'accuratezza all'Auditory Continuous Performance Task (media dei due task: low e high). Le bande rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

Mentre non è risultata significativa l'interazione tra il carico cognitivo e l'età ($\chi^2(1) = 1.603 p = 0,206$), come dimostrato nella figura 3.8.

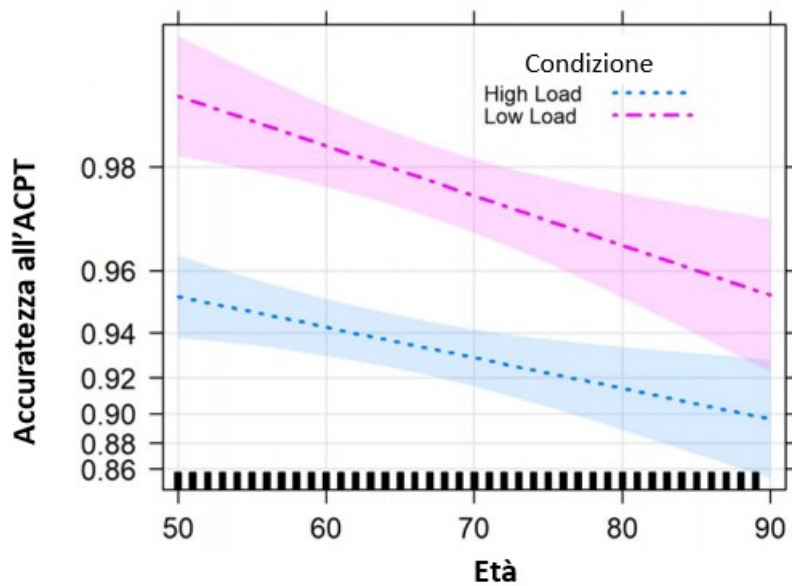


Fig. 3.8 Punteggio all' ACPT in funzione dell'età e del carico cognitivo (high, low). Le bande rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

3.4 Analisi del costo

Il costo nel compito di memoria è stato calcolato sottraendo alla condizione di single task il punteggio al dual task low e dual task high, entrambe le differenze sono risultate significativamente diverse da 0, indicando un peggioramento della performance dei partecipanti nella condizione con carico cognitivo: Single task – dual task low $DT_i = 0.144$, $t = 14,0257$, $df = 251$, $p < 0,001$; Single task – dual task high $DT_i = 0.201$, $t = 19.31$, $df = 251$, $p < 0.001$.

Inoltre il costo è stato calcolato sottraendo al dual task low il dual task high, anche in questo caso la differenza è risultata significativamente diversa da 0: Dual task low – Dual task high $DT_i = 0.0558$, $t = 5.027$, $df = 251$, $p < 0.001$, indicando la differenza attesa tra una condizione a basso carico cognitivo e una ad alto carico.

Il costo nell'ACPT è stato calcolato sottraendo alla condizione ACPT low la condizione ACPT high, anche questa differenza è risultata significativamente diversa da 0: ACPT low – ACPT high $DT_i = 0.0526$, $t = 8,068$, $df = 251$, $p < 0.001$.

3.5 Correlazioni

3.5.1 Correlazioni tra costi al doppio compito

Per indagare il tipo di relazione tra i diversi costi sono state svolte le correlazioni di Pearson. La correlazione tra ST – dual task high nel compito di memoria e il costo all'ACPT (ACPT low - ACPT high) è risultata significativa ($r_{(250)} = 0.14$, $p < .05$) e come si può vedere dalla figura 3.9 a è positiva.

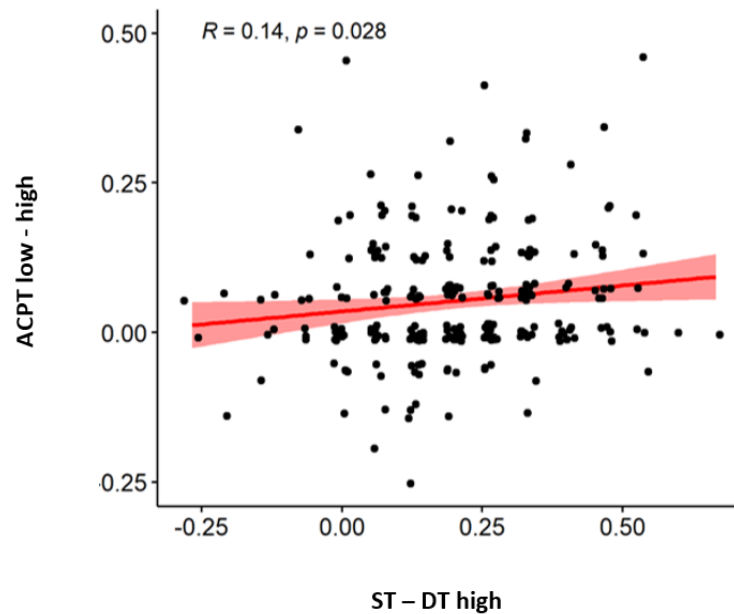


Fig. 3.9 a Correlazione positiva tra Single Task- DT high e ACPT low– ACPT high. Le bande rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

Mentre la correlazione tra Single task – Dual task low e ACPT low - ACPT high non è risultata significativa ($r_{(250)} = 0.1$, $p=0,099$) (figura 3.9 b)

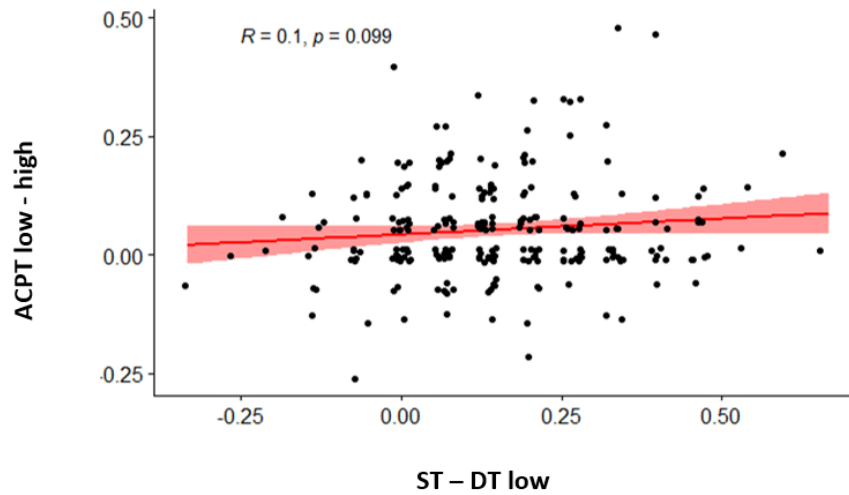


Figura 3.9 b Assenza di correlazione significativa tra Single Task- DT low e ACPT low– ACPT high. Le bande rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

Così come non è risultata significativa la correlazione tra DT low- DT high e ACPT low - ACPT high ($r_{(250)} = 0.03$, $p=0,587$) (figura 3.9 c).

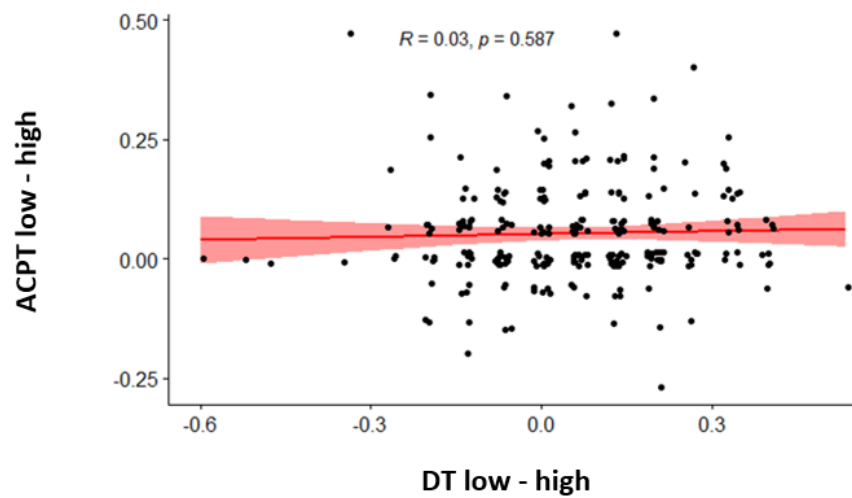


Fig. 3.9 c Assenza di correlazione significativa tra DT low - high e ACPT low– ACPT high.

3.5.2 Correlazione tra memoria di lavoro e costi al doppio compito

Altre correlazioni sono state svolte per indagare il tipo di relazione tra il punteggio al compito di memoria di lavoro “mesi all’indietro” e i costi al compito di memoria e all’ACPT. Per quanto riguarda il compito di memoria, la correlazione tra test di memoria di lavoro e DTiL (Single Task – DT low) non è risultata significativa ($r_{(242)} = -0.073, p=0,258$), così come non è risultata significativa la correlazione con DTiH (Single Task – DT high) ($r_{(242)} = -0.007, p=0,913$), e infine neppure la correlazione con DTiH2 (DT low – DT high) è risultata significativa ($r_{(242)} = 0.061, p=0,346$) come dimostrato dalla figura 3.10 a, b, c.

Anche la correlazione tra accuratezza al test di memoria di lavoro e il costo all’ACPT (ACPT low – high) non è risultata significativa ($r_{(242)} = 0.064, p=0,316$).

Per quanto riguarda invece la correlazione tra età e il punteggio al test “mesi all’indietro” è risultata significativa ($r_{(242)} = -0.3, p<.001$) e come si può vedere nella figura 3.11 è negativa.

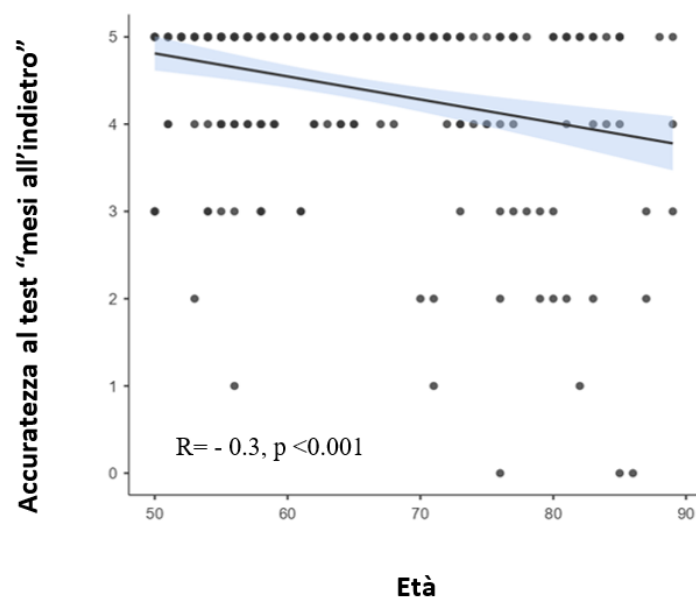


Fig 3.11 Correlazione negativa tra punteggio al test “mesi all’indietro” ed età. Le bande rappresentano l’intervallo di confidenza al 95%.

3.5.3 Correlazione tra delta TMT rt e costi al doppio compito

Lo stesso è stato svolto per la differenza nei tempi di reazione tra il TMT-A e TMT-B (delta TMT rt) che è stata correlata con i costi al compito di memoria.

La correlazione tra delta TMT rt e DTiL (Single Task – DT low) non è risultata significativa ($r_{(242)} = -0.094, p=0.054$), così come non è risultata significativa la correlazione con DTiH (Single Task – DT high) ($r_{(242)} = -0.076, p=0.240$), e infine neppure la correlazione con DTiH2 (DT low – DT high) è risultata significativa ($r_{(242)} = 0.080, p=0.217$).

Mentre è risultata significativa la correlazione tra la differenza nei tempi di reazione tra il TMT-A e TMT-B (delta TMT rt) e l'età ($r_{(244)} = -0.206, p<.001$) che è risultata negativa (figura 3.13).

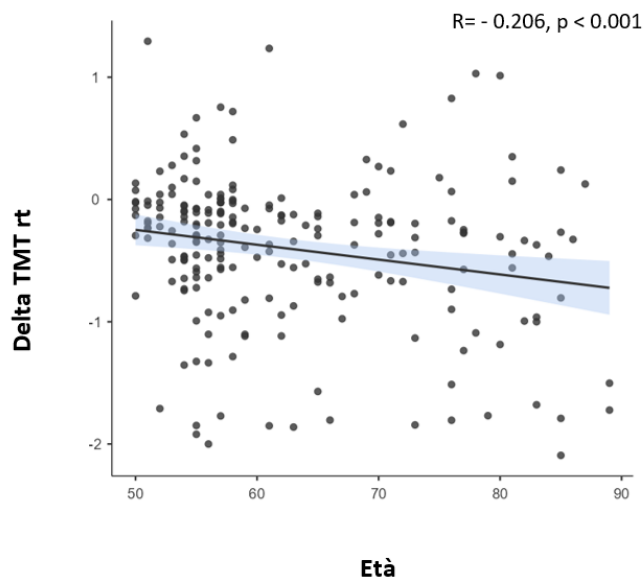


Fig 3.13 Correlazione negativa tra differenza nei tempi di reazione al TMT (TMT-A rt – TMT-B rt) ed età. Le bande rappresentano l'intervallo di confidenza al 95%.

3.6 Analisi dei cluster

Con lo scopo di individuare diversi profili cognitivi differenziati sulla base di un indice di costo globale è stata svolta un'analisi esplorativa sui risultati ottenuti. Questa analisi è stata svolta utilizzando la tecnica del clustering tramite l'utilizzo dell'algoritmo *k-medoids*, con lo scopo di raggruppare i soggetti per attributi simili.

Per formare i cluster sono stati utilizzati tre indici:

- costo tra Single Task e DT low
- costo tra Single Task e DT high,
- costo al CPT (CPT low-high).

L'algoritmo ha generato automaticamente 3 cluster sulla base di un indice di costo globale.

I tre cluster comprendono 75 partecipanti che hanno un basso costo (Low DTi), 87 partecipanti che hanno un medio costo (Medium DTi) e altri 84 che hanno un alto costo (High DTi).

Per rappresentare i tre cluster è stato generato uno scattleplot 3D (Figura 3.14).

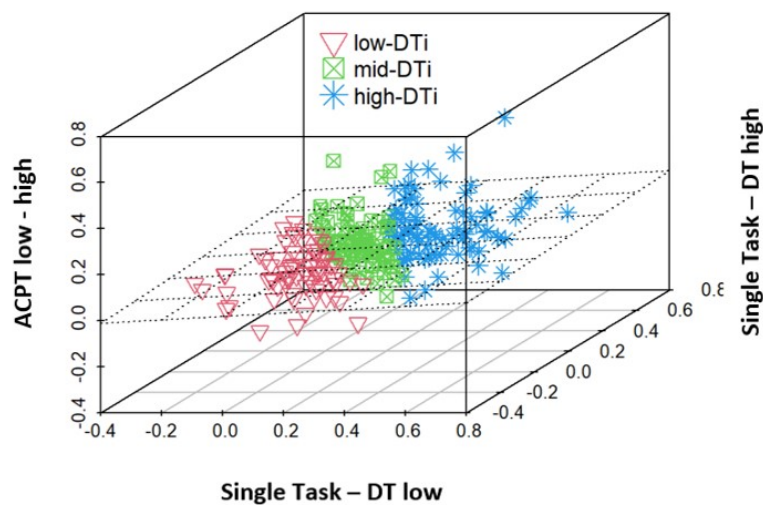


Fig. 3.14 Rappresentazione grafica dei tre cluster di partecipanti calcolati con l'algoritmo *k-medoids* clustering sulla base di 3 indici di costo: *Single Task - DT low*, *Single task - DT high*, *ACPT low - high*.

Successivamente è stata condotta una comparazione tra i rank (test di *Kruskal-Wallis*) per quanto riguarda l'età, il punteggio all'auto-GEMS, i punteggi al compito "mesi all'indietro" e il delta TMT rt.

I risultati hanno rilevato l'assenza di una differenza significativa tra l'età e i tre cluster di partecipanti ($\chi^2 = 1.945$, $df = 2$, $p\text{-value} = 0.378$) (figura 3.15)

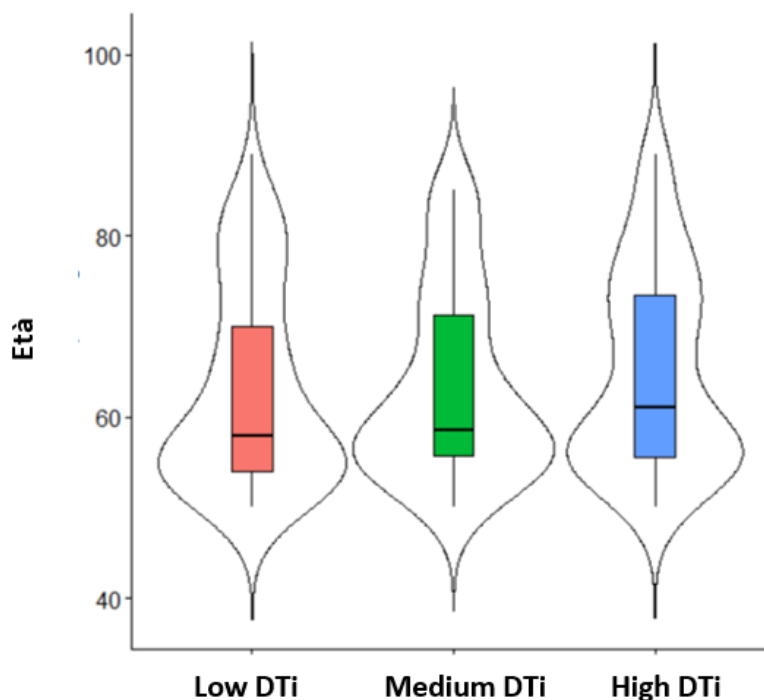


Fig. 3.15 Distribuzioni dell'età nei tre cluster (*low-DTi*, *medium DTi* e *high DTi*).

Mentre è risultata significativa la differenza tra i punteggi all'auto-Gems e i tre cluster di partecipanti ($\chi^2 = 8.158$, $df = 2$, $p\text{-value} = 0.017$) come si può vedere nella figura 3.16.

Si osserva una differenza significativa nel punteggio all'Auto-Gems tra il cluster con alto costo (*High DTi*) e il cluster medio costo (*Medium DTi*) ($\text{mean.rank.diff} = 19.809$, $W = 4474$, $p = 0.04$) e con quello a basso costo ($\text{mean.rank.diff} = 32.057$, $W = 4157.5$, $p = 0.012$), mentre non c'è differenza significativa tra il cluster a medio e basso costo ($\text{mean.rank.diff} = 12.247$, $W = 3761.5$, $p = 0.111$).

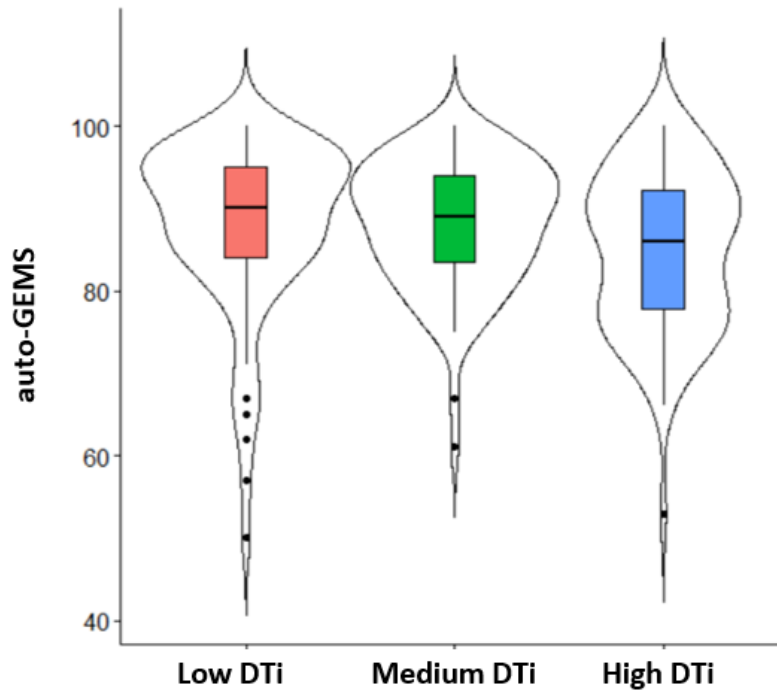


Fig. 3.16 *Distribuzioni dei punteggi all'Auto-Gems nei tre cluster (low-DTi, medium DTi e high DTi).*

Per quanto riguarda i punteggi al compito di memoria di lavoro “mesi all’indietro” non si osserva una differenza significativa tra i tre cluster di partecipanti ($\text{Chisq} = 1.1712$, $\text{df} = 2$, $\text{p-value} = 0.5568$), lo stesso per il delta TMT rt ($\text{Chisq} = 1.022$, $\text{df} = 2$, $\text{p-value} = 0.5999$).

CAPITOLO 4 DISCUSSIONE

4.1 Discussione

Questo progetto di ricerca ha lo scopo di individuare le potenzialità di un test online autosomministrato basato sul dual task cognitivo-cognitivo come strumento utile per una valutazione cognitiva su larga scala, con lo scopo di individuare eventuali precoci deficit cognitivi subclinici.

Questo studio analizza come l'interferenza da doppio compito vari in funzione dell'età e in particolare se questa si amplifica aumentando il carico cognitivo.

Date le evidenze degli studi precedenti la nostra ipotesi prevedeva che la performance dei partecipanti al compito di memoria diminuisca in relazione all'aumentare del carico cognitivo e in relazione all'aumentare dell'età (Schaefer & Schumacher, 2011; Linderberger et al. 2000; Li et al. 2005). I risultati dello studio hanno confermato l'ipotesi: la performance al compito primario risente dell'impiego delle risorse cognitive condivise per lo svolgimento in parallelo del compito secondario, infatti si osserva una riduzione dell'accuratezza all'aumentare del carico cognitivo, spiegato dal fatto che le risorse della memoria di lavoro sono limitate e quindi quando devono essere condivise tra due attività concorrenti la prestazione in una o entrambe può diminuire.

Inoltre è risultata significativa anche la relazione tra età e accuratezza al compito di memoria in cui si osserva una diminuzione della prestazione all'aumentare dell'età, come confermato dalla letteratura (Naveh-Benjamin et al., 2005; Vaportzis et al., 2013).

Per quanto riguarda invece l'interazione tra carico cognitivo ed età, non si è osservata nessuna differenza significativa, ovvero la quantità di interferenza resta stabile nel corso dell'età.

Nel compito secondario, ovvero l'Auditory Continuous Performance Task, si osserva una riduzione dell'accuratezza sia all'aumentare del carico cognitivo che in relazione all'età.

Tuttavia il calo di accuratezza in relazione all'età è piccolo: si passa dal 97% di accuratezza nei giovani al 93% nei 89enni, dato coerente con la letteratura (Vallesi et al., 2021) dalla quale emerge che il calo di accuratezza nei compiti di attenzione sostenuta senza pressione temporale negli anziani rispetto ai giovani è lieve o addirittura assente, fermo restando che gli anziani in questi compiti sono molto lenti, in quanto per essere più accurati devono investire più risorse.

Per quanto riguarda l'interazione tra carico cognitivo ed età come riportato precedentemente, non si è osservato nessun effetto significativo.

L'assenza di interazione tra età e carico cognitivo sia nel compito di memoria che nel compito di attenzione sostenuta è in contrasto con la letteratura e questo può essere spiegato dal fatto che la maggior parte degli studi presenti si basano sull'interferenza tra un compito cognitivo e un compito motorio, mentre il nostro studio si focalizza sull'interferenza tra due compiti cognitivi.

Si può quindi ipotizzare che non sia l'abilità di svolgere due compiti contemporaneamente a declinare con l'età, ma che l'aumento dell'interferenza da doppio compito riportato in letteratura dipenda dal tipo di compito e quindi dalle abilità cognitive richieste.

In aggiunta, i nostri due compiti erano basati su modalità diverse rispetto agli studi presenti in letteratura (visiva vs uditiva).

Si può quindi pensare che i risultati di questo studio siano specifici per un'interferenza tra un compito di memoria visiva e un compito di attenzione sostenuta uditiva.

Quindi è possibile che le due abilità interferenti, memoria e attenzione, siano entrambe preservate nel nostro campione e che la caduta al doppio compito sia specifica per quegli individui che hanno dei deficit nella capacità di multitasking, nella memoria o nell'attenzione.

Per approfondire l'effetto dell'interferenza da doppio compito sono state effettuate delle correlazioni tra diversi tipi di costi e, a differenza delle nostre aspettative, non è emersa alcuna correlazione tra costo all'ACPT - ovvero nel passare dalla condizione a basso carico a quella ad alto carico cognitivo - e il costo al compito di memoria - ovvero nel passare dalla condizione a basso carico a quella di alto carico, e dalla condizione senza carico a quella di basso carico-.

Ci saremmo aspettati una correlazione negativa tra i costi in quanto, se un partecipante ha una performance migliore in uno dei due compiti, avrà di conseguenza un peggioramento della performance nel compito concorrente spiegato dall'interferenza da doppio compito.

Al contrario si osserva una debole correlazione positiva tra il costo all'ACPT e il costo al compito di memoria - ovvero nel passare dalla condizione senza carico cognitivo a quella di alto carico -, ovvero i partecipanti che hanno un costo maggiore nel compito di memoria sono anche quelli con il costo più alto all'ACPT e, ugualmente, individui che mostrano basso costo al compito di memoria mostrano basso costo nell'altro.

Da ciò si può concludere che l'interferenza da doppio compito non è spiegata da una strategia adottata dai partecipanti in cui allocano più risorse in un compito rispetto all'altro, ma si potrebbe pensare che esista una capacità indipendente legata al multitasking, in accordo con quanto emerso dallo studio di Redick e colleghi (2016).

Successivamente è stata svolta un'analisi esplorativa per individuare diversi profili cognitivi differenziati sulla base di un indice di costo globale.

Da ciò sono emersi tre gruppi: un gruppo caratterizzato da un alto costo globale, uno con un medio costo e l'ultimo con basso costo.

In linea con i modelli di regressione non sono emerse differenze significative tra l'età dei tre gruppi, questo risultato contrasta la nostra aspettativa in quanto ci aspettavamo che il gruppo ad alto costo fosse caratterizzato da individui con un'età più avanzata.

Tuttavia è emersa una differenza tra i gruppi nel punteggio all'Auto-Gems, significativamente più basso nel gruppo ad alto costo rispetto agli altri due.

Questi risultati suggeriscono che un alto indice di costo globale possa essere un utile strumento per identificare individui "sani" ma che tuttavia presentano uno stato cognitivo globale inferiore rispetto ai loro coetanei.

Il secondo obiettivo dello studio è quello di analizzare se vi è una relazione tra funzioni esecutive, memoria di lavoro e doppio compito mnestico. Studi precedenti (Baddeley, 1992; Fedorenko et al., 2013; Miller & Cohen, 2001) dimostrano che l'attività di multitasking richiede l'attivazione di risorse attentive e di controllo supportate da reti neurali nelle regioni cerebrali frontali, note per governare le funzioni esecutive. Lo studio di Logie e collaboratori (2014) evidenzia anche il coinvolgimento della memoria di lavoro necessaria per la coordinazione di due compiti simultanei.

A ciò si aggiunge lo studio di Wang e collaboratori (2018) il quale dimostra che l'esercizio delle funzioni esecutive in anziani sani determina un miglioramento della loro performance in un doppio compito cognitivo-motorio, e lo studio di Coppin e collaboratori (2006) il quale dimostra che anziani con scarse funzioni esecutive mostrano una riduzione della velocità di andatura in un doppio compito motorio, rispetto ai coetanei con buone funzioni esecutive.

Tuttavia nel nostro studio non si è osservata alcuna relazione significativa tra i test che indagano le funzioni esecutive ("mesi all'indietro" e TMT) e i costi nel passare tra i vari blocchi di prove (interferenza da doppio compito).

Inoltre quando i partecipanti sono stati suddivisi nei tre cluster (low DTi, medium DTi e high DTi) non si è osservata alcuna differenza significativa tra i cluster nel punteggio ai due test.

Questo risultato potrebbe indicare che l'abilità di multitasking indagata in questo studio sia indipendente dalle funzioni esecutive.

Infine abbiamo verificato l'esistenza di una relazione tra funzioni esecutive, memoria di lavoro ed età. Ci aspettavamo una riduzione della performance al TMT e al compito "mesi all'indietro" in relazione all'aumentare dell'età, in quanto secondo la "teoria frontale dell'invecchiamento" le funzioni cognitive legate al funzionamento della corteccia prefrontale sono più suscettibili agli effetti dell'invecchiamento (De Beni & Borella, 2015) e quindi che il declino cognitivo dipendente dall'età sia dovuto alla riduzione del funzionamento esecutivo (Braver & West, 2008).

I risultati hanno confermato le nostre aspettative in quanto è emerso che la performance al compito di memoria di lavoro diminuisce all'aumentare dell'età mentre la differenza tra tempi di reazione al TMT aumenta, a sostegno dell'ipotesi di una disfunzione esecutiva legata all'età (Braver & West, 2008, Baudouin e co 2009, Braver et al., 2007; O'Reilly et al., 1999).

4.2 Prospettive future

I risultati di questo studio, in particolare la relazione tra individui con maggior costo globale e punteggi inferiori all'Auto-Gems, sono in linea con l'ipotesi secondo la quale livelli anormali individuali di interferenza da doppio compito, rispetto a individui della stessa età, possano essere un indicatore affidabile dei cambiamenti nell'efficienza cognitiva negli stadi pre-clinici tipici del decadimento cognitivo.

Il paradigma del doppio compito potrebbe essere in futuro, uno strumento di screening economico per individuare precocemente chi potrebbe essere più a rischio di sviluppare un decadimento cognitivo conclamato, e idealmente, chi dovrebbe essere indirizzato a un percorso di stimolazione cognitiva preventiva o ai trattamenti farmacologici.

Inoltre il valore aggiunto di questo strumento è l'elevata fruibilità essendo totalmente autosomministrabile e quindi accessibile anche a persone impossibilitate negli spostamenti.

Per di più, secondo una recente revisione, l'allenamento dual-task potrebbe migliorare significativamente le funzioni motorie e cognitive (Oliva et al., 2020).

Un moderato livello di evidenza suggerisce infatti che sia gli individui cognitivamente sani che quelli patologici (pazienti con MCI e AD) migliorano dopo interventi che sfruttano la memoria e l'attenzione, per cui in futuro si potrebbe pensare di introdurre nel paradigma di dual-task il concetto di *gaming*, rendendo il test un gioco da utilizzare quotidianamente.

Questo potrebbe permettere di ottenere un monitoraggio cognitivo nel tempo, cosa di fondamentale importanza sia per individuare i primi segnali di decadimento cognitivo, sia per individuare degli improvvisi e rapidi declini cognitivi durante il fisiologico andamento della patologia.

In ultimo, da non sottovalutare, l'importanza del follow-up che, oltre a permettere quanto detto fino ad ora, offre anche la possibilità di monitorare la risposta del paziente al trattamento farmacologico.

Bibliografia

Anderson, N. D., Craik, F. I. M., & Naveh-Benjamin, M. (1998). The attentional demands of encoding and retrieval in younger and older adults: Evidence from divided attention costs. *Psychology and Aging*, 13, 405-423.

Anderson, N., Ebert, P., Jennings, J., Grady, C., Cabeza, R., & Graham, S. (2008). Recollection- and Familiarity-Based Memory in Healthy Aging and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, 22, 177-87.

Ashford, J. W., Borson, S., O'Hara, R., Dash, P., Frank, L., Robert, P., ... & Fillit, H. (2007). Should older adults be screened for dementia? It is important to screen for evidence of dementia!. *Alzheimer's & Dementia*, 3(2), 75-80.

Baddeley A. (1992). Working memory. *Science (New York, N.Y.)*, 255(5044), 556–559.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. *The psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.

Baltes, P. B & Lindenberger U. (1988). On the range of cognitive plasticity in old age as a function of experience: 15 years of intervention research. *Behavior Therapy*, 12, 12-21.

Baltes, P. B., & Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: a new window to the study of cognitive aging? *Psychology and Aging*, 12, 12–21.

Banich, M. T. (2009). Executive function: The search for an integrated account. *Current Directions in Psychological Science*, 18(2), 89-94.

Baudouin, A., Clarys, D., Vanneste, S., & Isingrini, M. (2009). Executive functioning and processing speed in age-related differences in memory: Contribution of a coding task. *Brain and Cognition*, 71(3), 240-245.

Bauer, R. M., Iverson, G. L., Cernich, A. N., Binder, L. M., Ruff, R. M., & Naugle, R. I. (2012). Computerized neuropsychological assessment devices: joint position paper of the American Academy of Clinical Neuropsychology and the National Academy of Neuropsychology. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(3), 362-373.

Bennys, K., Rondouin, G., Benattar, E., Gabelle, A., & Touchon, J. (2011). Can event-related potential predict the progression of mild cognitive impairment?. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 28(6), 625-632.

Berardi, N. (2018). Invecchiamento: l'Europa e l'ageing society. *Istituto Europa*.

Beste C., & Ziemssen T. (2020). Why Cognitive-Cognitive Dual-Task Testing Assessment Should Be Implemented in Studies on Multiple Sclerosis and in Regular Clinical Practice. *Frontier of Neurology*, 11, 905.

Bootsma-van der Wiel, A., Gussekloo, J., de Craen, A. J. M., van Exel, E., Bloem, B. R., & Westendorp, R. G. J. (2003). Walking and talking as predictors of falls in the general population: the leiden 85-plus study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51, 1466–1471.

Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259.

Braver, T. S., & West, R. (2008). Working memory, executive control, and aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 311–372). New York, NY: Psychology Press.

Braver, T. S., Gray, J. R., & Burgess, G. C. (2007). Explaining the many varieties of working memory variation: Dual mechanisms of cognitive control. *Variation in working memory* (pp. 76-106). Oxford: Oxford University Press,

Cabeza, R., & Dennis, N. A. (2012). Frontal lobes and aging: deterioration and compensation. *Principles of Frontal Lobes Function* (2nd ed. pp. 628–652). New York, NY: Oxford University Press.

- Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., ... Kapur, S. (1997). Age related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *The Journal of Neuroscience*, 17, 391–400.
- Cabeza, R., Nyberg, L., & Park, D.C. (2004). *Cognitive neuroscience of aging: linking cognitive and cerebral aging*. New York, NY: Oxford University Press.
- Camicioli, R., Howieson, D., Lehman, S., & Kaye, J. (1997). Talking while walking: the effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 48, 955–958.
- Carretti, B., Mammarella, I.C., & Borella, E. (2012). Age differences in proactive interference in verbal and visuospatial working memory. *Journal of Cognitive Psychology*, 24, 243-255.
- Chen, N. C., Chang, C. C., Lin, K. N., Huang, C. W., Chang, W. N., Chang, Y. T., ... & Wang, P. N. (2013). Patterns of executive dysfunction in amnesic mild cognitive impairment. *International psychogeriatrics*, 25(7), 1181-1189.
- Chiaromonte, R., & Cioni, M. (2021). Critical spatiotemporal gait parameters for individuals with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Hong Kong Physiotherapy Journal*, 41, 1–14.
- Coppin, A. K., Shumway-Cook, A., Saczynski, J. S., Patel, K. V., Ble, A., Ferrucci, L., & Guralnik, J. M. (2006). Association of executive function and performance of dual-task physical tests among older adults: analyses from the InChianti study. *Age and ageing*, 35(6), 619–624.
- Crook, T. H., Feher, E. P., & Larrabee, G. J. (1992). Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. *International psychogeriatrics*, 4(2), 165-176.

- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18, 1201–1209.
- Denes, G. (2016). Plasticità cerebrale. Come cambia il cervello nel corso della vita. Roma, IT: Carocci Editore.
- De Beni R. & Borella E. (2015). *Psicologia dell'invecchiamento e della longevità* (2nd ed.). Bologna, BO: Il mulino.
- De Leeuw, J. R. (2015). jsPsych: A Java Script library for creating behavioral experiments in a Web browsers. *Behavior Research Methods*, 47(1), 1-12.
- Donaldson, W. (1996). The role of decision processes in remembering and knowing. *Memory & Cognition*, 24(4), 523–533.
- Eglit, G. M. L., Lynch, J. K., & McCaffrey, R. J. (2017). Not all performance validity tests are created equal: The role of recollection and familiarity in the Test of Memory Malingering and Word Memory Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39, 173–189.
- Eichenbaum H., Yonelinas A.P., & Ranganath C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 123-52.
- Fedorenko, E., Duncan, J., & Kanwisher, N. (2013). Broad domain generality in focal regions of frontal and parietal cortex. *Psychological and cognitive sciences*, 110, 16616 – 16621.
- Feenstra, H. E. M., Vermeulen, I. E., Murre, J. M. J., & Schaegen, S. B. (2018). Online-self administered cognitive testing using the Amsterdam Cognition Scan: Establishing psychometric properties and normative data. *Journal of Medical Internet Research*, 20 (5).

Fisk, J. E. & Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: Updating, inhibition, shifting, and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 874–890

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.

Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 86, 186–204.

Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., Defries, J. C., Corley, R. P., & Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology*, 137, 201–225.

Gabrieli, J. D., Poldrack, R. A., & Desmond, J. E. (1998). The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proceedings of the national Academy of Sciences*, 95(3), 906–913.

Garcia-Ptacek, S., Kåreholt, I., Cermakova, P., Rizzuto, D., Religa, D., & Eriksdotter, M. (2016). Causes of Death according to Death Certificates in Individuals with Dementia: A cohort from Swedish Dementia Registry. *Journal of American Geriatrics Society*, 64(11), 137 – 142.

Garon, N., Bryson, S. E., & Smith, I. M. (2008). Executive function in preschoolers: A review using an integrative framework. *Psychological Bulletin*, 134, 31–60.

Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., ... & Haxby, J. V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *Journal of Neuroscience*, 14(3), 1450-1462.

Guarino, A., Forte, G., Giovannoli, J., & Casagrande, M. (2019). Executive functions in the elderly with mild cognitive impairment: a systematic review on motor and cognitive inhibition, conflict control and cognitive flexibility. *Aging & Mental Health*, 24, 1028 - 1045.

Hall, C. L., Valentine, A. Z., Groom, M. J., Walker, G. M., Sayal, K., Daley, D., & Hollis, C. (2016). The clinical utility of the continuous performance test and objective measures of activity for diagnosing and monitoring ADHD in children: a systematic review. *European child & adolescent psychiatry*, 25(7), 677-699.

Hausdorff, J. M., Yogev, G., Springer, S., Simon, E. S., & Giladi, N. (2005). Walking is more like catching than tapping: Gait in the elderly as a complex cognitive task. *Experimental Brain Research*, 164, 541–548.

Hof, P. R., & Morrison, J. H. (2004). The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends in neurosciences*, 27(10), 607–613.

Howard, Z. L., Evans, N. J., Innes, R. J., Brown, S. D., & Eidels, A. (2020). How is multitasking different from increased difficulty? *Psychonomic Bulletin and Review*, 27, 937–951.

Huron, C., Danion, J.-M., Giacomoni, F., Grange, D., Robert, P., & Rizzo, L. (1995). Impairment of recognition memory with, but not without, conscious recollection in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 152(12), 1737–1742.

Hwang, A. B., Boes, S., Nyffeler, T., & Schuepfer, G. (2019). Validity of screening instruments for the detection of dementia and mild cognitive impairment in hospital inpatients. A systematic review of diagnostic accuracy studies. *PLOS ONE*, 14(7).

Jacoby, L. L., & Kelley, C. (1992). Unconscious influences of memory: Dissociations and automaticity. In *The neuropsychology of consciousness* (pp. 201-233). Academic Press.

Jack Jr, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9(1), 119-128.

Johnson, M. K., Hashtroudi, S., & Lindsay, D. S. (1993). Source monitoring. *Psychological bulletin*, 114(1), 3.

Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., ... & Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 23(2), 138-144.

Kirova, A., Bays, R.B., & Lagalwar, S. (2015). Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*.

Kuhlmann, B. G., & Undorf, M. (2018). Is all metamemory monitoring spared from aging? A dual-process examination. *Psychology Aging*, 33(8), 1152-1167.

Lange, K., Kühn, S., & Filevich, E. (2015). " Just Another Tool for Online Studies"(JATOS): An easy solution for setup and management of web servers supporting online studies. *PloS one*, 10(6).

Li, K. Z. H., Krampe, R. T., & Bondar, A. (2005). An ecological approach to studying aging and dual-task performance. *Cognitive Limitations in Aging and Psychopathology* (pp. 190–218). Cambridge, CB: Cambridge University Press

Lin, J. S., O'Connor, E., Rossom, R. C., Perdue, L. A., & Eckstrom, E. (2013). Screening for cognitive impairment in older adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of International Medicine*, 159, 601–612

Lindenberger, U., Marsiske, M., & Baltes, P. B. (2000). Memorizing while walking: increase in dual task costs from young adulthood to old age. *Psychology Aging*, 15, 417–436.

Logie, R. H., Cocchini, G., Della Sala, S., & Baddeley, A. D. (2004). Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18(3), 504.

Logie, R. H., Della Sala, S., MacPherson, S. E., & Cooper, J. (2007). Dual task demands on encoding and retrieval processes: Evidence from healthy adult ageing. *Cortex*, 43(1), 159-169.

Lundin-Olsson, L., Nyberg, L., & Gustafson, Y. (1997). Stops walking when talking as a predictor of falls in elderly people. *Lancet* 349:9617.

Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 300-308.

McCabe, D. P., Roediger, H. L., McDaniel, M. A., Balota, D. A., & Hambrick, D. Z. (2010). The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct. *Neuropsychology*, 24(2), 222–243.

McGaughy, J., & Sarter, M. (1995). Behavioral vigilance in rats: task validation and effects of age, amphetamine, and benzodiazepine receptor ligands. *Psychopharmacology*, 117, 340–357.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., ... & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.

Migo, E. M., Quamme, J. R., Holmes, S., Bendell, A., Norman, K. A., Mayes, A. R., & Montaldi, D. (2014). Individual differences in forced-choice recognition memory: partitioning contributions of recollection and familiarity. *Quarterly journal of experimental psychology*, 67(11), 2189–2206.

Mikhailova, E. S., Vladimirova, T. V., Iznak, A. F., Tsusulkovskaya, E. J., & Sushko, N. V. (1996). Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biological Psychiatry*, 40(8), 697–705.

Miller, E. K., Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *The Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.

Miyake, A., & Shah, P. (1999). Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control. Cambridge, CB: *Cambridge University Press*.

Miyake, A., Friedman, N., Emerson, M., Witzki, A., Howerter, A., & Wager T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex «frontal lobe» tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.

Montero-Odasso, M. M., Sarquis-Adamson, Y., Speechley, M., Borrie, M. J., Hachinski, V. C., Wells, J., ... & Muir-Hunter, S. (2017). Association of dual-task gait with incident dementia in mild cognitive impairment: results from the gait and brain study. *JAMA neurology*, 74(7), 857-865.

Nagel, I. E., Chicherio, C., Li, S. C., Von Oertzen, T., Sander, T., Villringer, A., ... & Lindenberger, U. (2008). Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Frontiers in human neuroscience*, 1.

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Cummings, J. L. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening

tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.

Naveh-Benjamin, M., Craik, F. I., Guez, J., & Kreuger, S. (2005). Divided attention in younger and older adults: effects of strategy and relatedness on memory performance and secondary task costs. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 31(3), 520.

Navon, D., & Miller, J. (1987). Role of outcome conflict in dual-task interference. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*, 13, 435-448

Nielsen, M. S., Simonsen, A. H., Siersma, V., Hasselbalch, S. G., & Hoegh, P. (2018). The diagnostic and prognostic value of a dual-tasking paradigm in a memory clinic. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61, 1189–1199.

Nijboer, M., Borst J., Van Rijn, H., & Taatgen, N. (2016). Contrasting single and multi-component working-memory systems in dual tasking. *Cognitive Psychology* 86, 1–26.

Nucci, M., Mapelli, D. & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical Experimental Research* 24, 218–226.

O'Reilly, R. C., Braver, T. S., & Cohen, J. D. (1999). A biologically based computational model of working memory. *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control* (pp. 375-411). Cambridge, CB: Cambridge University Press.

Oliva, H. N. P., Mansur Machado, F. S., Rodrigues, V. D., Leão, L. L., & Monteiro Júnior, R. S. (2020). The effect of dual-task training on cognition of people with different clinical conditions: an overview of systematic reviews. *IBRO Neuroscience Report*, 9, 24–31.

- Papagagno, C., & Bolognini, N. (2020). *Neuropsicologia delle demenze*. Bologna, BO: Il Mulino.
- Parsons, T. D., McMahan, T., & Kane, R. (2018). Practice parameters facilitating adoption of advanced technologies for enhancing neuropsychological assessment paradigms. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(1), 16-4.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173–196.
- Pashler, H. (1994). Dual-task interference in simple tasks: data and theory. *Psychological Bulletin*, 116(2), 220-44.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183-194.
- Pitarque, A., Satorres, E., Escudero, J., Algarabel, S., & Meléndez, J. C. (2020). Phonological false recognition, recollection, and familiarity in healthy aging and Alzheimer's disease. *Psicothema*, 32(3), 307–313.
- Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Knox, S., Sabbag, M. N., & Rubino, I. (2021). Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *Journal of Prevention of Alzheimers Disease*, 8, 371–386.
- Plummer, P., & Eskes, G. (2015). Measuring treatment effects on dual-task performance: a framework for research and clinical practice. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 225.
- Prince, M., Bryce, R. & Ferri, C. (2011). Alzheimer's Disease International World Alzheimer Report 2011. The benefits of early diagnosis and intervention. *Alzheimer's Disease International*.
- Rasmussen, J., & Langerman, H. (2019). Alzheimer's Disease - Why We Need Early Diagnosis. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, 9, 123–130.

Ray-Yau, W., Yuan-Li, W., Fang-Yu, C., Yuan-Hung, C., Chien-Liang, C., & Yea-Ru, Y. (2018). Effects of a multicomponent exercise on dual-task performance and executive function among older adults. *International Journal of Gerontology*, 12(2), 133-138.

Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. *The handbook of aging and cognition* (pp.1–90).

Raz, N. et al. (1997). General Brain Changes in aging healtht adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, 15, 1676-1689.

Redick, T.S., Shipstead, Z., Meier, M. E., Montroy, J. J., Hicks, K.L.; Unsworth, N., ... Engle, R.W. (2016). Cognitive Predictors of a Common Multitasking Ability: Contributions from Working Memory, Attention Control, and Fluid Intelligence. *Journal of Experimental Psychoogy: Geeral*, 145, 1473–1492.

Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 177–182.

Riello, M., Rusconi, E., & Treccani, B. (2021). The Role of Brief Global Cognitive Tests and Neuropsychological Expertise in the Detection and Differential Diagnosis of Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13.

Risacher, S. L., & Saykin, A. J. (2013). Neuroimaging and other biomarkers for Alzheimer's disease: the changing landscape of early detection. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 621-648.

Rosvold, H. E., Mirsky, A. F., Sarason, I., Bransome Jr, E. D., & Beck, L. H. (1956). A continuous performance test of brain damage. *Journal of consulting psychology*, 20(5), 343.

Ruthruff, E., & Pashler, H. (2001). Perceptual and Central Interference in Dual-Task Performance. *Temporal Constraints on Human Information Processing* (pp 100-123). New York, NY: Oxford University Press.

Rypma, B., Eldreth, D. A., & Rebbeschi, D. (2007). Age-related differences in activation-performance relations in delayed-response tasks: a multiple component analysis. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 43(1), 65–76.

Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7(3), 273.

Saccani, M. S., Contemori, G., Corolli, C., & Bonato M. (2022). Transforming a Concept in a Tool: Diagnostic and Prognostic Value of Tasks Depleting Cognitive Resources. *Frontiers in Psychology*, 27(12).

Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30, 507–514.

Schacherer, J., & Hazeltine, E. (2021). Crosstalk, not resource competition, as a source of dual-task costs: Evidence from manipulating stimulus-action effect conceptual compatibility. *Psychonomic Bulletin & Review*, 28, 1224–123.

Schaefer, S., & Schumacher, V. (2011). The interplay between cognitive and motor functioning in healthy older adults: findings from dual-task studies and suggestions for intervention. *Gerontology*, 57(3), 239-246.

Schoemaker, D., Gauthier, S. & Pruessner, J.C. (2014). Recollection and Familiarity in Aging Individuals with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Literature Review. *Neuropsychological Review* 24, 313–331.

Schoemaker, D., Masciet, C., Collins, D.L., Yu, E., Gauthier, S., & Pruessner, J.C. (2017). Recollection and familiarity in aging individuals: Gaining insight into relationships with medial temporal lobe structural integrity. *Hippocampus*, 27(6), 692-701.

Scharre, D. W. (2019). Preclinical, prodromal, and dementia stages of alzheimer's disease. *Practical Neurology*.

Slotnick, S. D. (2009). "Remember" source memory ROCs indicate recollection is a continuous process. *Memory*, 18(1), 27–39.

Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., ... Frisén, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 153(6), 1219–1227.

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. (2011). Towards defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292.

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448–460

Storandt, M., Grant, E. A., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2002). Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* 59, 1034–1041.

Strobach, T., Hendrich, E., Kübler, S., Müller, H., & Schubert, T. (2018). Processing order in dual-task situations: the "first-come, first-served" principle and the impact of task order instructions. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 80, 1785–1803.

Tombu, M., & Jolicoeur, P. (2003). A central capacity sharing model of dual-task performance. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 29(1), 3-18.

Tondelli, M., Wilcock, G. K., Nichelli, P., De Jager, C. A., Jenkinson, M., & Zamboni, G. (2012). Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 33(4), 825-e25.

Vallesi, A., Tronelli, V., Lomi, F., & Pezzetta, R. (2021). Age differences in sustained attention tasks: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin and Review* 28, 1755–1775.

Vaportzis, E., Georgiou-Karistianis, N., & Stout, J. C. (2013). Dual Task Performance in Normal Aging: A Comparison of Choice Reaction Time Tasks. *PLoS ONE*, 8(3).

Wang, R. Y., Wang, Y. L., Cheng, F. Y., Chao, Y. H., Chen, C. L., & Yang, Y. R. (2018). Effects of a multicomponent exercise on dual-task performance and executive function among older adults. *International Journal of Gerontology*, 12(2), 133-138.

West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin Journal*, 120-272.

Whittington, C. J., Podd, J., & Kan, M. M. (2000). Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology*, 14(2), 233–246.

Wolk, D. A., Mancuso, L., Kliot, D., Arnold, S. E. & Dickerson, B. C. (2013) Familiarity-based memory as an early cognitive marker of preclinical and prodromal AD. *Neuropsychologia*, 51, 1094-1102.

Wolk, D., Manning, K., Kliot, D., & Arnold, S. (2013). Recognition memory in amnesic-mild cognitive impairment: insights from event-related potentials. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5.

Zahn, T. P., Kruesi, M. J., & Rapoport, J. L. (1991). Reaction time indices of attention deficits in boys with disruptive behavior disorders. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19, 233–252.

Zahn, T. P., Rapoport, J. L., & Thompson, C. L. (1980). Autonomic and behavioral effects of dextroamphetamine and placebo in normal and hyperactive prepubertal boys. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 8, 145–160.