



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI PSICOLOGIA GENERALE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN NEUROSCIENZE E  
RIABILITAZIONE NEUROPSICOLOGICA

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

COMPONENTI DELLA MEMORIA PROSPETTICA NELLA  
MALATTIA DI PARKINSON: STUDIO DEGLI EFFETTI DI UN  
TRAINING DI REALTÀ VIRTUALE IMMERSIVA SULLE  
FUNZIONI ESECUTIVE

COMPONENTS OF PROSPECTIVE MEMORY IN PARKINSON'S DISEASE: A  
STUDY ON THE EFFECTS OF IMMERSIVE VIRTUAL REALITY ON  
EXECUTIVE FUNCTIONS

*Relatrice:* Prof.ssa Giorgia Cona

*Correlatrice:* Dott.ssa Eleonora Fiorenzato

*Laureanda:* Sara Mazzocchi

*Matricola:* 2020963

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

## INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	5
<b>INTRODUZIONE</b> .....	7
<b>1. INTRODUZIONE ALLA MALATTIA DI PARKINSON</b> .....	11
1.1. <i>Neuropatologia e sintomatologia</i> .....	11
1.2. <i>Deficit cognitivi nella malattia di Parkinson</i> .....	14
1.2.1. <i>Mild Cognitive Impairment (MCI) nella malattia di Parkinson</i> ...	15
<b>2. LA MEMORIA PROSPETTICA</b> .....	23
2.1. <i>Introduzione al costrutto di memoria prospettica</i> .....	23
2.2. <i>Componente prospettica e retrospettiva della memoria prospettica</i> .....	23
2.3. <i>La memoria prospettica in contesti di vita reale e in laboratorio</i> .....	29
2.3.1. <i>Dissociazione tra compiti in contesti naturali</i> <i>e in laboratorio negli anziani</i> .....	34
2.4. <i>La memoria prospettica nella malattia di Parkinson</i> .....	36
2.4.1. <i>Componente prospettica e retrospettiva della memoria</i> <i>prospettica in persone con PD-MCI</i> .....	37
2.4.2. <i>Interventi riabilitativi sulla memoria prospettica nella malattia</i> <i>di Parkinson</i> .....	41
<b>3. LO STUDIO</b> .....	43
3.1. <i>Introduzione</i> .....	43
3.2. <i>Ipotesi e obiettivi dello studio</i> .....	49
3.3. <i>Metodo</i> .....	51
3.3.1. <i>Partecipanti</i> .....	51

3.3.2. <i>Disegno sperimentale</i> .....	52
3.3.3. <i>Valutazione neuropsicologica</i> .....	53
3.3.4. <i>Memory for Intentions Screening Test (MIST)</i> .....	56
3.4. <i>Training: realtà virtuale (VR) e condizioni sperimentali</i> .....	59
3.4.1. <i>Training cognitivo</i> .....	60
3.4.2. <i>Placebo</i> .....	61
3.5. <i>Analisi dei dati</i> .....	63
<b>4. RISULTATI</b> .....	65
<b>5. DISCUSSIONE</b> .....	71
5.1. <i>Conclusione e prospettive future</i> .....	77
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	81



## ABSTRACT

L'obiettivo dello studio è di valutare l'efficacia di un training di realtà virtuale immersiva sulle funzioni attentivo-esecutive di *planning*, *shifting* e *updating*, indagando gli effetti sull'abilità di memoria prospettica nella popolazione anziana sana e in persone con malattia di Parkinson e declino cognitivo lieve. La memoria prospettica è l'abilità di ricordare di mettere in atto un'azione che si è intenzionati a compiere in un determinato momento futuro; le funzioni attentivo-esecutive di *planning*, *shifting* e *updating* sono particolarmente coinvolte in questa abilità. Deficit a carico della memoria prospettica sono stati riscontrati sia nella popolazione anziana sana che in pazienti con malattia di Parkinson; inoltre, tali deficit sembrano essere associati ad una ridotta autonomia funzionale e qualità di vita della persona. La presenza di declino cognitivo è uno dei principali deficit non motori nella malattia di Parkinson; ed in particolare, il declino cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment*; MCI) sembra essere uno stadio prodromico per il turning a demenza. I partecipanti del presente studio hanno partecipato ad un training cognitivo in un ambiente di realtà virtuale immersiva (*Virtual Reality*; VR) che era svolto autonomamente da remoto nella loro abitazione, tramite l'utilizzo di un visore di VR. L'utilizzo della VR consentiva ai partecipanti di sperimentare la sensazione di sentirsi dentro uno scenario che simulava il contesto di un supermercato in cui la persona poteva interagire con l'ambiente circostante a 360°. Questo rende il training ecologico, in quanto riflette verosimilmente contesti reali di vita quotidiana. La progressione negli esercizi era monitorata a distanza tramite l'utilizzo di una piattaforma di telemedicina.

Hanno partecipato al presente studio 49 partecipanti: di cui 27 anziani sani (HC) e 22 partecipanti con malattia di Parkinson ed MCI (PD-MCI). I partecipanti hanno svolto un training cognitivo intensivo con una frequenza di tre volte a settimana per quattro

settimane. Ogni sessione durava complessivamente 30 minuti ed era suddivisa in tre esercizi che allenavano rispettivamente le funzioni di *planning*, *shifting* e *updating*. Tutti i partecipanti sono stati assegnati in maniera casuale a due condizioni sperimentali: “Training cognitivo” (TR) e “Placebo” (PL). Nella condizione TR, gli esercizi erano volti a stimolare le funzioni esecutive ed attentive. Nella condizione PL gli esercizi erano meno stimolanti, in quanto le azioni da eseguire richiedevano un minor coinvolgimento di risorse attentivo-esecutive. L’abilità di memoria prospettica è stata valutata tramite la somministrazione del *Memory for Intentions Screening Test* (MIST) prima del training (T0) e dopo il training (T1), da cui è possibile ricavare tre diverse misure di memoria prospettica. La prima è il PMT (*Prospective Memory Total*), indice dell’abilità di memoria prospettica generale, la seconda è il RRT (*Retrospective Recognition Total*), indice della componente retrospettiva della memoria prospettica, e la terza variabile indagata è il MIST 24h, punteggio ottenuto da un compito dopo 24 ore che indagava l’abilità di memoria prospettica nei contesti reali di vita quotidiana.

Dai risultati è emerso che il training ha portato ad un miglioramento in tutte e tre le variabili indagate sia nei partecipanti con PD-MCI che negli HC. In particolare, tutti i partecipanti hanno ottenuto un PMT e un RRT maggiore dopo aver svolto il training sia nella condizione TR che nella condizione PL, mentre un miglioramento nel punteggio MIST 24h è stato osservato solo nella condizione sperimentale TR. Si conclude, pertanto, che il training ha portato ad un miglioramento dell’abilità di memoria prospettica sia nella popolazione con PD-MCI che nella popolazione anziana sana, con un effetto specifico del training cognitivo sul compito a 24h. I risultati ottenuti verranno discussi in relazione agli effetti positivi della stimolazione delle funzioni di *planning*, *shifting* e *updating* e ai potenziali effetti ottenuti dall’utilizzo della VR e della telemedicina.

## INTRODUZIONE

Nel presente studio viene valutata l'efficacia di un training di realtà virtuale immersiva sulle funzioni esecutive, indagando gli effetti sull'abilità di memoria prospettica nella popolazione anziana sana e in persone con malattia di Parkinson e declino cognitivo lieve. La memoria prospettica è l'abilità di ricordare di mettere in atto un'azione che si è intenzionati a compiere in un determinato momento futuro (Brandimonte et al., 1996; Einstein et al., 1990). Tale abilità ha un ruolo molto importante nella vita di tutti i giorni, in quanto ci permette di gestire il nostro tempo in maniera organizzata e strutturata e di essere autonomi nello svolgimento delle attività di vita quotidiana (Walter et al., 2014). Buone abilità di memoria prospettica rappresentano un importante prerequisito per il mantenimento di uno stile di vita indipendente, che va dalla cura personale allo svolgimento di attività strumentali più complesse. La presenza di deficit a carico della memoria prospettica è stata riscontrata nella popolazione anziana sana e associata all'alterazione di aree cerebrali prefrontali sensibili all'invecchiamento. Deficit di memoria prospettica sono stati osservati anche nelle persone con malattia di Parkinson, (Costa et al., 2015). La condizione di MCI si caratterizza per un declino nel funzionamento cognitivo maggiore di quello che ci si aspetterebbe in un caso di normale invecchiamento cognitivo, ma non sufficiente da soddisfare i criteri per porre diagnosi di demenza. Le persone con malattia di Parkinson hanno il doppio della probabilità di sviluppare MCI rispetto alla popolazione sana e la prevalenza di MCI nella popolazione con malattia di Parkinson si aggira attorno al 20 – 25 % (Svenningsson et al., 2012).

Portare a termine compiti di memoria prospettica nella vita di tutti i giorni richiede l'integrazione di diversi processi di natura esecutiva e attentiva. Funzioni attentivo-esecutive di *planning*, *shifting* e *updating* risultano essere particolarmente coinvolte

nell'abilità di memoria prospettica. La funzione di *planning* riguarda la capacità di pianificare in maniera strategica le proprie azioni al fine di raggiungere un obiettivo. La funzione di *shifting* corrisponde, invece, alla capacità di alternare l'attenzione tra diversi compiti, operazioni o stati mentali, esercitando quindi una funzione di controllo attentivo (Monsell, 1996). Infine, la funzione di *updating* riguarda la capacità di mantenere e aggiornare in memoria le informazioni utili per portare a termine un compito, per il tempo necessario al suo svolgimento (Morris & Jones, 1990). Tale funzione è strettamente connessa al concetto di memoria di lavoro (Jonides & Smith, 1997), in quanto le informazioni che non sono più rilevanti per il compito vengono sostituite con nuove informazioni più utili. Il training si compone di tre diversi esercizi che hanno l'obiettivo di stimolare rispettivamente queste tre funzioni. Gli esercizi sono svolti attraverso l'utilizzo di un visore di realtà virtuale immersiva (*Virtual Reality*; VR), grazie al quale i partecipanti svolgono il training autonomamente da remoto. La progressione nel training viene monitorata dagli sperimentatori a distanza mediante una piattaforma di telemedicina. Lo studio dell'utilizzo della VR applicata alla riabilitazione ha dato risultati promettenti sia nell'invecchiamento sano che in diverse sindromi neurologiche rispetto ai training tradizionali (Tierl et al., 2018) e diverse ricerche hanno evidenziato i vantaggi dell'uso della telemedicina in ambito riabilitativo. L'utilizzo della VR garantisce una maggiore ecologicità del training, con l'obiettivo di favorire la generalizzazione di eventuali risultati ottenuti alla vita quotidiana dei partecipanti allo studio.

Nel primo capitolo verrà approfondito che cosa si intende per malattia di Parkinson, descrivendo gli aspetti neuropatologici e sintomatologici di questa malattia. Particolare importanza verrà posta nella descrizione dei deficit cognitivi riscontrati nelle persone con malattia di Parkinson, spesso considerati secondari ai sintomi motori, ma



estremamente frequenti e impattanti sulla qualità di vita di queste persone. Verrà approfondito, infine, il concetto di MCI nel contesto della malattia di Parkinson e quali sono i deficit cognitivi più frequentemente osservabili in questa popolazione. Nel secondo capitolo verrà spiegato approfonditamente che cosa si intende quando si parla di memoria prospettica, spiegando l'importanza di questa funzione nella vita quotidiana nelle sue diverse fasi e componenti. Verranno descritti, inoltre, i processi cognitivi coinvolti nell'abilità di memoria prospettica e la natura dei deficit riscontrati nella popolazione anziana sana. Sarà approfondita, infine, l'abilità di memoria prospettica nel contesto della malattia di Parkinson, spiegando per quale motivo lo studio di questo costrutto nella popolazione di persone con malattia di Parkinson e MCI è oggetto di interesse da parte di molti autori. Nei capitoli successivi verrà descritto dettagliatamente lo studio, delineando gli obiettivi, le ipotesi alla base e il training nelle sue diverse condizioni sperimentali. Si concluderà con la discussione dei risultati ottenuti.



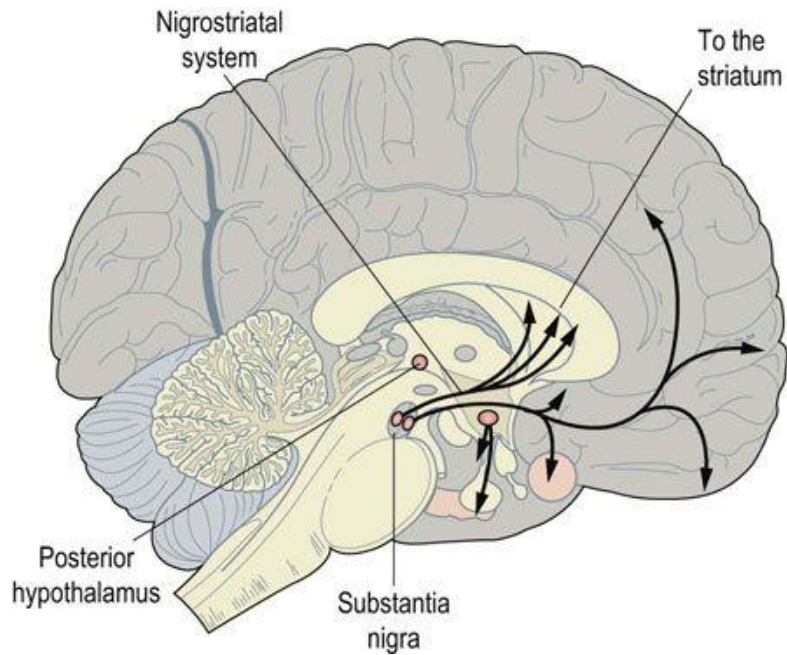
## CAPITOLO 1

### INTRODUZIONE ALLA MALATTIA DI PARKINSON

#### *1.1. Neuropatologia e sintomatologia*

Nel 1817 il medico inglese James Parkinson pubblicò “*An Essay on the Shaking Palsy*”, saggio nel quale descrisse nel dettaglio le caratteristiche cliniche di una nuova malattia caratterizzata da un esordio insidioso e un decorso invalidante e progressivo che chiamò: “*Paralysis Agitans*”. Egli descrisse questa malattia come un disturbo nervoso caratterizzato da tremore degli arti a riposo, una minore potenza muscolare e una postura china associata ad un’andatura propulsiva e festinazione (ovverosia, tendenza ad aumentare progressivamente la velocità del passo). A partire da questa prima descrizione numerosi studi si sono susseguiti nel corso degli anni per indagare quella che oggi è conosciuta come “Malattia di Parkinson”, la quale rappresenta attualmente la seconda malattia neurodegenerativa più frequente al mondo dopo la malattia di Alzheimer. Nello specifico ne è affetta lo 0,3% della popolazione generale e circa l’1-2% della popolazione che ha superato l’età di 60 anni (Olanow et al., 2009). Tuttavia, nonostante oggi si abbia una conoscenza molto più approfondita della malattia di Parkinson rispetto a quanto non fosse nel XIX secolo, le caratteristiche descritte per la prima volta da James Parkinson rimangono manifestazioni cliniche cruciali per l’identificazione a livello diagnostico di questa malattia. Uno dei criteri fondamentali per effettuare diagnosi di malattia di Parkinson è, infatti, la presenza di parkinsonismo, una sindrome clinica caratterizzata dalla presenza di bradicinesia, ovvero la difficoltà nell’iniziare un’azione e l’esecuzione di movimenti ridotti in ampiezza e velocità, la quale deve essere associata ad almeno uno dei seguenti sintomi: tremore a riposo, che interessa più frequentemente le mani e le braccia, e rigidità, ovvero resistenza al movimento che può essere associata a sensazioni

dolorose. È importante, inoltre, che queste manifestazioni motorie non siano riconducibili ad altre malattie extrapiramidali o a fattori confondenti di diverso tipo (Postuma et al., 2015). Altri sintomi motori che frequentemente caratterizzano il quadro clinico della malattia di Parkinson sono l'instabilità posturale, la quale rappresenta uno dei sintomi maggiormente debilitanti in quanto associata ad alto rischio di cadute, ma anche la presenza di andatura anormale a piccoli passi con ridotta oscillazione degli arti. A livello neuropatologico la malattia di Parkinson si caratterizza per la perdita di cellule nervose in diverse aree cerebrali, ma particolarmente nella pars compacta, ovvero la parte della substantia nigra associata alla produzione di dopamina, con successiva depigmentazione di quell'area. La morte neuronale sarebbe causata dalla presenza di corpi di Lewy, ovvero l'aggregazione patologica di una proteina chiamata alfa-sinucleina sottoforma di inclusioni filamentose, le quali si accumulano a livello intracellulare alterando le principali funzioni cellulari, tra cui quella mitocondriale e sinaptica, danneggiando le membrane biologiche e il citoscheletro e causando la morte neuronale. È stato stimato che al momento della diagnosi circa il 60% dei neuroni dopaminergici sia già stato perso (Balestrino et al., 2020).



**Figura 1.1.1.** *Circuito dopaminergico alterato nella malattia di Parkinson.*

La dopamina è un neurotrasmettitore che ha un ruolo centrale nella regolazione e nel controllo del movimento e la presenza di corpi di Levy a livello del mesencefalo e della substantia nigra porta ad un'alterazione della via nigrostriatale, ovvero una delle principali vie dopaminergiche del cervello che collega la substantia nigra pars compacta nel mesencefalo con lo striato dorsale, struttura che si compone di due nuclei della base: nucleo caudato e putamen (vedi Figura 1.1.1.). Lo striato ha un ruolo centrale nella pianificazione e nella modulazione dei movimenti e la deplezione di dopamina in questa struttura porta al manifestarsi dei sintomi motori. Spesso la degenerazione nigrostriatale risulta essere asimmetrica e i sintomi tendono a presentarsi inizialmente solo in un lato del corpo. L'asimmetria, generalmente, si mantiene anche in stadi più avanzati e si riflette in una maggiore gravità dei sintomi nella parte del corpo in cui sono esorditi (Cubo et al., 2010). Sebbene la malattia di Parkinson si caratterizzi per la presenza di sintomi motori, si è scoperto più recentemente la presenza di una serie variegata di sintomi non motori, i

quali possono essere presenti in una fase prodromica che precede la diagnosi e il parkinsonismo. Nello specifico si è visto come alcuni sintomi non motori possano manifestarsi anche vent'anni prima della diagnosi di malattia di Parkinson e successivamente peggiorare con la progressione della malattia (Jellinger, 2015). Alcuni dei principali sintomi non motori che sono stati indagati sono: alterazione del senso dell'olfatto, disturbi psichiatrici (prevalentemente disturbi d'ansia e depressivi), disturbi del sonno, faticabilità, disfunzioni gastrointestinali e problemi a livello cardiocircolatorio, respiratorio e urinario. Questi sintomi sono molto frequenti nei pazienti con malattia di Parkinson, nello specifico alcuni studi hanno riscontrato che la presenza di almeno un sintomo non motorio viene riportata dal 100% dei pazienti (Krishnan et al., 2011; Campos et al., 2013). Tuttavia, i sintomi non motori che maggiormente impattano sulla qualità di vita dei pazienti e sul burden assistenziale dei caregivers sono i sintomi cognitivi. La deplezione di dopamina a livello dello striato è strettamente connessa alla presenza di deficit cognitivi in uno stadio precoce della malattia di Parkinson (Chung et al., 2018), in quanto neurotrasmettitore coinvolto in una varietà di processi cognitivi e motivazionali.

### *1.2. Deficit cognitivi nella malattia di Parkinson*

I deficit cognitivi rappresentano i sintomi non motori più comuni e rilevanti nella malattia di Parkinson, tuttavia, solo negli ultimi anni lo studio di questi aspetti si è intensificato. La maggiore attenzione posta verso questi aspetti è motivata da numerosi studi che hanno indagato come la presenza di declino cognitivo influisca notevolmente sul funzionamento e sulla qualità di vita del paziente (Lawson et al., 2014), con importanti ricadute sul burden assistenziale dei caregivers e un aumento dei costi sanitari. La presenza di deficit cognitivi, inoltre, ha forti implicazioni sulla prognosi della malattia (Bosboom et al., 2004), aumentando il rischio di ricovero in casa di cura. La possibilità di un ricovero può

presentarsi principalmente quando il declino cognitivo progredisce verso uno stato di demenza, in quanto, in questi casi, il funzionamento del paziente è caratterizzato dalla perdita dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana. Tuttavia, la diagnosi di malattia di Parkinson non evolve sempre verso la demenza. Attualmente la prevalenza di demenza nella malattia di Parkinson si aggira attorno al 30% dei casi e alcuni principali fattori di rischio sono: età avanzata, bassa scolarità, presenza di depressione, allucinazioni e declino cognitivo lieve (MCI). Il profilo cognitivo è molto eterogeneo e solitamente caratterizzato da deficit esecutivi e attentivi, deficit visuo-spaziali e deficit nel dominio della memoria. I deficit cognitivi sono spesso accompagnati da sintomatologia comportamentale negativa, come apatia, abulia e inibizione, oppure sintomi positivi come deliri e allucinazioni. A livello neuropatologico sono presenti alterazioni sia sottocorticali che corticali. In particolare, vi è un deficit dopaminergico nelle aree mesencefaliche e nelle strutture dello striato, accompagnato da un deficit colinergico nelle aree più corticali. La presenza di corpi di Lewy si osserva non solo in aree mesencefaliche, ma anche nelle strutture limbiche e corticali, ed è spesso in combinazione con segni neuropatologici tipici della malattia di Alzheimer quali placche di beta amiloide e ammassi neurofibrillari della proteina Tau (Irwin et al., 2013). È stata riscontrata inoltre la presenza di microlesioni vascolari presenti a livello sottocorticale (Halliday et al., 2014).

### *1.2.1. Mild Cognitive Impairment (MCI) nella malattia di Parkinson*

Sebbene la presenza di deficit cognitivi sia molto frequente nella malattia di Parkinson, non tutti i casi evolvono in demenza. È infatti possibile che il paziente presenti un declino cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment*; MCI) che rimane stabile nel tempo. La

condizione di MCI si caratterizzata per un declino nel funzionamento cognitivo maggiore di quello che ci si aspetterebbe in un caso di normale invecchiamento cognitivo, ma non sufficiente da soddisfare i criteri per porre diagnosi di demenza. Il maggiore declino cognitivo può interessare uno o più domini cognitivi, ma non è tale da determinare una compromissione del funzionamento della persona nella vita quotidiana, a differenza di quanto accade in presenza di demenza. Le persone con malattia di Parkinson hanno il doppio della probabilità di sviluppare MCI rispetto alla popolazione sana e la prevalenza di MCI nella popolazione con malattia di Parkinson si aggira attorno al 20 – 25 % (Svenningsson et al., 2012). Il profilo neuropsicologico di pazienti con malattia di Parkinson con MCI (PD-MCI) è eterogeneo, ma ciò che lo differenzia primariamente dal profilo cognitivo tipico di pazienti con malattia di Alzheimer con MCI è la maggiore frequenza di deficit nelle funzioni esecutive e attentive, rispetto a deficit nel dominio della memoria. Questo suggerisce una maggiore alterazione in aree cerebrali più frontali che posteriori. Le ricerche sul profilo neuropsicologico dei pazienti con PD-MCI si sono primariamente concentrate, infatti, sull'individuazione di precoci alterazioni nel dominio delle funzioni esecutive, in particolare sono stati riscontrati deficit in funzioni quali inibizione, *planning*, *shifting* e *updating*, ovvero un profilo neuropsicologico assimilabile ad una “sindrome disesecutiva frontostriatale”. Tali difficoltà si riflettono in prestazioni deficitarie in diversi test neuropsicologici, tra i quali troviamo il Wisconsin Card Sorting Test, il Tower of London Test, lo Stroop Test e compiti di Task Switching e Attentional set-shifting, i quali coinvolgono molte funzioni cognitive tra cui: *shifting*, *planning*, *updating*, inibizione, formazione di concetti, *shifting* e utilizzo di feedback per modulare il proprio comportamento (Kehagia et al., 2010). Kalbe e collaboratori (2016) definiscono alcuni test neuropsicologici estremamente sensibili nel discriminare



alterazioni cognitive specifiche in pazienti con PD-MCI. Nello specifico due test molto sensibili a deficit nel funzionamento esecutivo sono il Modified Card Sorting Test (MCST), il quale consente di valutare soprattutto la *shifting*, ma anche il digit span backward, sensibile principalmente a deficit di memoria di lavoro. Questi deficit sono stati inizialmente associati ad alterazioni dopaminergiche nel circuito fronto – striatale, un circuito che collega il nucleo caudato e il putamen ad aree laterali della corteccia prefrontale. Il ruolo centrale della carenza di dopamina nel determinare deficit a livello esecutivo è stato indagato tramite studi che hanno mostrato un miglioramento in questo dominio a seguito dell'assunzione di levodopa, farmaco che stimola la produzione di dopamina utilizzato principalmente per ridurre in maniera transitoria i sintomi motori della malattia di Parkinson. Alcuni benefici selettivi sono stati riscontrati in compiti quali il Wisconsin Card Sorting Test, il Tower of London Test, compiti di Task Switching, Digit span e compiti di memoria di lavoro spaziale. Tuttavia, negli ultimi anni, è stato osservato che la dopamina non è l'unico neurotrasmettitore coinvolto nel determinare deficit cognitivi nella malattia di Parkinson (Brandão et al., 2020). In particolare, non vi sono prove scientifiche che correlano la deplezione di dopamina ad alterazioni associate ad aree cerebrali più posteriori, come deficit nelle abilità visuo-spaziali e nel dominio della memoria. L'estensione dei corpi di Lewy in aree diverse dalla substantia nigra porta all'alterazione di altri nuclei profondi presenti nel tronco encefalico, nel mesencefalo e nella parte basale del proencefalo. Alterazioni in queste aree coinvolgono circuiti neurotrasmettitoriali diversi da quello dopaminergico. Il nucleo basale di Meynert, ad esempio, coinvolge il circuito colinergico e carenze di acetilcolina sono state associate a deficit nelle abilità visuo-spaziali, visuo-percettive, nell'attenzione selettiva e in compiti di fluency verbale semantica. Una carenza di serotonina, invece, associata alla

degenerazione dei nuclei del rafe, correla con la presenza di disturbi dell'umore e allucinazioni visive, mentre alterazioni nel circuito noradrenergico, associate a disfunzioni nel locus coeruleus, sembrano avere un ruolo in deficit di attenzione sostenuta, *shifting* e inibizione di risposte automatiche. Questi diversi neurotrasmettitori non lavorano isolatamente, ma in combinazione tra di loro, pertanto, si può dire che i deficit cognitivi nella malattia di Parkinson sono riconducibili ad uno squilibrio nel sistema neurotrasmettitoriale più che a carenze a livello di singoli neurotrasmettitori. La complessità del quadro neuropatologico si riflette in una importante variabilità fenotipica interindividuale. In letteratura si differenziano, infatti, diversi sottotipi di PD-MCI sulla base dei domini cognitivi compromessi (Kalbe et al., 2016). Si parla di *non-amnesic* PD-MCI quando il declino cognitivo interessa funzioni cognitive diverse dalla memoria, quali funzioni esecutive, attentive, linguistiche o visuo-spaziali, si parla invece di *amnesic* PD-MCI quando l'alterazione cognitiva coinvolge il dominio della memoria. La maggioranza degli studi supportano la prevalenza di *non-amnesic* MCI nella popolazione con malattia di Parkinson (Aarsland et al., 2010; Poletti et al., 2012; Goldman et al., 2012), anche se alcuni autori mostrano la predominanza di *amnesic*-MCI (Sollinger et al., 2010). Risulta esserci minore chiarezza, però, nel definire quale tra altri due sottotipi di PD-MCI sia il più frequente, sto parlano della distinzione *single-domain* PD-MCI e *multiple-domain* PD-MCI. Si parla di *single-domain* PD-MCI quando il declino cognitivo interessa un'unica funzione cognitiva, che può essere la memoria (*single-domain amnesic* PD-MCI) o una funzione diversa da essa (*single-domain non-amnesic* PD-MCI). Ci si riferisce invece a *multiple-domain* PD-MCI quando si è in presenza di un'alterazione in diversi domini cognitivi, tra i quali può essere o meno incluso il dominio della memoria (*multiple-domain* PD-MCI +/- *amnesic*). Relativamente a questa distinzione gli studi non

convergono nettamente rispetto alla prevalenza di uno o dell'altro sottotipo. Nello specifico Yu e collaboratori (2012) sostengono la maggiore frequenza di *single-domain* PD-MCI, mentre Cholerton e collaboratori (2014) supportano la predominanza di *multiple-domain* PD-MCI. La presenza di MCI nella malattia di Parkinson può rappresentare uno stato transitorio di passaggio da una condizione di normale funzionamento cognitivo a uno stato di demenza, tuttavia, nonostante rappresenti un importante fattore di rischio, è una condizione che può rimanere stabile nel tempo. Un'interessante ipotesi proposta da Kehagia e collaboratori nel 2013 distingue due principali fenotipi di pazienti con PD-MCI sulla base di diversi deficit cognitivi e di diverse alterazioni neuropatologiche sottostanti. Stiamo parlando della “*Dual Syndrome Hypothesis*”, la quale è stata teorizzata a partire dal tentativo di comprendere quale fenotipo di paziente con PD-MCI ha maggiore probabilità di evolvere verso uno stato di demenza. Nello specifico questa ipotesi differenzia due diverse sindromi: la prima è sottesa da un'alterazione fronto-striatale modulata dal circuito dopaminergico, che si caratterizza a livello motorio per una predominanza di tremore e a livello cognitivo per deficit nelle funzioni di *planning, updating* e in altre funzioni esecutive. La seconda sindrome, invece, è sottesa da un'alterazione in aree corticali più posteriori, soprattutto temporali, ed è modulata dal circuito colinergico. Essa si caratterizza a livello motorio per la predominanza di bradicinesia e andatura anormale, e si distingue a livello cognitivo per la presenza di precoci deficit visuo-spaziali e deficit di fluenza semantica. È questo secondo fenotipo che viene associato maggiormente ad un rapido declino verso una condizione di demenza. Questo sottolinea l'importanza di considerare la malattia di Parkinson una sindrome complessa che non può essere ricondotta puramente ad alterazioni del circuito dopaminergico.

In conclusione, quello che emerge quando si parla di persone con PD-MCI, è un quadro complesso e variegato che rende necessaria un'attenta valutazione neuropsicologica al fine di descrivere il profilo cognitivo peculiare di ogni paziente. Le prove sperimentali invitano a porre particolare attenzione all'*assessment* delle funzioni esecutive e attentive, includendo però anche la valutazione di abilità visuo-spaziali, abilità prassiche, mnestiche e linguistiche che possono essere alterate anche nelle fasi iniziali di declino cognitivo. Nell'indagare questi diversi aspetti è fondamentale tenere a mente il fine ultimo della valutazione neuropsicologica, ovvero la qualità di vita del paziente. La presenza di prestazioni deficitarie a singoli test neuropsicologici va sempre astratta e ricondotta a potenziali difficoltà nella vita di tutti i giorni e, sebbene la condizione di PD-MCI si differenzi dalla demenza per il mantenimento dell'autonomia nella vita quotidiana, alcuni autori hanno riscontrato la presenza di compromissioni in alcune attività strumentali quali la gestione autonoma dell'assunzione dei farmaci, la capacità di gestire le proprie finanze e la preparazione del cibo (Manning et al., 2012; Pirogovsky et al., 2014). Le funzioni esecutive sono le funzioni cognitive che sono state maggiormente indagate in relazione al mantenimento dell'autonomia e sembrano essere fortemente predittive della futura indipendenza funzionale nell'invecchiamento normale (Overdorp et al., 2016). Esse sono state indagate, inoltre, in associazione ad un costrutto che negli ultimi anni ha suscitato particolare attenzione, soprattutto per lo stretto legame che sembra avere con il mantenimento dell'autonomia funzionale nell'invecchiamento sano e patologico, ovvero la memoria prospettica. La memoria prospettica è l'abilità di ricordarsi di mettere in atto un'azione che si è intenzionati a compiere in un determinato momento futuro (Brandimonte et al., 1996; Einstein et al., 1990). Costa e collaboratori (2015) hanno indagato questa abilità nella malattia di Parkinson, concludendo la presenza di deficit a

carico della memoria prospettica specificatamente in persone con PD-MCI. La memoria prospettica ha un ruolo determinante nel compiere con successo alcune attività della vita quotidiana, come gestire gli appuntamenti, gestire le proprie finanze o ricordarsi di assumere correttamente eventuali terapie farmacologiche prescritte. Difficoltà di questo tipo possono avere ricadute importanti sulla qualità di vita di una persona che vede limitata la propria autonomia nella vita di tutti i giorni. Per questo motivo assume un'importanza centrale sviluppare interventi riabilitativi che consentano di agire precocemente su questi deficit. L'obiettivo del presente studio è indagare l'efficacia di un training cognitivo di VR sulle funzioni esecutive nella popolazione di persone con PD-MCI. L'ipotesi alla base dello studio è che stimolando funzioni esecutive quali *planning*, *shifting* e *updating* si possa attendere un effetto positivo sulla memoria prospettica, indagata tramite il *Memory for Intentions Screening Test* (MIST). Tale effetto positivo è ipotizzabile in quanto lo svolgimento di un compito di memoria prospettica sottende l'integrazione di processi di memoria episodica e funzioni esecutive che consentono di pianificare e formulare un'intenzione, mantenere il contenuto dell'intenzione in memoria mentre si è impegnati in altre attività, riconoscere il momento appropriato in cui attuare l'intenzione e recuperarla dalla memoria per eseguirla. Queste diverse fasi verranno approfondite nel capitolo successivo in modo che si possa comprendere meglio il ruolo delle funzioni esecutive nella memoria prospettica. Nel secondo capitolo sarà descritto in maniera approfondita che cosa si intende per memoria prospettica e quali sono le sue diverse componenti. Verrà infine approfondita l'abilità di memoria prospettica nel contesto della malattia di Parkinson, spiegando per quale motivo lo studio di questo costrutto nella popolazione di persone con PD-MCI è oggetto di interesse da parte di molti autori.



## **CAPITOLO 2**

### **LA MEMORIA PROSPETTICA**

#### *2.1. Introduzione al costrutto di memoria prospettica*

La memoria prospettica (*prospective memory*; PM) è l'abilità che consente di ricordare di portare a termine un'intenzione che non può essere realizzata nel momento stesso in cui viene formulata, ma deve essere rimandata ad un momento futuro (Meacham et al., 1977). La PM ha un ruolo molto importante nella vita di tutti i giorni, in quanto ci permette di gestire il nostro tempo in maniera organizzata e strutturata e di essere autonomi nello svolgimento delle attività di vita quotidiana (Walter et al., 2014). Buone abilità di PM rappresentano un importante prerequisito per il mantenimento di uno stile di vita indipendente, che va dalla cura personale allo svolgimento di attività strumentali più complesse. Ricordarsi di presenziare ad un appuntamento, ricordarsi di comprare uno specifico prodotto al supermercato o ricordarsi di assumere adeguatamente eventuali terapie farmacologiche prescritte sono solo alcuni esempi di attività quotidiane in cui questa abilità è strettamente coinvolta. Uno studio di Morell e collaboratori del 1997 rivela che un terzo degli anziani assume regolarmente tre o più terapie farmacologiche e buone abilità di PM consentono di ricordarsi di assumere il giusto farmaco nel corretto momento della giornata, con importanti implicazioni sull'aderenza al trattamento. Deficit di PM sono stati indagati sia nell'invecchiamento sano che in condizioni patologiche di diverso tipo, tra cui la malattia di Parkinson.

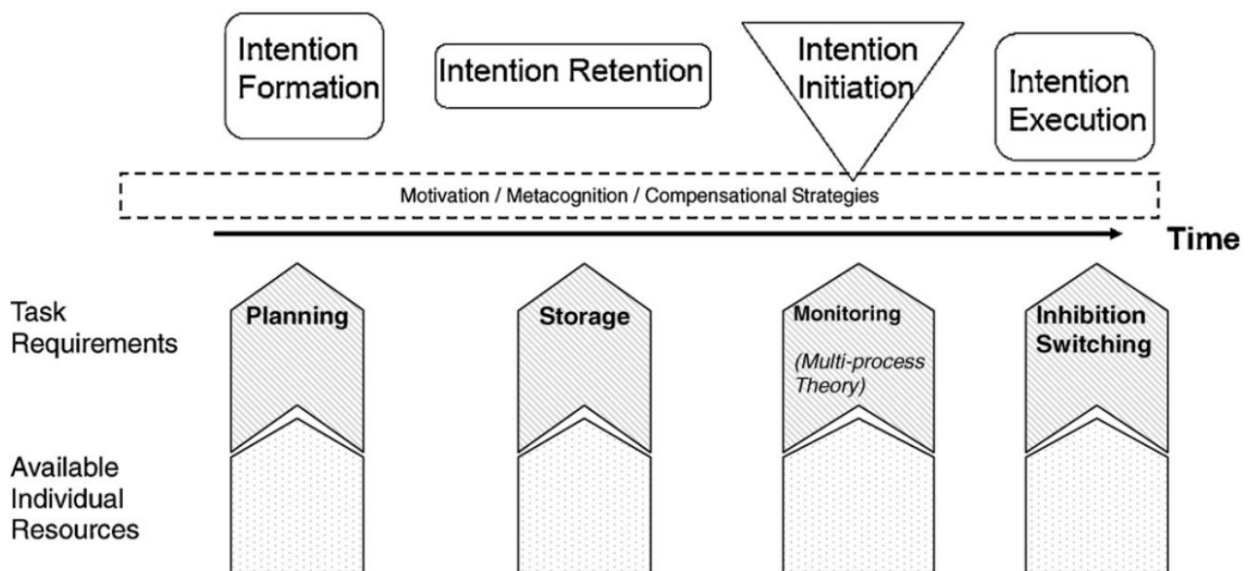
#### *2.2. Componente prospettica e retrospettiva della memoria prospettica*

La PM è un costrutto complesso e nel corso degli anni si è cercato di comprendere quali siano i meccanismi cognitivi alla base di questa abilità tanto fondamentale nella vita di

tutti i giorni. I primi studi si sono focalizzati sulla relazione tra PM e memoria retrospettiva, ovvero l'immagazzinamento e il recupero di informazioni passate contenute a livello di memoria a lungo termine. Hitch e Ferguson (1991) hanno studiato la relazione tra questi due costrutti in alcuni membri di un club di appassionati di filmografia, trovando una piccola ma significativa correlazione tra la capacità di ricordare i film visti nella stagione passata e il ricordare i film in programmazione nella stagione successiva. L'ipotesi generale alla base è che la prestazione in compiti di PM possa essere spiegata dagli stessi processi cognitivi sottostanti lo svolgimento dei più conosciuti compiti di memoria retrospettiva, come il recupero differito di una lista di parole o di un racconto. Tuttavia, numerosi autori hanno riportato solamente relazioni deboli tra performance in compiti di memoria retrospettiva e PM (Clockburn, 1995; Einstein et al., 1992; Einstein et al., 1990), suggerendo il coinvolgimento di altri processi cognitivi sottostanti il ricordo e la messa in atto di intenzioni future. Provando a pensare che cosa implica il dover ricordare di fare qualcosa nel futuro ci si rende conto che questa è un'abilità che non può essere ridotta solamente al mantenere in memoria il contenuto dell'intenzione. L'intenzione deve essere innanzitutto pianificata prima di essere mantenuta in memoria, per poi essere recuperata mentre si è coinvolti in altre attività della vita quotidiana. Questo implica il monitoraggio dell'ambiente circostante e l'inibizione dell'attività in corso per eseguire l'intenzione nell'esatto momento in cui deve essere messa in atto. Kliegel e collaboratori (2002) formalizzano questi diversi aspetti definendo la PM una funzione che si struttura in quattro differenti fasi: formazione dell'intenzione, mantenimento dell'intenzione, inizio dell'intenzione ed esecuzione dell'intenzione. Queste fasi sono sequenziali e sono sottese da processi cognitivi differenti (vedi Figura 2.2.1.). In particolare, la prima fase corrisponde alla formazione dell'intenzione, che viene associata



primariamente ad abilità di pianificazione. La seconda fase, invece, riguarda il mantenimento dell'intenzione, ovvero la ritenzione in memoria dell'intenzione nell'intervallo di tempo che intercorre tra la sua formazione e il momento in cui bisogna eseguirla. Questa seconda fase è sostenuta da abilità di memoria retrospettiva. Pertanto, si può dire che il mantenimento dell'intenzione rifletta la componente di memoria retrospettiva della PM. La terza fase corrisponde all'inizio dell'intenzione, ovvero l'attivazione dell'intenzione nel momento adeguato. Essa è sottesa da processi di monitoraggio, *shifting* e inibizione, in quanto è necessario monitorare l'ambiente per cogliere l'indizio in corrispondenza del quale mettere in atto l'azione, inibendo l'attività che si sta svolgendo e spostando l'attenzione dall'attività in corso all'intenzione che deve essere eseguita. L'ultima fase corrisponde, invece, all'esecuzione dell'intenzione, ovvero il portare effettivamente a termine l'intenzione.



**Figura 2.2.1.** Fasi della memoria prospettica (Modificato da Kliegel et al., 2011).

Quest'ultima fase coinvolge primariamente processi di inibizione e *shifting*, in quanto è necessario inibire l'attività in corso e alternare l'attenzione tra l'attuazione dell'intenzione e l'attività che si stava svolgendo. Scomponendo il processo in questo modo è possibile intravedere la complessità di questo costrutto, che sembra chiamare in causa principalmente processi di natura esecutiva. È possibile individuare due diverse componenti della PM: una componente retrospettiva e una componente prospettica (Einstein et al., 1992). La componente retrospettiva è individuabile nella fase di mantenimento dell'intenzione e costituisce il contenuto dell'intenzione, ovvero che cosa bisogna ricordare. Un fallimento a questo livello comporta la perdita del contenuto dell'intenzione, il quale diventa irrecuperabile, comportando un fallimento nel compito di PM. Il corretto funzionamento della componente retrospettiva è sostenuto da meccanismi di memoria episodica, in quanto il contenuto dell'intenzione deve essere codificato in memoria a lungo termine, immagazzinato e successivamente recuperato nel momento adeguato. La seconda componente è, invece, la componente prospettica. Tale componente corrisponde a "quando" dover eseguire l'intenzione e costituisce l'abilità di avviare autonomamente l'intenzione da mettere in atto in un preciso momento futuro. Un fallimento a questo livello comporta il mancato recupero dell'intenzione nel momento adeguato, ma non la perdita del contenuto. Esso, infatti, può riaffiorare in memoria in maniera spontanea, ma non nel momento in cui è utile che venga recuperata. Entrambe le componenti sono necessarie per portare a termine un compito di PM. Un esempio di compito nella vita reale potrebbe essere il ricordare di dire qualcosa di importante ad un amico. In questo caso è necessario che quando si vede questa persona l'intenzione di dover comunicare qualcosa venga recuperata (componente prospettica) ed è ugualmente necessario ricordare che cosa bisogna comunicare (componente retrospettiva). È

importante sottolineare che quando si parla di componente prospettica non si sta facendo riferimento ad una specifica tipologia di compito, ma che l'avvio autonomo dell'intenzione è una capacità trasversale e indipendente dal fatto che il compito sia *time-based* o *event-based*. Si definiscono *time-based* i compiti in cui è richiesto di ricordare di fare qualcosa in un preciso tempo futuro. In questi compiti la componente prospettica consente di iniziare l'intenzione in quel preciso momento. Si definiscono *event-based*, invece, i compiti nei quali bisogna ricordare di fare qualcosa quando un determinato evento occorre. In tali compiti la componente prospettica consente di avviare l'intenzione quando si verifica quel preciso evento. La componente prospettica è supportata da processi di inibizione, *planning* e *shifting*. Secondo Craik (1986) tale componente richiede un maggior coinvolgimento di "*self-initiated processes*", ovvero processi di natura esecutiva che consentono di avviare autonomamente l'intenzione da mettere in atto, in assenza di indizi esterni che facilitino il recupero. Infatti, nei compiti di PM non è richiesto esplicitamente di memorizzare informazioni da recuperare successivamente, come accade nei compiti di memoria retrospettiva, ma la persona deve ricordarsi autonomamente che deve fare qualcosa. La presenza di deficit di PM è stata studiata, soprattutto, nel contesto dell'invecchiamento sano e gli studi convergono nel definire l'invecchiamento un fattore fortemente associato ad alterazioni della PM. Secondo Craik, inoltre, deficit di PM nella popolazione anziana sana sono da ricondurre a difficoltà nell'utilizzo di *self-initiated processes*, quindi nella capacità di avviare spontaneamente l'azione da mettere in atto. Prestazioni deficitarie in compiti di PM nella popolazione anziana sembrerebbero quindi riconducibili ad alterazioni a livello della componente prospettica e non della componente retrospettiva. Tuttavia, non vi è totale convergenza tra gli studi che hanno indagato quale delle due componenti sia associata al declino di

questa funzione nell'invecchiamento. Alcuni autori sostengono che gli effetti dell'invecchiamento sulla PM siano mediati dalla capacità di memoria di lavoro e dal controllo inibitorio, quindi da un'alterazione del funzionamento esecutivo (Kliegel et al., 2006). Tali funzioni sono sostenute, infatti, da aree prefrontali sensibili all'invecchiamento. Risultati di questo tipo sono in linea con l'idea che l'invecchiamento impatti maggiormente sulla componente prospettica. Altri autori sostengono invece che le differenze legate all'età nell'abilità di PM aumentino in funzione del coinvolgimento della componente retrospettiva. Nello specifico, è stata mostrata una correlazione negativa tra il carico cognitivo del contenuto da ricordare e la prestazione al compito di PM (Einstein et al., 1992). Inoltre, Cherry e collaboratori (2001) riportano che due indici di memoria retrospettiva spiegherebbero il 68% della varianza nelle prestazioni in compiti di PM nelle persone anziane. Questa divergenza nei risultati può essere spiegata dal fatto che probabilmente entrambe le componenti mostrano una compromissione in funzione dell'età e il grado con cui influenzerebbero la prestazione in compiti di PM nella popolazione anziana dipenderebbe dalla tipologia di compito. Alcuni compiti coinvolgono maggiormente la componente prospettica e un fallimento nel recupero dell'intenzione è associato principalmente ad una alterazione a livello esecutivo. Altri compiti, invece, richiedono un maggiore coinvolgimento della componente retrospettiva, soprattutto nei casi in cui il contenuto da ricordare abbia un carico cognitivo importante.

Nel paragrafo successivo verrà spiegato più approfonditamente in che modo la tipologia di compito può influenzare la prestazione in compiti di PM e come il recupero dell'intenzione possa essere guidato da processi differenti. La tipologia di processo coinvolto è strettamente legata al contesto in cui il recupero dell'intenzione avviene e diversi fattori possono influire sull'abilità delle persone anziane di portare a termine con

successo compiti di PM. La descrizione di questi diversi aspetti consente di comprendere perché, nella popolazione anziana, l'abilità di PM risulta spesso compromessa in determinate situazioni, mentre in altre il deficit di questa funzione è irrisorio o assente.

### 2.3. *La memoria prospettica in contesti di vita reale e in laboratorio*

Nella fase di inizio dell'intenzione (Kliegel, 2002) è descritto un aspetto cruciale che caratterizza ogni compito di PM, ovvero il ricordarsi di mettere in atto un'azione mentre si è coinvolti in altre attività. In contesti reali di vita quotidiana le situazioni in cui è richiesta l'abilità di PM sono estremamente varie. Spesso bisogna ricordare più di un'intenzione per volta in momenti diversi della giornata, e questo accade in contemporanea allo svolgimento di altre attività. Al fine di studiare la PM in laboratorio sono stati strutturati paradigmi sperimentali il più possibile simili a contesti reali. Lo studio della PM in laboratorio prevede lo svolgimento di due diversi compiti contemporaneamente. Il primo compito è definito "*ongoing task*", ovvero un compito legato dal compito di PM vero e proprio. Esso deve essere svolto dall'inizio alla fine dell'esperimento e l'obiettivo è quello di simulare situazioni reali di vita quotidiana in cui bisogna ricordare di fare qualcosa mentre si è coinvolti in attività diverse. L'*ongoing task* da svolgere può essere, infatti, qualsiasi tipologia di compito, l'importante è che tenga impegnato il partecipante. L'*ongoing task* può essere più o meno interferente col compito di PM vero e proprio sulla base del suo carico cognitivo. Alcuni compiti sono più impegnativi in termini di risorse cognitive, interferendo in misura maggiore col compito di PM, altri invece sono più semplici e interferiscono in misura minore con il secondo compito in quanto possono essere più facilmente svolti in contemporanea. Il secondo compito, invece, è il compito di PM vero e proprio (*PM task*), nel quale viene chiesto di

ricordare e mettere in atto un'intenzione quando un determinato evento occorre (*event-based task*) oppure in un determinato momento futuro (*time-based task*). Il contenuto del *PM task* può essere, anche in questo caso, di diversa natura. Una distinzione tipica è quella tra compiti in cui è richiesto di fare qualcosa e compiti in cui è richiesto di dire qualcosa. Tuttavia, contrariamente a quanto accade nei contesti sperimentali, nella vita reale non sempre la persona deve ricordare di fare qualcosa a seguito di una richiesta esplicita. A seguito di una richiesta esplicita la persona tende ad investire attivamente risorse attentive per cercare di non dimenticare l'intenzione da attuare, monitorando l'ambiente circostante al fine di individuare l'indizio esterno (*PM cue*) in occorrenza del quale iniziare l'azione. Spesso, però, accade che il recupero dell'intenzione avvenga spontaneamente, senza che la persona cerchi attivamente di ricordare qualcosa. McDaniel e Einstein (2000) hanno sviluppato un modello chiamato "*The Multiprocess View*", con l'obiettivo di spiegare in che modo avviene questo passaggio dallo svolgimento dell'attività in corso al recupero dell'intenzione. Il modello prevede l'esistenza di due diversi processi il cui esito è lo stesso, ovvero il recupero dell'intenzione in compiti di PM. L'esistenza di un processo non esclude l'esistenza dell'altro, in quanto l'utilizzo di uno o dell'altro dipende da alcuni fattori che saranno descritti successivamente. Il primo processo è il processo di monitoraggio strategico che è attivo quando vi è la volontà e il tentativo di ricordare qualcosa da parte della persona. Questo si riflette in un investimento volontario di risorse esecutive e attentive al fine di individuare il *PM cue* in occorrenza del quale mettere in atto l'intenzione. L'idea alla base è che le risorse attentive vengano volontariamente investite nel monitoraggio dell'ambiente e l'azione da ricordare venga periodicamente recuperata in memoria per non essere scordata. Uno studio di Smith del 2000 ha indagato questo aspetto somministrando ad un gruppo di partecipanti un compito

di PM e utilizzando la prestazione nell'*ongoing task* come indice delle risorse attentive investite nel *PM task*. La prestazione nell'*ongoing task* è stata indagata anche in un gruppo di controllo in cui non veniva fornita ai partecipanti l'istruzione di ricordarsi di fare qualcosa in un momento futuro. Dai risultati emerge che nel gruppo in cui viene chiesto di svolgere anche un *PM task*, la velocità nello svolgimento dell'*ongoing task* è minore rispetto al gruppo di controllo. I risultati sono stati interpretati considerando la maggiore lentezza come indicativa di un minor investimento di risorse attentive nell'*ongoing task*, in quanto maggiori risorse erano investite nello svolgimento del *PM task*. Il secondo processo è, invece, di recupero spontaneo, che è attivo in tutte quelle situazioni in cui vi è un recupero automatico dell'intenzione. In questi casi la persona non ha la volontà di ricordare qualcosa, ma l'intenzione viene recuperata spontaneamente in memoria mentre si è coinvolti in altre attività. Il recupero spontaneo dell'intenzione può avvenire, ad esempio, in quelle situazioni in cui il *PM cue* attira automaticamente l'attenzione della persona. Vi sono casi in cui l'intenzione da ricordare è complessa oppure il *PM cue* non è strettamente associato al contenuto dell'intenzione. In queste situazioni un iniziale recupero spontaneo può portare alla consapevolezza che c'è qualcosa che bisogna ricordare di fare, senza ricordare però che cosa. Tale consapevolezza può essere seguita da una ricerca attiva del contenuto dell'intenzione mediata dal processo di monitoraggio strategico. In questo modo i due processi si integrano l'uno con l'altro. Il grado di associazione tra il *PM cue* e intenzione da ricordare è uno degli aspetti che influenza l'utilizzo di uno o dell'altro processo. Ad esempio, l'intenzione di fare benzina è fortemente associata alla visione di una stazione di servizio. In questo caso è probabile che la stazione di servizio (*PM cue*) elicit il recupero spontaneo dell'intenzione di fare benzina, senza che vi sia il bisogno di investire risorse

attentive per ricordarsi di farla. Un altro fattore che influenza l'utilizzo di uno o dell'altro processo è l'importanza del contenuto da ricordare, in quanto nei casi in cui bisogna ricordare qualcosa di importante le persone tendono a utilizzare il monitoraggio strategico nel tentativo di non scordarsi. Un ulteriore aspetto rilevante nell'utilizzo di uno dei due processi è rappresentato da quanto la persona è focalizzata sull'attività in corso. Compiti che hanno un carico cognitivo elevato possono portare ad investire molte risorse cognitive nello svolgimento di quell'attività, lasciando poco spazio a processi di monitoraggio strategico. Lo stesso può accadere nel caso in cui la persona sia molto coinvolta in quello che sta facendo, magari perché particolarmente interessata o perché sta svolgendo un compito importante. Il differente utilizzo dei processi di monitoraggio strategico e di recupero spontaneo è stato studiato anche nel contesto dell'invecchiamento sano. Questo interesse nasce dall'osservazione che, nella popolazione anziana, l'abilità di PM risulta spesso compromessa in determinate situazioni, mentre in altre il deficit di questa funzione è irrisorio o assente (Kliegel et al., 2008; Rendell et al., 2007). Una possibile spiegazione di questa variabilità nella prestazione è che essa dipenda dal tipo di processo coinvolto nel compito di PM e che le persone anziane mostrino una compromissione solo nei casi in cui il recupero dell'intenzione sia mediato dal monitoraggio strategico. Pertanto, le persone anziane non avrebbero problemi nel recuperare spontaneamente un'intenzione, ma nell'investire risorse esecutive e attentive per non dimenticarla. Queste differenze sono state ricondotte alle diverse basi neurali coinvolte nei due processi. In particolare, il meccanismo di recupero spontaneo è supportato dalla maggiore attivazione di strutture del lobo temporale mediale quali l'ippocampo (Moscovitch, 1994), mentre il meccanismo di monitoraggio strategico è associato a processi esecutivi supportati da aree frontali (Simons et al., 2006). Una delle aree cerebrali che maggiormente, e più precocemente, è



soggetta a deterioramento nell'invecchiamento sano è proprio la corteccia prefrontale e Glisky e collaboratori (1996) ipotizzano che l'abilità di PM risulti compromessa in funzione di quanto il compito dipenda da processi supportati dai lobi frontali, primariamente le funzioni esecutive. Anche Braver e West postulano, nel 2008, la “*goal maintenance account*”, ipotesi in linea con l'idea che il declino nella PM nell'invecchiamento sano sia associato ad un'alterazione nel funzionamento della corteccia prefrontale. Tale alterazione sarebbe responsabile di una compromissione nel controllo esecutivo, ovvero l'abilità di mantenere e aggiornare in memoria le informazioni relative all'obiettivo da raggiungere, concetto assimilabile a quello di memoria di lavoro. Un'ulteriore ipotesi che sottolinea il ruolo centrale dei processi di natura esecutiva nella PM è l'ipotesi proposta da Craik nel 1986, di cui abbiamo precedentemente parlato in relazione alle due componenti della PM: retrospettiva e prospettica. Secondo Craik, la presenza di difficoltà in compiti di PM negli anziani è legata al grado in cui il compito richiede l'utilizzo di *self-initiated processes*, quindi processi di natura esecutiva che consentono di avviare autonomamente l'intenzione. Spesso il recupero spontaneo dell'intenzione è facilitato dal contesto, ovvero dalla presenza di *PM cue* o dall'utilizzo di supporti esterni da parte della persona, i quali guidano automaticamente la ricostruzione di ciò che bisogna ricordare di fare. Tuttavia, nei casi in cui l'ambiente esterno non faciliti il recupero, l'avvio dell'intenzione richiede il coinvolgimento di *self-initiated processes*, rendendo il compito più complicato per le persone anziane. Questo aspetto potrebbe contribuire a spiegare un'interessante dissociazione, emersa nella popolazione anziana, tra la prestazione in compiti di PM in contesti naturali e in laboratorio.

### *2.3.1. Dissociazione tra compiti in contesti naturali e in laboratorio negli anziani*

Nella popolazione anziana sana la PM risulta spesso compromessa in determinate situazioni, mentre in altre risulta intatta. Un'interessante dissociazione è stata riscontrata tra la prestazione in compiti di PM svolti in laboratorio e compiti di PM più ecologici o svolti in contesti di vita reale (Rendell et al., 1999). Si parla di compito ecologico quando si indaga una funzione cognitiva in laboratorio tentando di ridurre l'artificialità insita nel contesto sperimentale, in favore di una maggiore somiglianza a contesti di vita reale. Alcuni compiti di PM ecologici sono, ad esempio, chiedere di telefonare allo sperimentatore il giorno dopo per dirgli qualcosa, oppure chiedere di inviare un questionario compilato nei giorni seguenti. In questo modo è possibile indagare la PM in modo certamente meno controllato, ma che rifletta maggiormente questa abilità in contesti naturali. In compiti di PM svolti in laboratorio i giovani adulti mostrano prestazioni migliori rispetto a persone anziane. Questa differenza, però, tende a ridursi quando il compito è maggiormente ecologico. In alcuni casi, le persone anziane mostrano addirittura prestazioni migliori rispetto ai giovani adulti quando devono ricordare qualcosa in situazioni reali di vita quotidiana. Questo effetto può sembrare paradossale, ma il fatto che le maggiori difficoltà di PM degli anziani emergano meno in contesti naturali può essere spiegato da diversi fattori. Prima di tutto le persone anziane tendono ad utilizzare strumenti compensatori che fungono da facilitatori esterni come calendari, post-it, sveglie e qualsiasi strumento che possa facilitare il recupero dell'intenzione (Dixon et al., 2001). Questo consente di fare meno affidamento su processi di monitoraggio strategico o alla capacità di avviare autonomamente l'intenzione. Altri fattori che hanno un ruolo in questa dissociazione sono legati a potenziali differenze nello

stile di vita di persone anziane e giovani adulti. Le persone anziane, soprattutto se in pensione, hanno tendenzialmente una vita meno impegnata, un minor numero di appuntamenti da ricordare e meno scadenze da rispettare. Questo è associato ad una minore probabilità di dimenticare quello che devono fare. Inoltre, un importante aspetto da considerare è legato al fatto che probabilmente persone più anziane hanno sperimentato più volte di persone giovani l'aver fallito in compiti di PM. Questo si riflette in una maggiore consapevolezza di quelli che sono i propri limiti, che porta le persone anziane ad affidarsi maggiormente ad ausili esterni o ad essere più motivate nel cercare di non dimenticare quello che devono fare.

In conclusione, la PM è un costrutto complesso che può essere scomposto in diverse fasi e diverse componenti. Il ruolo della componente retrospettiva si riflette nella capacità di ricordare il contenuto dell'intenzione ed è sostenuta da processi di memoria episodica, mentre processi di natura esecutiva giocano un ruolo più importante nella pianificazione dell'intenzione e soprattutto nel suo recupero nel momento corretto (componente prospettica). In molti casi, il fallimento in compiti di PM può essere ricondotto ad una alterazione a livello di funzionamento esecutivo, che si riflette nel mancato avvio dell'intenzione al tempo adeguato. In questi casi il contenuto dell'intenzione non viene perso ed esso può essere recuperato spontaneamente in altri momenti grazie ad un ruolo facilitatore dell'ambiente. Buona parte della variabilità descritta nelle prestazioni in compiti di PM nella popolazione anziana sana è spiegabile dalla tipologia di compito e dal contesto in cui il recupero dell'intenzione avviene. In generale, gli studi sembrano convergere nell'attribuire un ruolo di centrale importanza alle funzioni esecutive nella PM. Dopo aver descritto i meccanismi alla base dell'abilità di PM nella popolazione sana, verrà approfondita questa abilità nel contesto della malattia

di Parkinson. Nelle persone con PD-MCI sono spesso riscontrabili deficit nelle funzioni esecutive e numerosi studi hanno indagato gli effetti di queste alterazioni sulla PM. Nel paragrafo successivo verrà descritto il funzionamento della PM nella malattia di Parkinson e il ruolo delle diverse componenti nello spiegare i deficit riscontrati in questa funzione. Verranno infine descritti alcuni training riabilitativi sviluppati al fine di stimolare la PM in questa popolazione.

#### *2.4. La memoria prospettica nella malattia di Parkinson*

Katai e collaboratori pubblicano, nel 2003, uno studio pioneristico volto ad indagare la PM nelle persone con malattia di Parkinson. Prima di questo studio la ricerca scientifica si era prevalentemente concentrata sullo studio della memoria retrospettiva in questa popolazione, escludendo la PM. Dai risultati di questo studio emerge la presenza di deficit a carico della PM nelle persone con malattia di Parkinson, presumibilmente associati a disfunzioni nelle aree frontali. A partire da questo lavoro numerosi autori hanno indagato il funzionamento della PM in questa popolazione. Costa e collaboratori (2015) hanno concluso la presenza di deficit a carico della PM specificatamente in persone con PD-MCI. Tali deficit sono stati studiati in relazione al mantenimento dell'autonomia nella vita quotidiana delle persone con PD-MCI e alcuni autori hanno suggerito la relazione tra deficit di PM e ridotta autonomia nelle abilità strumentali e funzionali (Zabberoni et al., 2015; Pirogovsky et al., 2014). Da queste osservazioni si deduce la potenziale rilevanza clinica che ha lo studio di questa abilità nel contesto della malattia di Parkinson e per quale motivo è importante comprendere i meccanismi alla base di questa alterazione. In questo paragrafo chiariremo il ruolo delle funzioni esecutive e dei processi di memoria episodica nel funzionamento della PM nelle persone con PD-MCI. Le funzioni esecutive sono spesso alterate nelle persone con malattia di Parkinson fin dalle fasi iniziali della

malattia. Tuttavia, alcuni autori hanno evidenziato anche la presenza di deficit di memoria episodica in questa popolazione, che potrebbero essere responsabili di una compromissione nella componente retrospettiva della PM (Aarsland et al., 2010; Chiaravalloti et al., 2014; Cohn et al., 2016).

#### 2.4.1. *Componente prospettica e retrospettiva della memoria prospettica in persone con PD-MCI*

Numerosi studi hanno indagato la componente prospettica e retrospettiva della PM nella malattia di Parkinson, al fine di comprendere se vi sia una compromissione in una o in entrambe le componenti. L'obiettivo è quello di comprendere meglio i meccanismi alla base dei deficit di PM in questa popolazione. Come descritto precedentemente, la componente retrospettiva della PM si riferisce al contenuto dell'intenzione, ovvero che cosa bisogna ricordare, ed è sostenuta da processi di memoria episodica. La componente prospettica, invece, è l'abilità di avviare autonomamente l'intenzione da mettere in atto in un preciso momento futuro ed è sostenuta da processi di *planning*, *shifting* e inibizione. La presenza di una compromissione selettiva della componente prospettica supporterebbe l'ipotesi che alla base dei deficit di PM nella malattia di Parkinson vi sia un'alterazione delle funzioni esecutive. La presenza, invece, di una compromissione in entrambe le componenti suggerirebbe anche il coinvolgimento di meccanismi di memoria episodica. In una meta-analisi di Costa e collaboratori del 2018 sono descritti i principali studi che hanno indagato le funzioni esecutive e la memoria episodica nella malattia di Parkinson. In particolare, Kliegel e collaboratori (2005) hanno avanzato l'ipotesi che prestazioni deficitarie in compiti di PM nella popolazione con PD-MCI dipendano primariamente da deficit di monitoraggio, *planning* e *shifting* con ricadute negative sulle fasi di

pianificazione, inizio ed esecuzione dell'intenzione. Tale ipotesi suggerisce una compromissione nella componente prospettica della PM ed è in linea con l'idea che i deficit cognitivi riscontrabili precocemente nella malattia di Parkinson siano dovuti ad un'alterazione dei circuiti dopaminergici fronto-striatali, che connettono la parte anteriore dello striato con la corteccia prefrontale mesiale e dorsale (Cools et al., 2011). Prove a favore del coinvolgimento dei circuiti fronto-striatali derivano da studi che mostrano il ruolo di modulazione della dopamina sulla prestazione in compiti di PM in pazienti con malattia di Parkinson che assumono levodopa (Costa et al., 2008). Inoltre, alcuni autori hanno riportato una compromissione selettiva nell'abilità di avviare autonomamente l'intenzione da mettere in atto in un preciso momento, in assenza di una compromissione della capacità di rievocare le istruzioni del compito di PM. Uno studio condotto da Pagni e collaboratori del 2011 ha confrontato le prestazioni in un compito *event-based* di PM di un gruppo di pazienti con malattia di Parkinson in una fase precoce con le prestazioni di un gruppo di controllo di anziani sani. I risultati mostrano prestazioni migliori del gruppo di controllo relativamente alla componente prospettica del compito, ma prestazioni migliori dei pazienti con malattia di Parkinson relativamente alla componente retrospettiva. I dati fino ad ora descritti suggeriscono l'ipotesi che i deficit di PM in questa popolazione non dipendano da alterazioni a livello di componente retrospettiva, ma da difficoltà specifiche nella componente prospettica, a supporto dello specifico coinvolgimento di processi esecutivi. Tuttavia, alcuni studi mostrano anche deficit di memoria episodica nelle persone con malattia di Parkinson. Uno studio condotto da Aarsland e collaboratori nel 2010 riporta che nel 25% di persone con PD-MCI il 50% mostra una compromissione nella memoria episodica, mentre il 39% deficit a livello esecutivo. Tali dati suggeriscono una maggiore prevalenza di difficoltà nella memoria

episodica rispetto ad alterazioni nelle funzioni esecutive, le quali potrebbero essere responsabili dei fallimenti nei compiti di PM a livello della componente retrospettiva. Inoltre, Foster e collaboratori (2013) hanno somministrato il Virtual Week task a 24 persone con malattia di Parkinson e 28 controlli sani. L'obiettivo era quello di indagare gli effetti della malattia di Parkinson sulla prestazione in compiti di PM *event-based* che erano diversi in base al grado di monitoraggio strategico richiesto per recuperare l'intenzione (*high prospective memory vs. low prospective memory*), e in base al grado di processi di memoria retrospettiva richiesti per ricordare il contenuto dell'intenzione (*high retrospective memory vs. low retrospective memory*). Dai risultati è emerso che nelle condizioni *high retrospective memory* le persone con malattia di Parkinson mostravano prestazioni peggiori al compito di riconoscimento delle azioni rispetto ai controlli sani. Altri autori hanno mostrato una compromissione in entrambe le componenti (Mioni et al., 2015; Smith et al., 2011).

Focalizzandoci sulla funzione di memoria episodica, però, è importante sottolineare che tale costrutto non rappresenta una funzione unitaria, ma può essere scomposto in tre diversi processi: codifica, immagazzinamento e recupero dell'informazione. I processi di codifica e recupero sono sostenuti da funzioni esecutive, mentre la capacità di magazzino fa riferimento alla componente più statica della memoria, ovvero quante informazioni siamo in grado di mantenere in memoria. È importante comprendere se la compromissione della memoria episodica riscontrata nella malattia di Parkinson dipenda da disfunzioni nei processi di codifica e recupero oppure da una ridotta capacità di magazzino. Foster e collaboratori (2013) sostengono che le scarse capacità di memoria retrospettiva mostrate dai partecipanti nello studio descritto precedentemente siano dovute ad un fallimento in fase di codifica e non a difficoltà nel consolidamento

dell'intenzione. Sono state avanzate due ipotesi alternative alla base degli studi volti ad indagare questo aspetto. La prima è la “*encoding/retrieval deficit hypothesis*”, la quale sostiene che i deficit di memoria episodica nella popolazione con malattia di Parkinson siano dovuti a difficoltà nell'utilizzo di strategie mnestiche di codifica e recupero (Brønnick et al., 2011; Chiaravalloti et al., 2014; Costa et al., 2014; Emre et al., 2007). Tali deficit sarebbero associati a disfunzioni nel dominio esecutivo e attentivo, la cui base neurale sarebbe la stessa dei deficit esecutivi descritti precedentemente, ovvero i circuiti dopaminergici fronto-striatali. La seconda ipotesi sostiene che i deficit di memoria episodica siano dovuti ad un'alterazione dei meccanismi di consolidamento a livello di magazzino di memoria a lungo termine. Prove a favore di questa ipotesi sono gli studi che mostrano che la prestazione in compiti di memoria episodica in persone con malattia di Parkinson è associata ad alterazioni micro e macrostrutturali della sostanza grigia nella formazione ippocampale e nelle aree limitrofe (Carlesimo et al., 2012; Beyer et al., 2013; Foo et al., 2016). Uno studio fMRI condotto da Cohn e collaboratori nel 2016 mostra, inoltre, una minore attivazione delle stesse aree durante lo svolgimento di compiti di memoria associativa. Gli studi volti ad indagare il differente contributo di questi processi nel determinare i deficit nella componente retrospettiva riscontrati nella malattia di Parkinson sono, pertanto, contraddittori.

In conclusione, la dimostrazione che una compromissione nella componente retrospettiva della PM dipenda da deficit a livello di codifica e recupero della memoria episodica supporterebbe l'ipotesi unitaria che i deficit nella PM siano associati ad alterazioni frontali del circuito fronto-striatale. Invece, se la compromissione nella componente retrospettiva fosse primariamente dovuta a deficit a livello di magazzino di memoria a lungo termine sarebbe da concludere la presenza di due deficit cognitivi



indipendenti alla base dei fallimenti riportati in entrambe le componenti della PM. La comprensione dei deficit cognitivi alla base di queste difficoltà ha una forte implicazione sulla strutturazione di interventi riabilitativi volti a migliorare la PM nelle persone con PD-MCI. Tuttavia, nonostante il profilo neuropsicologico di persone con PD-MCI sia eterogeneo, è noto che sia maggiormente caratterizzato da deficit nelle funzioni esecutive e attentive, rispetto a deficit nel dominio della memoria. Questo è ciò che lo differenzia primariamente dal profilo cognitivo tipico di persone con malattia di Alzheimer con MCI. Inoltre, le funzioni esecutive sembrano avere un ruolo trasversale a entrambe le componenti della PM, in quanto sostengono i processi di codifica e recupero della componente retrospettiva, oltre che l'avvio automatico dell'intenzione nella componente prospettica. Per questo motivo i principali training cognitivi per persone con PD-MCI sono stati strutturati a partire dall'ipotesi che i deficit di PM nella malattia di Parkinson siano principalmente dovuti ad alterazioni di natura esecutiva. Nel successivo paragrafo sono descritti due diversi training sviluppati a partire da questo assunto.

#### *2.4.2. Interventi riabilitativi sulla memoria prospettica nella malattia di Parkinson*

Costa e collaboratori (2014) hanno indagato l'efficacia di un training che stimola la funzione di *shifting* in persone con PD-MCI sulla PM. L'abilità di *shifting* è stata indagata tramite la somministrazione del Trail Making Test e il compito di fluenza alternata prima e dopo lo svolgimento di 12 sessioni di training distribuite su 4 settimane. I risultati hanno mostrato un miglioramento significativo in un compito di PM *event-based*, suggerendo una relazione tra le difficoltà mostrate nel compito e la ridotta capacità di *shifting* nella popolazione di persone con PD-MCI. Un altro interessante studio è quello di Foster e collaboratori del 2017, i quali hanno indagato l'efficacia dell'apprendimento di una

strategia mnestica di codifica che si è visto avere effetti positivi sull'abilità di PM nella popolazione anziana sana e nelle persone con malattia di Alzheimer (Shelton et al., 2016). La strategia in questione è la "*formation of implementation intentions*" e si basa sull'incoraggiamento della persona a visualizzare mentalmente lo scenario futuro in cui lei metterà in atto l'intenzione. Questo favorirebbe la formazione di una associazione tra il *PM cue*, il contesto e l'azione da attuare. I partecipanti allo studio erano persone con PD-MCI e la PM è stata indagata tramite la somministrazione del Virtual Week. Il test è stato svolto inizialmente con istruzioni standard e dopo una settimana è stato ripetuto con l'istruzione di usare la "*formation of implementation intentions*", oppure un'altra strategia: "*rehearsal encoding strategy*". I risultati mostrano che entrambe le strategie hanno avuto effetti positivi sulla prestazione al test, ma che solo l'utilizzo della *formation of implementation intentions* ha avuto effetti positivi sui compiti che venivano presentati una sola volta durante il test. I risultati di questi studi suggeriscono, quindi, che la stimolazione, o il rinforzo tramite l'utilizzo di strategie, dei processi alla base della PM ha ricadute positive su questa abilità. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per indagare e confermare l'efficacia di training riabilitativi della PM nella popolazione PD-MCI. Il presente studio ha l'obiettivo di indagare l'efficacia di un training di VR sulla PM in persone con PD-MCI. Nei paragrafi successivi verranno approfondite le assunzioni alla base dello studio, in cosa consiste il training e quali sono le ipotesi che sono state indagate. Verranno descritti, inoltre, gli strumenti utilizzati e gli aspetti metodologici.

## **CAPITOLO 3**

### **LO STUDIO**

#### *3.1. Introduzione*

Nel presente studio è stata valutata l'efficacia di un training di realtà virtuale immersiva (*Virtual Reality*; VR), sulle funzioni esecutive, indagando in particolare gli effetti sull'abilità di memoria prospettica nella popolazione anziana sana e in persone con malattia di Parkinson e declino cognitivo lieve (PD-MCI). La condizione di declino cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment*; MCI) si caratterizza per un declino nel funzionamento cognitivo maggiore di quello che ci si aspetterebbe in un caso di normale invecchiamento cognitivo, ma non sufficiente da soddisfare i criteri per porre diagnosi di demenza. Le persone con malattia di Parkinson hanno il doppio della probabilità di sviluppare MCI rispetto alla popolazione sana e la prevalenza di MCI nella popolazione con malattia di Parkinson si aggira attorno al 20 – 25 % (Svenningsson et al., 2012). La memoria prospettica è l'abilità di ricordare di mettere in atto un'azione che si è intenzionati a compiere in un determinato momento futuro (Brandimonte et al., 1996; Einstein et al., 1990). Tale abilità ha un ruolo molto importante nella vita di tutti i giorni, in quanto ci permette di gestire il nostro tempo in maniera organizzata e strutturata e di essere autonomi nello svolgimento delle attività di vita quotidiana (Walter et al., 2014). Buone abilità di memoria prospettica rappresentano un importante prerequisito per il mantenimento di uno stile di vita indipendente, che va dalla cura personale allo svolgimento di attività strumentali più complesse. Ricordarsi di presenziare ad un appuntamento, ricordarsi di comprare uno specifico prodotto al supermercato o ricordarsi di assumere adeguatamente eventuali terapie farmacologiche sono solo alcuni esempi di attività quotidiane in cui questa abilità è strettamente coinvolta. Portare a termine compiti

di memoria prospettica nella vita di tutti i giorni richiede l'integrazione di diversi processi di natura esecutiva. L'azione da svolgere nel futuro deve essere inizialmente pianificata, mantenuta in memoria di lavoro mentre si è coinvolti in altre attività e, infine, recuperata nel momento corretto, interrompendo l'attività in corso e spostando l'attenzione su quello che si sta per fare. Pertanto, abilità di *planning*, *shifting* e *updating* sono funzioni strettamente coinvolte nell'abilità di memoria prospettica. La memoria prospettica è un costrutto complesso e Kliegel e collaboratori (2002) individuano diverse fasi sequenziali: formazione dell'intenzione (ovvero pianificazione dell'azione che si ha intenzione di svolgere), mantenimento dell'intenzione in memoria, inizio dell'intenzione (ovvero spostamento dell'attenzione dall'attività in corso all'intenzione da attuare) ed esecuzione dell'intenzione. È possibile individuare due diverse componenti della memoria prospettica: una componente retrospettiva e una componente prospettica (Einstein et al., 1992). La componente retrospettiva è individuabile nella fase di mantenimento dell'intenzione e costituisce il contenuto dell'intenzione stessa, ovvero che cosa bisogna ricordare di fare. La componente prospettica, invece, corrisponde a "quando" dover eseguire l'intenzione e costituisce l'abilità di avviare autonomamente l'intenzione da mettere in atto in un preciso momento futuro. Le fasi e le componenti sopra descritte sono sostenute principalmente da processi esecutivi e attentivi. La componente prospettica è sostenuta da funzioni di *planning*, *shifting* e inibizione, mentre la componente retrospettiva è sostenuta da strategie mnestiche di codifica e recupero del contenuto dell'intenzione.

La presenza di deficit a carico della memoria prospettica è stata riscontrata nella popolazione anziana sana e associata all'alterazione di aree cerebrali prefrontali sensibili all'invecchiamento. La corteccia prefrontale è, infatti, particolarmente coinvolta in

processi di natura esecutiva, necessari per portare a termine con successo compiti di memoria prospettica. L'abilità di memoria prospettica è stata indagata anche nell'ambito della malattia di Parkinson, in quanto numerosi studi hanno riscontrato la presenza di deficit nelle funzioni esecutive e attentive coinvolte nella memoria prospettica in questa popolazione (McKinlay et al., 2010), associati principalmente ad alterazioni del circuito dopaminergico fronto-striatale. Costa e collaboratori (2015) hanno concluso la presenza di deficit a carico della memoria prospettica specificatamente in persone con PD-MCI. Alcuni autori hanno riscontrato in questa popolazione la presenza di compromissioni in alcune attività strumentali quali la gestione autonoma dell'assunzione dei farmaci, la capacità di gestire le proprie finanze e la preparazione del cibo (Manning et al., 2012; Pirogovsky et al., 2014). Tali difficoltà sono riconducibili ad un fallimento della memoria prospettica in diversi contesti e possono avere ricadute importanti sulla qualità di vita di una persona che vede limitata la propria autonomia nella vita di tutti i giorni. Per questo motivo, sviluppare interventi riabilitativi che consentano di agire precocemente su questi deficit assume un'importanza centrale. Il ruolo delle funzioni esecutive e attentive nella memoria prospettica trova conferma nei risultati di studi di riabilitazione cognitiva in cui si evidenzia un miglioramento di questa abilità a seguito della stimolazione, o del rinforzo tramite l'utilizzo di strategie, dei processi esecutivi alla base della memoria prospettica. Un esempio è lo studio condotto da Costa e collaboratori nel 2014, in cui è stata indagata l'efficacia di un training che stimola la funzione di *shifting* sull'abilità di memoria prospettica in persone con PD-MCI. I risultati hanno mostrato un miglioramento significativo in un compito di memoria prospettica, suggerendo una relazione tra le difficoltà mostrate nel compito e la ridotta capacità di *shifting* nella popolazione di persone con PD-MCI. Un altro interessante studio è quello di Foster e collaboratori del

2017, i quali hanno indagato l'efficacia dell'apprendimento di una strategia mnemonica di codifica (*formation of implementation intentions*) sull'abilità di memoria prospettica in persone con PD-MCI, riscontrando un miglioramento nella prestazione al compito a seguito dell'utilizzo di tale strategia. Sulla base di quanto appena descritto, l'obiettivo del presente studio è valutare l'efficacia di un training cognitivo volto a stimolare le funzioni esecutive e attentive, indagando la presenza di effetti sull'abilità di memoria prospettica nella popolazione anziana sana e nella popolazione di persone con PD-MCI. Il training è mirato al potenziamento delle funzioni esecutive connesse alle fasi di implementazione ed esecuzione dell'intenzione tramite lo svolgimento di tre esercizi che stimolano rispettivamente le funzioni di *planning*, *shifting* e *updating*. Quello che differenzia il training oggetto di questo studio dai trattamenti riabilitativi tradizionali è l'utilizzo della VR, grazie alla quale i partecipanti svolgono autonomamente da remoto gli esercizi attraverso l'utilizzo di un visore di VR. Lo studio dell'utilizzo della VR applicata alla riabilitazione ha dato risultati promettenti sia nell'invecchiamento sano che in diverse sindromi neurologiche rispetto ai training tradizionali (Tieri et al., 2018). L'utilizzo della VR consente ai partecipanti di essere "immersi" in un ambiente modellato in 3D in cui possono interagire da diverse prospettive, raggiungere oggetti e cambiare l'ambiente stesso. Il carattere immersivo di questo training rappresenta un punto di forza se si considera il fine ultimo della riabilitazione cognitiva: il miglioramento dell'autonomia e della qualità di vita della persona. Per avvicinarsi a questo obiettivo è fondamentale generalizzare eventuali risultati ottenuti dal training alla vita di tutti i giorni, ovvero estendere gli effetti osservati in laboratorio alla vita quotidiana. Perché i risultati siano generalizzabili è fondamentale che il training sia il più possibile "ecologico", ovvero che rifletta il più verosimilmente possibile contesti reali di vita quotidiana. Lo sviluppo di

protocolli riabilitativi eccessivamente artificiosi comporta il rischio che eventuali effetti migliorativi siano circoscritti al contesto di laboratorio. L'utilizzo della VR di tipo immersivo consente al partecipante di sperimentare la sensazione di sentirsi dentro uno scenario che simula contesti di vita reale. In particolare, gli esercizi del training sono svolti nel contesto di un supermercato in cui la persona può interagire con l'ambiente circostante a 360°. Questo rende il training maggiormente ecologico. Al fine di indagare se il training favorisce la generalizzazione dei risultati in contesti naturali, verrà valutata la prestazione ad un compito di memoria prospettica a 24h prima e dopo il training. Tale compito è ecologico e maggiormente indicativo dell'abilità di memoria prospettica del partecipante nella vita di tutti i giorni. La progressione nel training viene monitorata da remoto e mediante una piattaforma di telemedicina. Con il termine "telemedicina" si intende l'utilizzo di strumenti tecnologici al fine di fornire assistenza medica da remoto. L'assistenza può essere fornita in maniera sincrona, tramite tele o videoconferenza, oppure in maniera asincrona, quando il monitoraggio a distanza non avviene in tempo reale. Nel training oggetto di questo studio lo sperimentatore monitora in tempo reale se il partecipante ha portato a termine gli esercizi programmati nei giorni prestabiliti e l'assistenza fornita per eventuali problematiche nell'utilizzo del visore o nello svolgimento degli esercizi viene fornita telefonicamente. Diverse ricerche hanno evidenziato i vantaggi dell'uso della telemedicina sia con anziani sani che con persone con malattia di Parkinson (Dorsey et al., 2013). Il principale vantaggio è costituito dal facilitare l'accesso ai servizi riabilitativi, rendendoli maggiormente accessibili a chi è impossibilitato a raggiungere periodicamente le strutture dedicate a causa della distanza, di limitazioni motorie o per mancanza di caregiver di accompagnamento. La distribuzione delle strutture riabilitative sul territorio è disomogenea e l'utilizzo di piattaforme di

telemedicina consente alla persona di poter usufruire in maniera autonoma dei servizi riabilitativi presso la propria abitazione, riducendo anche il carico assistenziale dei caregiver. Un ulteriore vantaggio è rappresentato dalla riduzione dei tempi di intervento. L'utilizzo della telemedicina consente di interagire a distanza con più persone contemporaneamente, riducendo i tempi di attesa per l'inizio del trattamento e il tempo che verrebbe impiegato per raggiungere la struttura riabilitativa. Svolgere gli esercizi a casa consente, inoltre, di gestire il tempo nella maniera più adeguata e utile al raggiungimento degli obiettivi riabilitativi, favorendo lo svolgimento di trattamenti intensivi che prevedono più sessioni settimanali. Lo svolgimento di trattamenti a distanza consente, inoltre, di ridurre i costi delle cure sanitarie, azzerando il costo del viaggio verso la struttura e il costo del personale coinvolto nel trattamento. La riduzione dei costi, la riduzione dei tempi e la maggiore accessibilità ai servizi riabilitativi rappresentano fattori cruciali che possono avere importanti implicazioni sull'aderenza al trattamento, motivando la persona a iniziare e, soprattutto, a portare a termine il training. È importante sottolineare che la motivazione e l'interesse al trattamento non rappresentano aspetti secondari, ma fattori centrali nel determinare l'efficacia di un training. Lo svolgimento degli esercizi, infatti, deve essere esperito come un'attività piacevole e stimolante, favorendo in questo modo il raggiungimento degli obiettivi riabilitativi. Nel presente studio l'aderenza al trattamento può essere motivata non solo dai vantaggi appena descritti legati all'utilizzo della telemedicina, ma anche dall'interesse intrinseco che potrebbe suscitare l'utilizzo di una nuova tecnologia mai utilizzata prima dalla maggior parte dei partecipanti, ovvero il visore di VR. L'utilizzo della VR può rappresentare, già di per sé, una fonte di stimolazione, in quanto richiede l'apprendimento e l'utilizzo di un nuovo strumento in maniera autonoma e in determinati giorni precedentemente stabiliti.



Alla luce di quanto appena descritto, verrà approfondito nel paragrafo successivo che cosa è possibile attendersi dallo svolgimento del training e quali sono le ipotesi alla base dello studio.

### 3.2. *Ipotesi e obiettivi dello studio*

Sulla base dei vantaggi ottenibili dall'utilizzo della VR e dall'utilizzo della telemedicina, è stato sviluppato un training intensivo (tre volte a settimana per il periodo di un mese) che punta ad essere maggiormente ecologico rispetto ai trattamenti riabilitativi tradizionali.

I partecipanti allo studio sono individui con PD-MCI e anziani sani che sono stati assegnati in maniera casuale a due diverse condizioni sperimentali: "Training cognitivo" e "Placebo". Nella condizione "Training cognitivo" viene somministrato ai partecipanti un training che si compone di tre diversi esercizi che stimolano tre funzioni esecutive e attentive: *planning*, *shifting* e *updating*. Nella condizione "Placebo" viene somministrato ai partecipanti un training che si compone di tre diversi esercizi che sono meno stimolanti, in quanto coinvolgono rispettivamente le funzioni di *planning*, *shifting* e *updating* in misura minore rispetto agli esercizi della condizione Training cognitivo. Alla luce del coinvolgimento di queste funzioni nell'abilità di memoria prospettica, si ipotizza un miglioramento della PM a seguito dello svolgimento del training cognitivo nei partecipanti con PD-MCI e nei partecipanti anziani sani. Il training utilizza la VR, grazie alla quale i partecipanti svolgono autonomamente da remoto gli esercizi attraverso l'utilizzo di un visore di VR (oculus). L'utilizzo della VR consente di essere "immersi" in un ambiente modellato in 3D verosimile a contesi reali di vita quotidiana. Nello specifico, gli esercizi sono svolti nel contesto di un supermercato in cui i partecipanti

interagiscono con l'ambiente circostante a 360°. Il carattere immersivo di questo training consente ai partecipanti di sperimentare la sensazione di sentirsi dentro uno scenario che simula contesti di vita reale, rendendo il training maggiormente ecologico. La somministrazione del training a distanza è resa possibile grazie all'utilizzo di una piattaforma di telemedicina che consente di monitorare la progressione nel training da remoto. L'abilità di memoria prospettica è indagata prima e dopo il training tramite la somministrazione del *Memory for Intentions Screening Test* (MIST). Dalle prestazioni ottenute al MIST è possibile ricavare tre diverse misure: una misura dell'abilità di memoria prospettica generale dei partecipanti (*Prospective Memory Total*; PMT), una misura specifica della componente retrospettiva della memoria prospettica indagata tramite un compito di riconoscimento retrospettivo (*Retrospective Recognition Total*; RRT) e la prestazione ottenuta in un compito a 24h che indaga l'abilità di memoria prospettica in maniera più ecologica (MIST 24h). A seguito dello svolgimento del training sulle funzioni attentivo-esecutive si ipotizza un miglioramento in tutte e tre le variabili sopra indicate. Particolare attenzione verrà posta nello studio degli effetti del training sul compito a 24h, compito più ecologico e maggiormente indicativo del funzionamento della memoria prospettica nella vita quotidiana della persona. Sebbene il training sia stato sviluppato specificatamente per la popolazione con PD-MCI, verrà indagato se eventuali effetti positivi sono riscontrabili anche negli anziani sani, ipotizzando un miglioramento in entrambi i gruppi di partecipanti.

### 3.3. Metodo

#### 3.3.1. Partecipanti

Hanno partecipato allo studio 49 partecipanti di cui 27 partecipanti anziani sani (HC) e 22 con malattia di Parkinson e declino cognitivo lieve (PD-MCI). Il campione di HC si compone di 27 partecipanti con età media 69,92 ( $\pm$  7,79) e scolarità media 13,30 ( $\pm$  3,98). Il campione di partecipanti PD si compone di 22 partecipanti con età media 67,32 ( $\pm$  8,08) e scolarità media 12,04 ( $\pm$  3,84). Tutti i partecipanti sono stati assegnati in maniera casuale a due condizioni sperimentali: “Training cognitivo” (TR) e “Placebo” (PL), che si differenziano per il diverso grado di stimolazione delle funzioni esecutive e attentive oggetto del training. Il campione di partecipanti assegnati alla condizione TR si compone di 26 partecipanti di cui 14 HC e 12 PD, con età media 70,07 ( $\pm$  7,44) e scolarità media 12,65 ( $\pm$  4,21). Il campione di partecipanti assegnati alla condizione PL si compone di 22 partecipanti di cui 13 HC e 9 PD, con età media 67,82 ( $\pm$  8,34) e scolarità media 12,95 ( $\pm$  3,80). In Tabella 3.3.1.1. Sono riportate le caratteristiche demografiche dei campioni divisi per gruppo (HC vs. PD) e condizione sperimentale (TR vs. PL).

	Gruppo	Condizione sperimentale	Genere		Età - m(ds)	Scolarità - m(ds)
			F	M		
<b>N</b>	HC	TR	10	4	70,64(8,21)	13,14(4,18)
		PL	6	7	69,15(7,73)	13,46(4,18)
	PD	TR	5	7	69,42(6,72)	12,08(4,35)
		PL	3	7	65,89(9,25)	12,22(3,60)
<b>Minimo</b>	HC	TR	-	-	55	5
		PL	-	-	58	8
	PD	TR	-	-	55	8
		PL	-	-	52	8
<b>Massimo</b>	HC	TR	-	-	82	18
		PL	-	-	84	19
	PD	TR	-	-	79	20
		PL	-	-	84	18

**Tabella 3.3.1.1.** *Dati demografici del campione.*

I criteri d'inclusione per i partecipanti PD sono:

- I. Diagnosi di Malattia di Parkinson idiopatico effettuata dal neurologo
- II. Presenza di MCI documentato attraverso una valutazione clinica e i risultati di una batteria di test neuropsicologici di screening
- III. Assenza in anamnesi di altri disturbi neurologici e psichiatrici maggiori

I criteri d'inclusione per i partecipanti HC sono:

- I. Assenza di disturbi neurologici o psichiatrici
- II. Assenza di abuso di alcol o droghe
- III. Assenza di disturbi cognitivi soggettivi
- IV. Assenza di demenza in base ai criteri del DSM-5, ai risultati di una batteria standardizzata di test neuropsicologici e a un punteggio al Mini Mental State Examination (MMSE) > 26

*3.3.2. Disegno sperimentale*

Il presente studio è parte di un progetto più ampio, condotto in collaborazione con l'IRCCS Santa Lucia di Roma. Nel suo complesso il progetto prevede un paradigma sperimentale randomizzato in doppio cieco di tipo placebo-controllo. Il disegno sperimentale, più in dettaglio, è un disegno con tre fattori: 2 (Gruppo: PD – HC) × 2 (Condizione sperimentale: TR – PL) × 3 (Tempo: T0 – T1 – T2) con “Gruppo” e “Condizione sperimentale” come fattori tra i partecipanti e “Tempo” come fattore entro i partecipanti. Tutti e tre i fattori corrispondono a variabili categoriali su due livelli. T0 corrisponde alla valutazione prima del training, T1 corrisponde alla valutazione

immediatamente dopo il training e T2 corrisponde alla valutazione dopo due mesi dalla fine del training. Tutti i partecipanti sono assegnati in maniera casuale alle due condizioni sperimentali (TR – PL) e svolgono un training cognitivo della durata di quattro settimane. Per indagare nel dettaglio le ipotesi del presente studio e valutare se il training ha avuto un effetto sulla memoria prospettica, sono stati analizzati i dati raccolti a T0 e T1, in quanto non vi era un numero sufficiente di partecipanti a T2 dato che la raccolta dati è ancora in corso. Le variabili dipendenti (VD) analizzate sono tre, tutte misurate su scala a intervalli:

- 1) PMT (*Prospective Memory Total*): indice dell'abilità generale di memoria prospettica, che corrisponde al punteggio totale ottenuto al compito di memoria prospettica.
- 2) RRT (*Retrospective Recognition Total*): indice della componente retrospettiva della memoria prospettica, che corrisponde al punteggio totale ottenuto al compito di riconoscimento retrospettivo.
- 3) MIST 24h: indice dell'abilità di memoria prospettica in contesti naturali, che corrisponde al punteggio ottenuto al compito di memoria prospettica a 24 ore.

I punteggi sopraelencati sono stati ottenuti dalla somministrazione di due forme parallele del *Memory for Intentions Screening Test* (MIST) (Raskin S. 2009) a T0 e T1.

### 3.3.3. Valutazione neuropsicologica

Il progetto nel suo complesso prevede la somministrazione a tutti i partecipanti di una batteria neuropsicologica per la valutazione delle funzioni esecutive, della memoria prospettica e diverse scale per la valutazione della qualità di vita, della sintomatologia ansioso-depressiva, dell'apatia e scale funzionali in tre tempi differenti: T0, T1 e T2. I partecipanti con malattia di Parkinson sono stati valutati e hanno svolto il training in fase

ON. Al fine di poter includere nel progetto i partecipanti sono stati inoltre somministrati in fase di screening alcuni test neuropsicologici in associazione ai test somministrati a T0. I test somministrati solamente in fase di screening sono elencati di seguito e suddivisi per dominio cognitivo indagato.

- Funzionamento cognitivo globale: MMSE (Measso et al., 1993) e Mini Mental Parkinson State Examination (MMPSE) (Costa et al., 2013).
- Memoria (episodica): 15 Parole Rey (Immediata, Differita e Recognition) (Carlesimo et al., 1996) e Memoria di Prosa (Immediata e differita) (Carlesimo et al., 2002).
- Prassia costruttiva e abilità visuo-spaziali: Copia di disegni (CD) e Copia di disegni con elementi di programmazione (CDL) (Carlesimo et al., 1996) e Clock Drawing (CDT) (Caffarra et al., 2011).
- Abilità logico-deduttive: Matrici progressive colorate di Raven (PM47) (Carlesimo et al., 1996).
- Linguaggio: Subtest di denominazione della batteria ENPA (nomi e verbi) (Capasso et al., 2001).

I test neuropsicologici somministrati prima del training (T0), immediatamente dopo il training (T1) e dopo due mesi dalla fine del training (T2) sono elencati di seguito e suddivisi per dominio cognitivo indagato.

- Memoria prospettica: Memory for Intention Screening Test (MIST) (Raskin, 2009).
- Funzioni esecutive e abilità attentive: Zoo Map Test (ZOO\_subtest BADS) (Canali et al., 2007); Torre di Londra (TOL) (Krikorian et al., 1994); TMT (Parte A, Parte B) (Giovagnoli et al., 1996); Fluenza Fonologica / Semantica /

Alternata (Costa et al., 2014); Test di Stroop (Barbarotto et al., 1998); Modified card sorting test (MCST) (Nocentini et al., 2002); A test battery for attentional performance (TAP) (Zimmermann et al., 2002).

- Memoria a breve termine e memoria di lavoro: Digit Span e Corsi Block Tapping test (forward e backward) (Monaco et al., 2013).

Le scale per la valutazione della qualità di vita, per la valutazione della sintomatologia ansioso-depressiva, per la valutazione dell'apatia e le scale funzionali somministrate a T0, T1 e T2 sono le seguenti:

- Beck Depression Inventory (BDI-II) (Beck et al., 1961).
- State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, 1983).
- Apathy Evaluation Scale (AES) (Marin et al., 1991).
- Activity of Daily Living (ADL) e Instrumental Activity of Daily Living (IADL) (Lawton, 1969)
- Prospective and Retrospective Memory Test (PRMQ) (Smith et al., 2000).
- Older People's Quality of Life Questionnaire (OPQOL-35) (Bowling, 2009)

Scale somministrate solo ai partecipanti con malattia di Parkinson a T0, T1 e T2:

- Parkinson's disease Quality of Life Questionnaire (PDQ-39) (Hagell et al., 2003).
- Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS) (Kulisevsky et al., 2012).

Inoltre, solamente a T0 è stata indagata la riserva cognitiva di tutti i partecipanti con il Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq) (Nucci et al. 2012) e solamente a T1 viene compilata la System Usability Scale (SUS) (Bangor et al., 2009), questionario volto ad indagare come i partecipanti si sono trovati con il visore di VR e se ci sono state particolari criticità.

### 3.3.4. *Memory for Intentions Screening Test (MIST)*

Al fine di indagare gli effetti del training sulla PM le analisi si sono concentrate sui dati raccolti dalla somministrazione del *Memory for Intentions Screening Test (MIST)* prima e dopo il training (T0 e T1). Il MIST è un test neuropsicologico sviluppato da Raskin e collaboratori nel 2009 per valutare la memoria prospettica. Prevede due forme parallele che includono due fogli per la registrazione delle risposte fornite, due fogli su cui vi è un compito di ricerca di parole, ovvero l'*ongoing task* che il partecipante svolge in contemporanea alle prove del compito, e due fogli sui quali vi è un compito di riconoscimento retrospettivo con domande a risposta multipla, che deve essere somministrato al termine del compito di memoria prospettica. L'utilizzo di due forme parallele consente di minimizzare il potenziale effetto apprendimento che potrebbe facilitare il partecipante a T1.

Il MIST è un test della durata complessiva di circa 30 minuti e in cui il tempo gioca un ruolo fondamentale, infatti, sia lo sperimentatore che il partecipante possono controllare il tempo da un orologio digitale visibile ad entrambi e fondamentale per lo svolgimento dei trial *time-based*. Il materiale necessario per la somministrazione è incluso nel kit del test insieme al manuale e alla scheda riassuntiva dei punteggi utile per lo *scoring*. Il foglio di registrazione include 8 prove (*trial*) che devono essere lette dallo sperimentatore dettagliatamente in specifici tempi calcolati a partire dall'orario di inizio del test (vedi Figura 3.3.4.1.).



Task	Tempo di esecuzione	Compito di Memoria prospettica	Punteggio/Risposta	CE						
A	Tempo di Inizio A: _____	“Tra quindici minuti, per favore mi chiedi di fare una pausa.”								
B	(A+01)	“Quando le darò una penna rossa, per favore scriva il suo nome sul suo foglio” (Indicare il puzzle per la ricerca di parole che ha l’esaminando)								
C	(A+02)	“Tra 2 minuti, mi chiedi per favore quando finirà questa seduta”								
D	(A+03)	“Quando le darò una busta scriva, per favore, il suo indirizzo”								
CC	(A+04)	L’esaminando dovrebbe chiedere all’esaminatore a che ora terminerà la seduta.  Risposta:	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Trial 1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Corretto <input type="checkbox"/></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Incorretto <input type="checkbox"/> Tempo:</td> <td>0   1</td> </tr> </tbody> </table>	Trial 1		Corretto <input type="checkbox"/>	2	Incorretto <input type="checkbox"/> Tempo:	0   1	
Trial 1										
Corretto <input type="checkbox"/>	2									
Incorretto <input type="checkbox"/> Tempo:	0   1									

**Figura 3.3.4.1.** Parte iniziale del foglio di registrazione del MIST (Modificato da Raskin et al., 2010).

I *trial* sono diversi in base alla tipologia di *cue* (*time-based* vs. *event-based*), in base al tipo di risposta richiesta (risposta verbale vs. azione) e in base al tempo che intercorre tra la lettura della prova da parte dello sperimentatore e il momento in cui bisogna eseguire l’intenzione (2 minuti vs. 15 minuti). La somma dei punteggi attribuiti ai singoli *trial* è il *Prospective Memory Total* (PMT), utilizzato come indice dell’abilità generale di memoria prospettica, in quanto ottenuto da *trial* che richiedono l’integrazione sia della componente prospettica che della componente retrospettiva. Dopo aver spiegato dettagliatamente il compito, lo sperimentatore legge il primo *trial* e segna sul foglio di registrazione il tempo di inizio, da quel momento non sarà più possibile fare domande da parte del partecipante, il quale dovrà svolgere il compito di ricerca di parole in contemporanea al compito di

memoria prospettica. Durante lo svolgimento del test lo sperimentatore segna sul foglio di registrazione il punteggio ottenuto ad ogni *trial* sulla base della risposta fornita dal partecipante ed eventuali errori che vengono commessi da quest'ultimo. Successivamente viene somministrato il compito di riconoscimento retrospettivo che si compone di 8 item relativi agli 8 *trial* del compito precedente. Il successo nel riconoscimento è indicativo del mantenimento del contenuto dell'intenzione, per questo motivo il punteggio totale (*Retrospective Recognition Total: RRT*) è utilizzato come indice della componente retrospettiva della memoria prospettica. Nello specifico, lo sperimentatore legge ogni item e 3 possibili alternative di risposta e il partecipante deve scegliere una delle tre alternative in base a cosa crede che avrebbe dovuto ricordarsi di fare in ogni *trial* precedente. Le domande e le risposte possono essere ripetute nel caso in cui il partecipante lo richieda.

Al termine del compito di riconoscimento viene detto al partecipante che l'ultimo *trial* sarebbe stato un compito più a lungo termine che avrebbe dovuto ricordarsi di fare il giorno successivo, in questo modo viene introdotto il compito a 24h. Esso rappresenta un compito più ecologico in cui viene chiesto al partecipante di ricordarsi di chiamare lo sperimentatore il giorno successivo, dopo circa 24h da quel momento, riportando il numero di ore in cui ha dormito la notte precedente. Il compito a 24h riflette più verosimilmente le prestazioni in compiti di memoria prospettica nella vita quotidiana, in quanto il partecipante deve recuperare l'intenzione in un contesto reale di vita quotidiana e non nel contesto controllato di un laboratorio. In quest'ultimo compito, infatti, è concesso al partecipante di utilizzare strumenti compensatori per facilitare il ricordo, come, ad esempio, scrivere su un foglio un appunto. Ovviamente lo sperimentatore non

deve suggerire alcun tipo di aiuto esterno. Il punteggio attribuito al compito a 24h è utilizzato come indice dell'abilità di memoria prospettica in contesti naturali.

#### *3.4. Training: realtà virtuale (VR) e condizioni sperimentali*

Il training consiste in un trattamento delle funzioni attentivo-esecutive implementato in un ambiente di VR eseguito autonomamente da remoto. I partecipanti hanno svolto un training cognitivo intensivo con una frequenza di tre volte a settimana per il periodo di quattro settimane. Ogni sessione ha una durata complessiva di 30 minuti, suddivisa in tre esercizi di 10 minuti che possono essere intervallati da una pausa. Gli esercizi settimanali proposti variano di difficoltà in base al livello di progressione del partecipante. Grazie all'utilizzo della VR i partecipanti sono "immersi" in un ambiente modellato in 3D in cui possono interagire da diverse prospettive, raggiungere oggetti e cambiare l'ambiente stesso. Il sistema utilizzato consiste in un dispositivo di tipo *stand-alone* che include videocamera e *speaker* incorporati (vedi Figura 3.4.1.).



**Figura 3.4.1.** *Visore di realtà virtuale utilizzato.*

I partecipanti indossano il dispositivo-display e interagiscono con l'ambiente virtuale attraverso un controller manuale. I ricercatori controllano da remoto e in tempo reale lo

svolgimento del training cognitivo mediante una piattaforma di telemedicina che consente il trasferimento dei dati in modalità *cloud*. Lo scenario del training è realizzato in un ambiente ecologico molto simile ad ambienti della vita quotidiana. Nello specifico gli esercizi sono svolti nel contesto di un supermercato. Tutti i partecipanti sono stati assegnati in maniera casuale alle due condizioni sperimentali: Training cognitivo (TR) vs. Placebo (PL).

#### *3.4.1. Training cognitivo*

Nella condizione Training cognitivo 26 partecipanti, di cui 14 HC e 12 PD, hanno svolto un training volto a stimolare diverse funzioni attentivo-esecutive. La sessione è suddivisa in tre diversi esercizi che allenano rispettivamente tre diverse funzioni cognitive: *planning*, *shifting* e *updating*. L'ordine in cui vengono presentati i diversi esercizi varia in ogni sessione. Di seguito i tre esercizi descritti nello specifico.

##### 1- Planning

Nell'esercizio che stimola l'abilità di *planning* il partecipante deve pianificare un percorso all'interno di un supermercato al fine di fare la spesa, passando in determinati reparti prima di dirigersi verso l'uscita. Prima di iniziare l'esercizio viene mostrata una mappa dall'alto del supermercato, in modo che il partecipante possa pianificare preventivamente il percorso rispettando alcune regole scritte sulla parte destra dello schermo. Le regole sono:

- Comincia dall'entrata e finisci dall'uscita
- Puoi passare sul percorso verde tutte le volte che vuoi
- Puoi passare sul percorso blu una sola volta

Sul pavimento del supermercato i percorsi percorribili sono segnati da dei pallini. Quando l'esercizio inizia il partecipante deve passare sul percorso pianificato avanzando un passo

alla volta cliccando sul pallino più vicino a sé posto a terra. Il pallino può essere blu o verde e il numero di reparti in cui dover passare aumenta in relazione al livello di progressione del partecipante.

## 2- Shifting

Nell'esercizio che stimola lo *shifting*, invece, il partecipante deve raccogliere in maniera alternata alcuni prodotti posti su uno scaffale di fronte a lui e appartenenti a categorie diverse (es. "frutta e verdura"), per portare a termine l'esercizio è pertanto necessario alternare l'attenzione tra una categoria di prodotti e l'altra. Per prendere un prodotto bisogna cliccare su di esso. Al progredire dei livelli aumentano il numero di categorie tra cui alternare l'attenzione e il numero di prodotti sugli scaffali.

## 3- Updating

Nell'esercizio volto a stimolare la funzione di *updating* il partecipante vede scorrere di fronte a sé una serie di prodotti di diversa natura uno per volta, successivamente viene chiesto di rievocare gli ultimi prodotti che ha visto scorrere in ordine inverso di presentazione. Inizialmente viene chiesto di ricordare gli ultimi due prodotti, prima l'ultimo e poi il penultimo, ma il numero dei prodotti aumenta all'aumentare del livello. Lo svolgimento corretto di questo esercizio rende necessario non solo il mantenimento in memoria dei prodotti osservati, ma soprattutto l'aggiornamento di queste informazioni al fine di rievocare i prodotti nell'ordine inverso.

### 3.4.2. Placebo

Nella condizione Placebo 22 partecipanti, di cui 13 HC e 9 PD, hanno svolto tre diversi esercizi nello stesso setting di VR usato nella condizione Training cognitivo. I partecipanti sono immersi all'interno dello stesso ambiente, tuttavia, in tale condizione,

gli esercizi sono meno stimolanti in quanto le azioni da eseguire richiedono un minor costo in termini di risorse cognitive. Anche in questo caso la sessione è suddivisa in tre diversi esercizi che allenano rispettivamente tre diverse funzioni cognitive: *planning*, *shifting* e *updating*. L'ordine in cui vengono presentati i diversi esercizi varia in ogni sessione. Di seguito i tre esercizi descritti nello specifico.

#### 1- Planning

Nell'esercizio di *planning* il partecipante deve pianificare un percorso all'interno di un supermercato passando in determinati reparti prima di dirigersi verso l'uscita, tuttavia, in questa condizione, l'abilità di *planning* viene stimolata in misura minore in quanto le regole sono diverse. Prima di iniziare l'esercizio viene mostrata una mappa dall'alto del supermercato, in modo che il partecipante possa pianificare preventivamente il percorso rispettando alcune regole scritte sulla parte destra dello schermo. Le regole sono:

- Comincia dall'entrata e finisci dall'uscita
- Puoi passare sul percorso verde tutte le volte che vuoi

In questa condizione, quindi, il partecipante può passare tutte le volte che vuole in qualsiasi corridoio del supermercato, in quanto non vi sono percorsi blu. Questo implica un minor impiego di risorse cognitive nella pianificazione del percorso. Come nella condizione Training cognitivo, i percorsi percorribili sono segnati da dei pallini sul pavimento del supermercato. Quando l'esercizio inizia il partecipante deve passare sul percorso pianificato avanzando un passo alla volta cliccando sul pallino più vicino a sé posto a terra. Tutti i pallini sono verdi e il numero di reparti in cui dover passare aumenta in relazione al livello di progressione del partecipante.

#### 2- Shifting

Nell'esercizio di *shifting* viene detto al partecipante che l'esercizio serve a potenziare le sue capacità di attenzione e che deve raccogliere, il più rapidamente possibile, diverse categorie di prodotti posti di fronte a lui su uno scaffale. In questa condizione non è richiesto di alternare l'attenzione tra diverse categorie di prodotto. Pertanto, il partecipante si impegna solo nell'essere veloce e nel raccogliere solo i prodotti indicati dalle categorie. Per prendere un prodotto bisogna cliccare su di esso e al progredire dei livelli aumentano il numero di categorie di prodotti da raccogliere, il numero di prodotti sugli scaffali e il numero di distrattori (prodotti che non devono essere raccolti).

### 3- Updating

Nell'esercizio volto a stimolare l'abilità di *updating* il partecipante vede scorrere di fronte a sé una serie di prodotti di diversa natura uno per volta, successivamente viene chiesto di rievocare gli ultimi prodotti che ha visto scorrere in ordine di presentazione. Inizialmente viene chiesto di ricordare l'ultimo prodotto, ma il numero aumenta all'aumentare del livello. Lo svolgimento corretto di questo esercizio rende necessario il mantenimento in memoria degli ultimi prodotti osservati.

#### 3.5. *Analisi dei dati*

Per valutare l'effetto del training sulla memoria prospettica è stato utilizzato un Modello Misto lineare con Gruppo (PD – HC) e Condizione sperimentale (TR – PL) come fattori tra i partecipanti, e Tempo (T0 – T1) come fattore entro i partecipanti. Le variabili dipendenti (VD) sono tre punteggi ottenuti al MIST: PMT, RTT e MIST 24h. I punteggi grezzi PMT e RRT sono stati convertiti in *z score* (punti *z*), mentre i punteggi MIST 24h non sono stati convertiti a causa della mancanza di dati normativi di riferimento. Il Modello Misto Lineare consente di analizzare gli effetti principali dei singoli fattori sulla

VD, ovvero analizzare se vi sono differenze statisticamente significative tra i livelli di un singolo fattore sulla VD, ma anche gli effetti di interazione, ovvero gli effetti congiunti di due o più fattori sulla VD. Si ha un effetto di interazione quando l'effetto di un fattore sulla VD è influenzato dall'effetto di un altro fattore. Gli effetti di interazione considerati sono 4:

1) Gruppo (HC/PD) \* Condizione sperimentale (TR/PL), per indagare l'effetto del training nei due gruppi a seconda della condizione sperimentale, indipendentemente dal tempo.

2) Gruppo (HC/PD) \* Tempo (T0/T1), per indagare l'effetto del training nei due gruppi nel tempo, indipendentemente dalla condizione sperimentale.

3) Condizione sperimentale (TR/PL) \* Tempo (T0/T1), per indagare l'effetto del training nelle due condizioni sperimentali nel tempo, indipendentemente dal gruppo.

4) Gruppo (HC/PD) \* Condizione sperimentale (TR/PL) \* Tempo (T0/T1), per indagare l'effetto del training nel tempo nei due gruppi in base alla condizione sperimentale.

Il Modello Misto Lineare consente di tenere conto della variabilità interindividuale tra i partecipanti, garantendo stime più accurate rispetto a modelli più semplici. In caso di effetti statisticamente significativi sono state effettuate delle analisi post-hoc, al fine di analizzare nello specifico l'interazione che ha mostrato l'effetto più significativo. In presenza di confronti multipli è stata utilizzata la correzione False Discovery Rate (FDR).

Di seguito i risultati ottenuti suddivisi per VD indagata.



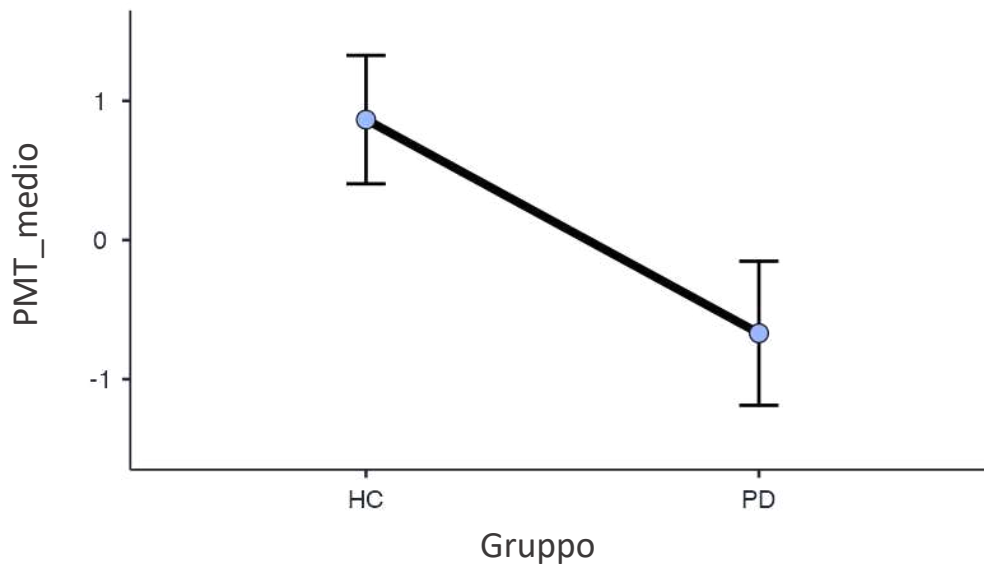
## **CAPITOLO 4**

### **RISULTATI**

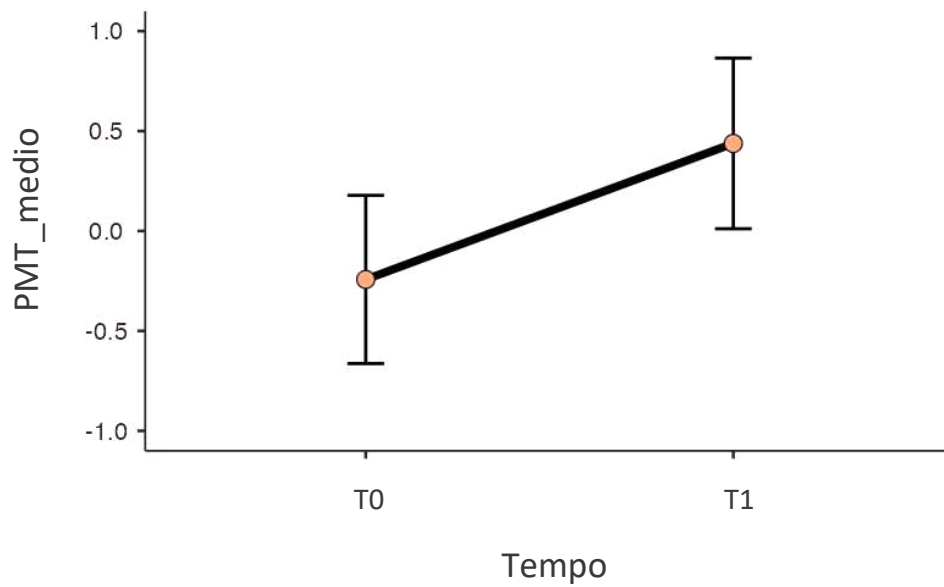
#### *Prospective Memory Total (PMT)*

In questa sezione sono indagati gli effetti sul PMT, ovvero il punteggio totale ottenuto al compito di memoria prospettica del MIST, indice dell'abilità generale di memoria prospettica dei partecipanti. Gli effetti principali dei fattori Gruppo e Tempo sono risultati statisticamente significativi. In particolare, come si può vedere dalle Figure 4.1. e 4.2., i partecipanti del gruppo PD hanno un punteggio (*z score*) significativamente più basso ( $M = -0.66$ ,  $SD = 1.24$ ) al test rispetto ai partecipanti del Gruppo HC ( $M = 0.87$ ,  $SD = 1.70$ ) ( $F_{1,46} = 19.87$ ;  $p < 0.001$ ). Questo effetto principale del fattore Gruppo è presente sia a T0 che a T1 ed è indipendente dalla Condizione sperimentale.

Inoltre, per quanto riguarda l'effetto Tempo, i partecipanti hanno un punteggio (*z score*) significativamente più basso a T0 (prima del training) ( $M = -0.20$ ,  $SD = 1.20$ ) rispetto al tempo T1 (dopo il training) ( $M = 0.58$ ,  $SD = 2.01$ ) ( $F_{1,45} = 7.36$ ;  $p = 0.009$ ). Tale risultato suggerisce quindi una migliore prestazione in compiti di PMT a seguito del training cognitivo. Questo effetto principale del fattore Tempo è presente in entrambi i Gruppi (PD e HC) ed è indipendente dalla Condizione sperimentale. Non si è osservato nessun effetto statisticamente significativo di interazione tra i fattori.



**Figura 4.1.** Rappresentazione grafica del PMT medio ottenuto nei due gruppi (HC vs. PD).

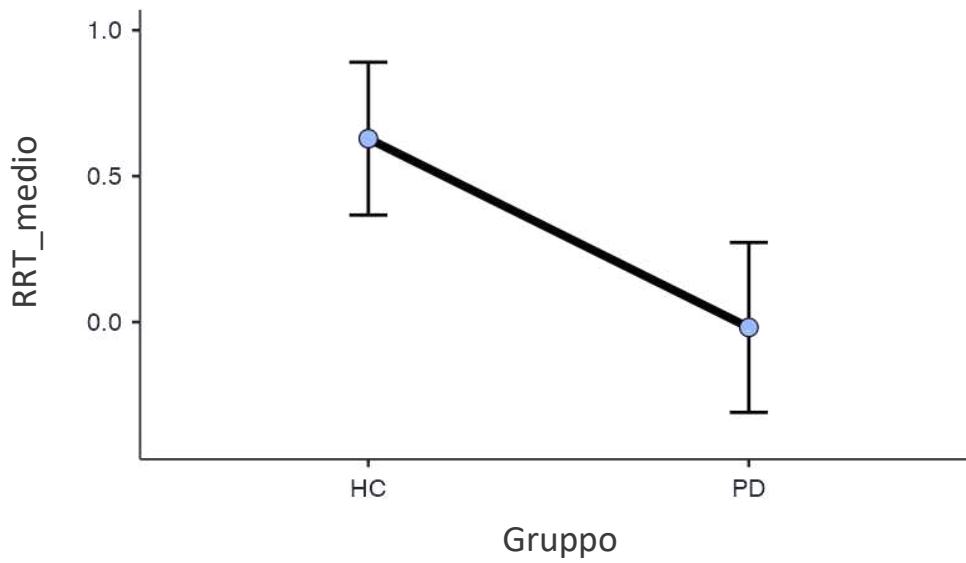


**Figura 4.2.** Rappresentazione grafica del PMT medio ottenuto prima e dopo il training (T0 vs. T1).

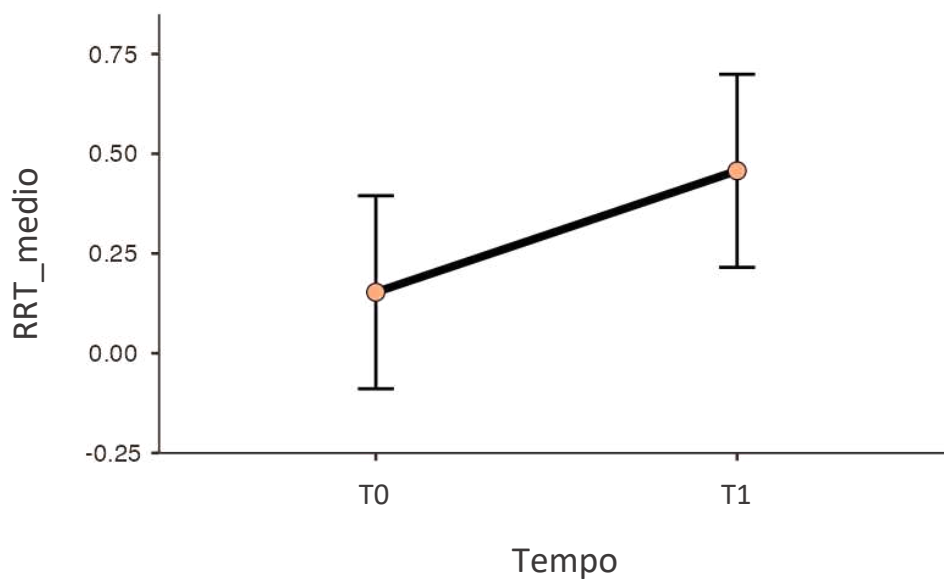
### *Retrospective Recognition Total (RRT)*

In questa sezione sono indagati gli effetti sul RRT, ovvero il punteggio totale ottenuto al compito di riconoscimento retrospettivo del MIST e indicativo della componente retrospettiva della memoria prospettica. Gli effetti principali dei fattori Gruppo e Tempo sono statisticamente significativi. In particolare, come si può vedere dalle Figure 4.3. e 4.4., i partecipanti del gruppo PD hanno un punteggio (*z score*) significativamente più basso ( $M = 0.01$ ,  $SD = 1.10$ ) al test rispetto ai partecipanti del Gruppo HC ( $M = 0.63$ ,  $SD = 0.60$ ) ( $F_{1,45} = 11.07$ ;  $p = 0.002$ ). Questo effetto principale del Gruppo è presente sia a T0 che a T1 ed è indipendente dalla Condizione sperimentale.

Inoltre, per quanto riguarda l'effetto Tempo, i partecipanti al tempo T0 (prima del training) hanno un punteggio (*z score*) significativamente più basso ( $M = 0.19$ ,  $SD = 0.87$ ) rispetto al tempo T1 (dopo il training) ( $M = 0.51$ ,  $SD = 0.93$ ) ( $F_{1,45} = 4.33$ ;  $p = 0.043$ ). Tale risultato suggerisce quindi una migliore prestazione in compiti di RRT a seguito del training cognitivo. Questo effetto del fattore Tempo è presente in entrambi i Gruppi ed è indipendente dalla Condizione sperimentale. Non si è osservato nessun effetto statisticamente significativo di interazione tra i fattori.



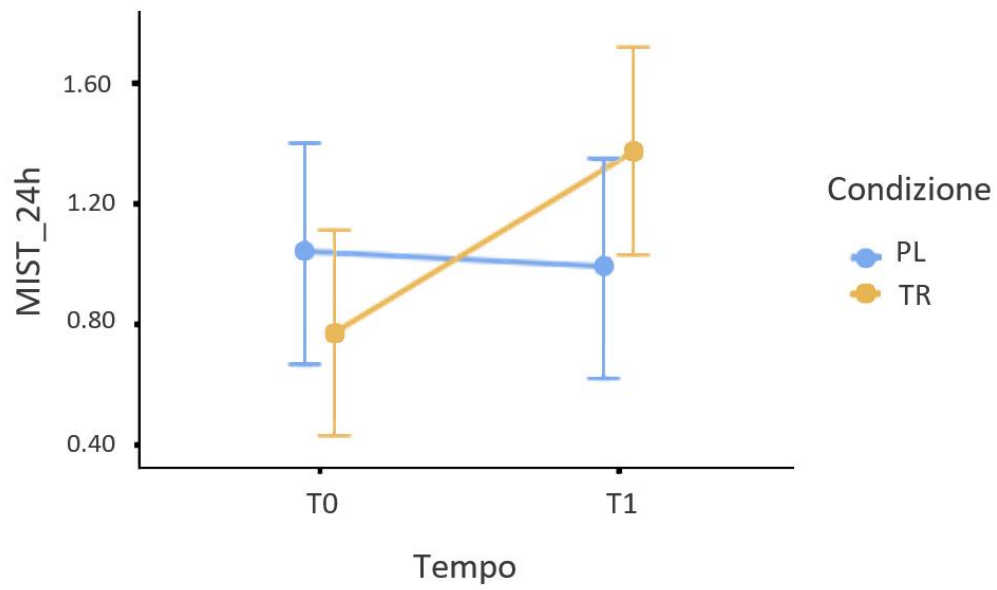
**Figura 4.3.** Rappresentazione grafica del RRT medio ottenuto nei due gruppi (HC vs. PD).



**Figura 4.4.** Rappresentazione grafica del RRT medio ottenuto prima e dopo il training (T0 vs. T1).

### *MIST 24h*

In questa sezione sono indagati gli effetti sul MIST 24h, ovvero il punteggio ottenuto al compito a 24h del MIST, indice dell'abilità di memoria prospettica in contesti naturali. Il principale effetto statisticamente significativo riscontrato è l'effetto di interazione Condizione sperimentale \* Tempo ( $F_{1,44} = 6.09$ ;  $p = 0.018$ ). La presenza di un effetto di interazione tra la Condizione sperimentale e il Tempo indica che l'effetto del Tempo sulla prestazione al compito a 24h è diverso in base al tipo di Condizione sperimentale (Placebo vs. Training cognitivo). Sono state effettuate delle analisi post-hoc al fine di analizzare nello specifico quale confronto tra i diversi livelli delle variabili Condizione sperimentale e Tempo fosse statisticamente significativo. Dalle analisi post-hoc emerge che, nella condizione "Training cognitivo" i partecipanti a T0 (prima del training) hanno un punteggio MIST 24h significativamente più basso ( $M = 0.81$ ,  $SD = 0.90$ ) rispetto al tempo T1 (dopo il training) ( $M = 1.40$ ,  $SD = 0.87$ ) ( $t_{1,45} = .3.31$ ;  $p_{FDR} = 0.002$ ). Pertanto, il punteggio MIST 24h è significativamente maggiore dopo aver svolto il training solamente nella Condizione sperimentale "Training cognitivo". Tale miglioramento si è osservato in entrambi i gruppi (PD e HC) e non si è verificato nella Condizione "Placebo", in cui la differenza di punteggio tra T0 e T1 non è statisticamente significativa ( $t_{1,45} = 0.26$ ;  $p > 0.05$ ). Nella Figura 4.5. è rappresentato graficamente il miglioramento nel punteggio MIST 24h ottenuto dai partecipanti nella condizione Training cognitivo (TR), non osservabile nella condizione Placebo (PL).



**FIGURA 4.5.** *Rappresentazione grafica del MIST 24h medio ottenuto dai partecipanti nelle due condizioni sperimentali (PL vs. TR) prima e dopo il training (T0 vs. T1).*

## CAPITOLO 5

### DISCUSSIONE

Dai dati raccolti è emerso che il training ha portato ad un generale miglioramento dell'abilità di memoria prospettica nei partecipanti con PD-MCI e nei partecipanti anziani sani. Tale miglioramento si riflette in prestazioni migliori in tutte e tre le variabili indagate (PMT, RRT e MIST 24h) a seguito dello svolgimento del training. La principale differenza riscontrata tra i due gruppi è rappresentata dal fatto che i partecipanti anziani sani hanno sempre avuto prestazioni migliori rispetto ai partecipanti con PD-MCI, sia prima che dopo il training e in entrambe le condizioni sperimentali. Questo suggerisce una maggiore compromissione dell'abilità di memoria prospettica nei partecipanti con PD-MCI, interpretazione in linea con gli studi che sostengono la presenza di deficit a carico della memoria prospettica in questa popolazione (Katai et al., 2003; Costa et al., 2015). In particolare, i partecipanti con PD-MCI hanno ottenuto un punteggio PMT medio inferiore rispetto ai partecipanti anziani sani sia prima che dopo il training. Il PMT è il punteggio indicativo dell'abilità generale di memoria prospettica, e la peggior performance degli individui con PD-MCI è interpretato come deficit di memoria prospettica in questa popolazione. Un ulteriore effetto osservato sul PMT è un miglioramento nella prestazione al compito in entrambi i gruppi a seguito del training. Tale miglioramento è interpretato come effetto della stimolazione delle funzioni attentivo-esecutive di *planning*, *shifting* e *updating*. Si può concludere, quindi, che la stimolazione delle funzioni esecutive e attentive oggetto del training ha avuto effetti positivi sull'abilità generale di memoria prospettica.

I partecipanti anziani sani hanno mostrato prestazioni migliori anche nel compito di riconoscimento retrospettivo (maggiore RRT) rispetto ai partecipanti con PD-MCI.

Tale effetto è riscontrabile sia prima che dopo il training. Il RRT è il punteggio indicativo della componente retrospettiva della memoria prospettica, in quanto rispondere correttamente alle domande del test di riconoscimento comporta unicamente il recupero del contenuto dell'intenzione. Pertanto, un RRT medio più basso ottenuto dai partecipanti con PD-MCI conferma la presenza di una compromissione specifica della componente retrospettiva della memoria prospettica in questa popolazione (Foster et al., 2013; Mioni et al., 2015; Smith et al., 2011). Un ulteriore effetto osservato sul RRT è, come nel caso del PMT, un miglioramento in entrambi i gruppi a seguito del training. Questo effetto è interpretato come miglioramento della componente retrospettiva della memoria prospettica a seguito della stimolazione delle funzioni esecutive e attentive stimulate. Il miglioramento riscontrato nel compito di riconoscimento retrospettivo è in linea con gli studi che supportano il coinvolgimento di processi di natura esecutiva non solo nella componente prospettica, ma anche in quella retrospettiva, e che deficit di memoria retrospettiva siano dovuti a difficoltà nell'utilizzo di strategie mnestiche di codifica e recupero del contenuto dell'intenzione (Brønnick et al., 2011; Chiaravalloti et al., 2014; Costa et al., 2014; Emre et al., 2007). Tuttavia, i miglioramenti fino ad ora descritti sono stati riscontrati sia nella condizione Training cognitivo che nella condizione Placebo. Per questo motivo non è possibile individuare, sulla base dei risultati ottenuti, un effetto specifico del training sull'abilità di memoria prospettica. I partecipanti nella condizione Placebo erano immersi all'interno dello stesso ambiente virtuale della condizione Training, tuttavia, gli esercizi erano meno stimolanti in quanto richiedevano un minor coinvolgimento di risorse attentivo-esecutive. Pertanto, il miglioramento riscontrato nella condizione Placebo, rilevabile sia dal PMT che dal RRT, indica che anche lo svolgimento di esercizi cognitivamente meno impegnativi ha dato un effetto positivo sull'abilità di



memoria prospettica. Questi risultati possono essere interpretati in due modi. La prima interpretazione è che gli esercizi di *planning*, *shifting* e *updating* nella condizione Placebo siano sufficientemente stimolanti da portare ad effetti migliorativi sulla memoria prospettica. La seconda interpretazione è che i risultati positivi ottenuti possano essere esito anche di altre fonti di stimolazione, congiuntamente all'effetto degli esercizi. A tal proposito, un importante aspetto da tenere in considerazione è rappresentato dal fatto che i partecipanti hanno svolto il training utilizzando una tecnologia di VR e che la quasi totalità di loro non aveva mai utilizzato prima questo strumento. Propedeutico all'inizio del training è stato, infatti, l'apprendimento dell'utilizzo del visore di VR, al fine di assicurarsi che il partecipante potesse svolgere autonomamente a casa gli esercizi. Alcuni partecipanti hanno mostrato maggiori difficoltà di altri nel riuscire a rapportarsi con questo nuovo strumento e maggiore supporto da parte degli sperimentatori è stato fornito alle persone con malattia di Parkinson rispetto agli anziani sani. Tuttavia, i riscontri forniti da entrambi i gruppi sono stati generalmente positivi, anche da parte di chi ha inizialmente necessitato di supporto telefonico soprattutto nei passaggi che precedono l'avvio degli esercizi. L'aver portato a termine il training nonostante le iniziali difficoltà è indice di forte motivazione al trattamento, e ha sicuramente rappresentato, per queste persone, un piacevole risultato raggiunto e fonte di stimolazione. Inoltre, lo svolgimento del training in maniera autonoma a distanza, grazie all'utilizzo della telemedicina, può essere già di per sé stimolante. Per portare a termine il training i partecipanti hanno dovuto organizzare il loro tempo per svolgere gli esercizi tre volte a settimana in determinati giorni precedentemente stabiliti con lo sperimentatore. Questo rappresenta già di per sé un compito di memoria prospettica, che richiede l'integrazione di processi di *planning*,

*shifting* e *updating*. Questo potrebbe rappresentare un ulteriore vantaggio dell'utilizzo della telemedicina in ambito riabilitativo.

Risultati diversi sono emersi dall'analisi degli effetti sulla terza variabile dipendente indagata: il punteggio MIST 24h. Il MIST 24h è il punteggio ottenuto al compito di memoria prospettica a 24h, in cui i partecipanti dovevano ricordare di chiamare lo sperimentatore il giorno seguente alla valutazione per riportare il numero di ore dormite la notte precedente. Anche in questo caso i partecipanti anziani sani hanno ottenuto un punteggio medio maggiore rispetto ai partecipanti con PD-MCI, effetto che si è riscontrato sia prima che dopo il training. Tali risultati suggeriscono una maggiore difficoltà nel recupero dell'intenzione in contesti reali nelle persone con PD-MCI. Inoltre, entrambi i gruppi di partecipanti hanno migliorato la prestazione al compito a seguito dello svolgimento del training. Tuttavia, l'effetto di interazione tra le variabili indipendenti "Tempo" e "Condizione sperimentale" suggerisce un effetto diverso del training in base alla condizione sperimentale: la prestazione al compito a 24h migliora in entrambi i gruppi solamente dopo aver svolto il training nella condizione Training cognitivo. Quindi, lo svolgimento del training sulle funzioni attentivo-esecutive sembra aver avuto un effetto specifico sulla prestazione in questo compito, che come descritto in precedenza, è il compito più ecologico del MIST. Esso consente di ottenere un indice più "pulito" dell'abilità di memoria prospettica della persona nella vita reale, in quanto il recupero dell'intenzione deve avvenire in contesti reali di vita quotidiana. Una migliore prestazione nel compito a 24h è interpretata come un miglioramento della memoria prospettica in contesti naturali, indice di un effetto di generalizzazione dei risultati ottenuti alla vita di tutti i giorni. La generalizzazione di un training rappresenta un passaggio fondamentale che consente di avvicinarsi al fine ultimo della riabilitazione

cognitiva: il miglioramento dell'autonomia e della qualità di vita della persona. La presenza di un miglioramento nel compito a 24h rappresenta un risultato promettente se si considera il ruolo impattante dei deficit di memoria prospettica sul mantenimento dell'autonomia funzionale. I risultati ottenuti sono esito della stimolazione delle funzioni di *planning*, *shifting* e *updating*, ma potrebbero essere stati favoriti anche dall'utilizzo della VR e della telemedicina. L'utilizzo della VR ha consentito di svolgere gli esercizi in un ambiente che simula contesti reali di vita quotidiana e la tecnologia 3D ha garantito un elevato grado di "immersività" dei partecipanti nello svolgimento del training. Questo ha reso il training maggiormente ecologico. Inoltre, grazie all'utilizzo della telemedicina, i partecipanti hanno svolto gli esercizi nelle proprie abitazioni, ovvero nei contesti in cui un miglioramento dell'abilità di memoria prospettica è auspicabile ai fini del training. Questo potrebbe aver favorito il trasferimento dei risultati ottenuti ai contesti reali di vita quotidiana dei partecipanti.

Fino ad ora sono stati discussi i risultati positivi ottenuti dal training e i potenziali effetti positivi della VR e della telemedicina, successivamente verranno discussi alcuni limiti dello studio, legati soprattutto all'utilizzo di queste tecnologie. Utilizzare un visore di VR ha rappresentato, per molti, un'esperienza stimolante e piacevole, ma alcuni partecipanti hanno trovato difficoltoso approcciarsi per la prima volta a questo strumento. Maggiori difficoltà nel portare a termine il training sono state riscontrate dai partecipanti con PD-MCI rispetto ai partecipanti anziani sani. Inoltre, all'interno del gruppo di partecipanti PD-MCI le persone che hanno incontrato difficoltà sono state coloro con deficit cognitivi di gravità maggiore. Orientarsi all'interno di un ambiente di VR richiede l'integrazione di diverse abilità visuo-spaziali, e precoci deficit nelle abilità visuo-spaziali e visuo-percettive sono stati documentati nella malattia di Parkinson (Brandão et al.,

2020). Le abilità visuo-spaziali sono un insieme di abilità che consentono di individuare e stimare i rapporti spaziali che intercorrono tra l'individuo e gli oggetti e tra gli oggetti stessi, e di percepire l'orientamento degli stimoli visivi in cui ci imbattiamo. Le persone con PD-MCI che in fase di screening hanno mostrato deficit visuo-spaziali hanno riscontrato importanti difficoltà nell'utilizzo della VR. Questo ha comportato, in alcuni casi, l'esclusione del partecipante dallo studio nonostante i criteri di inclusione fossero soddisfatti. Pertanto, l'eterogeneità dei deficit cognitivi riscontrabili nella condizione di declino cognitivo lieve nella malattia di Parkinson e le abilità visuo-spaziali richieste per svolgere gli esercizi non rendono il training estendibile a tutta la popolazione di persone con PD-MCI. Questo aspetto ha importanti ricadute sulla possibilità di generalizzare i risultati ottenuti alla popolazione di persone con PD-MCI, in quanto il campione raccolto potrebbe non essere adeguatamente rappresentativo della popolazione di riferimento. Un ulteriore limite legato all'utilizzo del visore di VR è rappresentato dall'età. Le persone anziane hanno minore familiarità con le nuove tecnologie rispetto a persone giovani. In alcuni casi questo può rappresentare un ostacolo all'efficacia del training, in quanto per alcune persone l'utilizzo della VR può rappresentare una nuova esperienza piacevole e stimolante, ma per altre può costituire fonte di frustrazione e non favorire la motivazione al trattamento. Lo svolgimento del training da remoto, inoltre, ha rappresentato un ostacolo al superamento di eventuali difficoltà riscontrate dai partecipanti. Il supporto a distanza fornito dagli sperimentatori si è concentrato principalmente sui passaggi precedenti l'avvio del training, quindi su aspetti strettamente legati all'utilizzo del visore di VR e non alla struttura propria degli esercizi. Il supporto è stato fornito telefonicamente, ma in alcuni casi è stato necessario incontrare il partecipante di persona per comprendere quale fosse l'origine del problema da risolvere.

Alla luce dei limiti sopradescritti, sarebbe opportuno effettuare opportune modifiche al training al fine di renderlo più accessibile e più piacevole anche per chi, a fronte di deficit cognitivi più severi, potrebbe avere maggiori difficoltà nell'essere autonomo fin dalle prime sessioni. In questo modo l'efficacia del training potrebbe essere testata su campioni più ampi e maggiormente eterogenei in termini di deficit cognitivi.

### *5.1. Conclusione e prospettive future*

Lo svolgimento di un training di VR immersiva sulle funzioni di *planning*, *shifting* e *updating* ha portato ad un miglioramento della prestazione al compito di memoria prospettica *Memory for Intentions Screening Test* (MIST) dei partecipanti allo studio. Punteggi significativamente maggiori sono stati ottenuti in tutte e tre le variabili dipendenti indagate (PMT, RRT e MIST 24h) a seguito dello svolgimento del training. Si conclude, pertanto, un miglioramento dell'abilità di memoria prospettica sia negli individui con malattia di Parkinson e declino cognitivo lieve che negli anziani sani. L'utilizzo della VR ha mostrato risultati promettenti, contribuendo allo sviluppo di un training ecologico che ha favorito un miglioramento dell'abilità di memoria prospettica anche in contesti naturali. Il training è stato svolto autonomamente dai partecipanti e monitorato a distanza dagli sperimentatori grazie all'utilizzo di una piattaforma di telemedicina. Questo ha reso il training più accessibile, riducendo i tempi, gli spostamenti e i costi che lo svolgimento di un training intensivo (tre volte a settimana per un mese) avrebbe comportato se fossero stati utilizzati strumenti tradizionali. Aspetti di criticità del training sono rappresentati dal fatto che la capacità di utilizzare il visore di VR da parte dei partecipanti con malattia di Parkinson può essere influenzata dalla presenza di deficit visuo-spaziali, e la completa autonomia nello svolgimento del training è stata raggiunta con maggiore difficoltà dai partecipanti con deficit cognitivi più severi. Per questo

motivo, è necessario apportare modifiche migliorative agli strumenti utilizzati al fine di rendere il loro utilizzo più facile, favorendo lo studio dell'efficacia del training su un campione più esteso e rappresentativo della popolazione con malattia di Parkinson e declino cognitivo lieve. Rendere più semplice e intuitivo l'avvio degli esercizi consentirebbe di massimizzare gli effetti positivi derivabili dall'utilizzo della VR immersiva e della telemedicina. Una modifica che sarebbe utile apportare potrebbe essere, ad esempio, l'implementazione di un sistema di *screen sharing* (ovvero condivisione dello schermo) che consentirebbe allo sperimentatore di vedere in tempo reale quello che i partecipanti stanno vedendo attraverso il visore. Questo faciliterebbe molto la fase di spiegazione preliminare all'inizio del training e la risoluzione di eventuali problemi a distanza, qualora dovessero scaturirne.

Sulla base dei risultati ottenuti, studi futuri sono necessari al fine di indagare se gli effetti mostrati rimangono stabili nel tempo. Nello specifico, risulta importante effettuare ulteriori analisi sui dati raccolti a due mesi dal termine del training (T2). Inoltre, a fronte degli effetti positivi del training mostrati in due differenti popolazioni (popolazione anziana sana e con malattia di Parkinson), nuove ricerche potrebbero concentrarsi sul valutare l'efficacia del training anche in altre popolazioni cliniche in cui è stata riportata un'alterazione della memoria prospettica. Deficit di memoria prospettica sono stati riscontrati, ad esempio, in persone che hanno subito un trauma cranico (Pavawalla et al., 2012; Mathias et al., 2005) e in malattie psichiatriche quali la schizofrenia (Ordermann et al., 2014).

In conclusione, considerando il contributo positivo dell'utilizzo della VR e della telemedicina nel presente studio, ulteriori ricerche sono necessarie al fine di delineare meglio le potenzialità e i limiti di questi strumenti in ambito riabilitativo. Lo svolgimento

di trattamenti a distanza potrebbe rappresentare, nell'ambito della riabilitazione cognitiva, un importante passo in avanti verso una maggiore distribuzione e accessibilità dei servizi riabilitativi. Tuttavia, è necessario comprendere in quali casi e in che modo l'utilizzo della telemedicina possa essere considerato effettivamente un valido sostituto ai trattamenti tradizionali, oppure rappresentare un utile strumento aggiuntivo. Per questo motivo è importante sviluppare nuovi trattamenti e valutare la loro efficacia.





## BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky., ... & Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75, 1062-1069.
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27, 27-42.
- Bangor, A., Kortum, P., & Miller, J. (2009). Determining what individual SUS scores mean: Adding an adjective rating scale. *Journal of usability studies*, 4, 114-123.
- Barbarotto, R., Laiacona, M., Frosio, R., Vecchio, M., Farinato, A., & Capitani, E. (1998). A normative study on visual reaction times and two Stroop colour-word tests. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 19, 161–170.
- Beck, A. T. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561.
- Beyer, M. K., Bronnick, K. S., Hwang, K. S., Bergsland, N., Tysnes, O. B., Larsen, J. P., ... Apostolova, L. G. (2013). Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 84, 23–28.
- Bosboom, J. L. W., Stoffers, D., & Wolters, E. C. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, 111, 1303-1315.
- Bowling, A. (2009). The Psychometric Properties of the Older People's Quality of Life Questionnaire, Compared with the CASP-19 and the WHOQOL-OLD. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2009, 1–12.

- Brandão, P. R. P., Munhoz, R. P., Grippe, T. C., Cardoso, F. E. C., e Castro, B. M. D. A., Titze-de- Almeida, R., Tomaz, C., & Tavares, M. C. H. (2020). Cognitive impairment in Parkinson's disease: A clinical and pathophysiological overview. *Journal of the Neurological Sciences*, 419, 117177.
- Brandimonte, M. A., Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1996). *Prospective memory: Theory and applications*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Braver, T. S., & West, R. (2008). Working memory, executive control, and aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (A cura di), *The Handbook of Aging and Cognition* (3rd ed., pp. 311– 372). New York: Psychology Press New York.
- Brønneck, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O. B., & Larsen, J. P. (2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25, 114–124.
- Caffarra, P., Gardini, S., Zonato, F., Concari, L., Dieci, F., Copelli, S., ... & Venneri, A. (2011). Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33, 982–988.
- Campos, F. L., Carvalho, M. M., Cristovão, A. C., Je, G., Baltazar, G., Salgado, A. J., Kim, Y., & Sousa, N. (2013). Rodent models of Parkinson's disease: beyond the motor symptomatology, *Frontiers in behavioral neuroscience*, 7, 175.
- Canali, F., Brucki, S. M. D., & Bueno, O. F. A. (2007). Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome (BADS) in healthy elders and Alzheimer's disease patients: Preliminary study. *Dementia & Neuropsychologia*, 1, 154–160.
- Capasso, R., & Miceli, G. (2001). *Esame Neuropsicologico per l'Afasia: ENPA (Vol. 4)*. Milano, Italia: Springer Milano.

- Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., Gainotti, G., Fadda, L., Gallassi, R., Lorusso, S., ... & Parnetti, L. (1996). The Mental Deterioration Battery: Normative Data, Diagnostic Reliability and Qualitative Analyses of Cognitive Impairment. *European Neurology*, 36, 378–384.
- Carlesimo, G. A., Buccione, I., Fadda, L., Graceffa, A., Mauri, M., Lorusso, S., ... & Caltagirone, C. (2002). Standardizzazione di due test di memoria per uso clinico: Breve Racconto e Figura di Rey. *Nuova rivista di neurologia*, 12, 1-13.
- Carlesimo, G. A., Piras, F., Assogna, F., Pontieri, F. E., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2012). Hippocampal abnormalities and memory deficits in Parkinson disease: A multimodal imaging study. *Neurology*, 78, 1939–1945.
- Carlesimo, G. A. (2013). Mini mental Parkinson test: Standardization and normative data on an Italian sample. *Neurological Sciences*, 34, 1797–1803.
- Cherry, K. E., Martin, R. C., Simmons-D'Gerolamo, S. S., Pinkston, J. B., Griffing, A., & Gouvier, W. D. (2001). Prospective remembering in younger and older adults: Role of the prospective cue. *Memory*, 9, 177–193.
- Chiaravalloti, N. D., Ibarretxe-Bilbao, N., DeLuca, J., Rusu, O., Pena, J., García-Gorostiaga, I., & Ojeda, N. (2014). The source of the memory impairment in Parkinson's disease: Acquisition versus retrieval. *Movement Disorder*, 29, 765–771.
- Cholerton, B. A., Zabetian, C. P., Wan, J. Y., Montine, T. J., Quinn, J. F., Mata, I. F., ... & Edwards, K. L. (2014). Evaluation of mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29, 756-764.

- Chung, S. J., Yoo, H. S., Oh, J. S., Kim, J. S., Ye, B. S., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2018). Effect of striatal dopamine depletion on cognition in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 51, 43-48.
- Cockburn, J. (1995). Task interruption in prospective memory: A frontal lobe function?. *Cortex*, 31, 87-97.
- Cohn, M., Giannoylis, I., De Belder, M., Saint-Cyr, J. A., & McAndrews, M. P. (2016). Associative reinstatement memory measures hippocampal function in Parkinson's Disease. *Neuropsychologia*, 90, 25–32.
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, 69, 113–125.
- Costa, A., Peppe, A., Brusa, L., Caltagirone, C., Gatto, I., & Carlesimo, G. A. (2008). Levodopa improves prospective memory in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 601–610.
- Costa, A., Bagoj, E., Monaco, M., Zabberoni, S., De Rosa, S., Papantonio, ... & Carlesimo, G. A. (2014). Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. *Neurological Sciences*, 35, 365–372.
- Costa, A., Peppe, A., Serafini, F., Zabberoni, S., Barban, F., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2014). Prospective memory performance of patients with Parkinson's disease depends on shifting aptitude: Evidence from cognitive Costa, A., Peppe, A., Zabberoni, S., Serafini, F., Barban, F., Scalici, F., ... & Carlesimo, G. A. (2015). Prospective memory performance in individuals with Parkinson's disease who have mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 29, 782.

- Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2018). Prospective memory functioning in individuals with Parkinson's disease: a systematic review. *The Clinical Neuropsychologist*, 32, 937-959.
- rehabilitation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20, 717–726.
- Craik, F. I. M. (1986). A functional account of age differences in memory. In F. Klix & H. Hagendorf (A cura di), *Human memory and cognitive capabilities: Mechanisms and performances* (pp. 409-422). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier-North-Holland.
- Cubo, E., Martinez Martin, P., Martin-Gonzalez, J. A., Rodríguez-Blázquez, C., Kulisevsky, J., & ELEM Group Members. (2010). Motor laterality asymmetry and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 25, 70-75.
- Dixon, R. A., de Frias, C. M., & Bäckman, L. (2001). Characteristics of self-reported memory compensation in older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 650-661.
- Dorsey, E. R., Venkataraman, V., Grana, M. J., Bull, M. T., George, B. P., Boyd, C. M., ... & Biglan, K. M. (2013). Randomized controlled clinical trial of “virtual house calls” for Parkinson disease. *JAMA neurology*, 70, 565-570.
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, memory, and cognition*, 16, 717.
- Einstein, G. O., Holland, L. J., McDaniel, M. A., & Guynn, M. J. (1992). Age-related deficits in prospective memory: the influence of task complexity. *Psychology and aging*, 7, 471.

- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *22*, 1689–1707.
- Foo, H., Mak, E., Chander, R. J., Ng, A., Au, W. L., Sitoh, Y. Y., ... Kandiah, N. (2016). Associations of hippocampal subfields in the progression of cognitive decline related to Parkinson's disease. *Neuroimage Clinical*, *14*, 37–42.
- Foster, E. R., McDaniel, M. A., & Rendell, P. G. (2017). Improving prospective memory in Persons with Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *31*, 451–461.
- Foster, E. R., Rose, N. S., McDaniel, M. A., & Rendell, P. G. (2013). Prospective memory in Parkinson disease during a virtual week: Effects of both prospective and retrospective demands. *Neuropsychology*, *27*, 170–181.
- Giovagnoli, A. R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M., & Capitani, E. (1996). Trail making test: Normative values from 287 normal adult controls. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, *17*, 305–309.
- Glisky, E. (1996). Prospective memory and frontal lobes. In M. Brandimonte, G. O. Einstein, & M. A. McDaniel (A cura di), *Prospective memory: Theory and applications* (pp. 249-266). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Goldman, J. G., Weis, H., Stebbins, G., Bernard, B., & Goetz, C. G. (2012). Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *27*, 1129-1136.
- Hagell, P., Whalley, D., McKenna, S. P., & Lindvall, O. (2003). Health status measurement in Parkinson's disease: Validity of the PDQ-39 and Nottingham Health Profile. *Movement Disorders*, *18*, 773–783.

- Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 29, 634-650.
- Hitch, G. J., & Ferguson, J. (1991). Prospective memory for future intentions: Some comparisons with memory for past events. *European Journal of Cognitive Psychology*, 3, 285-295.
- Irwin, D. J., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2013). Parkinson's disease dementia: convergence of  $\alpha$ -synuclein, tau and amyloid- $\beta$  pathologies. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 626-636.
- Jellinger, K. A. (2015). Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *Journal of Neural Transmission*, 122, 1429-1440.
- Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). The architecture of working memory. In M. D. Rugg (A cura di), *Cognitive neuroscience* (pp. 243–276). Cambridge, MA: MIT Press.
- Kalbe, E., Rehberg, S. P., Heber, I., Kronenbueger, M., Schulz, J. B., Storch, A., ... & Dodel, R. (2016). Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87, 1099-1105.
- Katai, S., Maruyama, T., Hashimoto, T., & Ikeda, S. (2003). Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 704–709.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 9, 1200-1213.

- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative diseases*, 11, 79-92.
- Kliegel, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Plan formation, retention, and execution in prospective memory: A new approach and age-related effects. *Memory & cognition*, 28, 1041-1049.
- Kliegel, M., Phillips, L. H., Lemke, U., & Kopp, U. A. (2005). Planning and realization of complex intentions in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 1501–1505.
- Kliegel, M., & Jäger, T. (2006). Delayed–execute prospective memory performance: The effects of age and working memory. *Developmental neuropsychology*, 30, 819-843.
- Kliegel, M., Jäger, T., & Phillips, L. H. (2008). Adult age differences in event-based prospective memory: a meta-analysis on the role of focal versus nonfocal cues. *Psychology and aging*, 23, 203.
- Kliegel, M., Altgassen, M., Hering, A., & Rose, N. S. (2011). A process-model based approach to prospective memory impairment in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 49, 2166-2177.
- Krikorian, R., Bartok, J., & Gay, N. (1994). Tower of london procedure: A standard method and developmental data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 840–850.
- Krishnan, S., Sarma, G., Sarma, S., & Kishore, A. (2011) Do non motor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging?. *Movement disorders*, 26, 2110–2113.



- Kulisevsky, J., Fernández de Bobadilla, R., Md, J., Martinez-Horta, S., García-Sánchez, C., Md, B., Campolongo, A., Villa, C., ... & Gironell, A. (2012). The Parkinson Disease Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS): A Brief and Specific Instrument To Rate the Impact of PD Cognitive Symptoms on Daily Function (P06.054). *Neurology*, 78, P06.054-P06.054.
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., ... & Burn, D. J. (2014). Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism & related disorders*, 20, 1071-1075.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The gerontologist*, 9, 179-186.
- Manning, K. J., Clarke, C., Lorry, A., Weintraub, D., Wilkinson, J. R., Duda, J. E., & Moberg, P. J. (2012). Medication management and neuropsychological performance in Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 26, 45-58.
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry research*, 38, 143-162.
- Mathias, J. L., & Mansfield, K. M. (2005). Prospective and declarative memory problems following moderate and severe traumatic brain injury. *Brain injury*, 19, 271-282.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: A multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition*, 14, S127-S144.

- McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 268-277.
- Meacham, J.A., & Singer, J. (1977). Incentive effects in prospective remembering. *The Journal of Psychology*, 97, 191-197.
- Measso, G., Cavarzeran, F., Zappalà, G., Lebowitz, B. D., Crook, T. H., Pirozzolo, F. J., ... & Grigoletto, F. (1993). The mini-mental state examination: Normative study of an Italian random sample. *Developmental neuropsychology*, 9, 77-85.
- Mioni, G., Meligrana, L., Rendell, P. G., Bartolomei, L., Perini, F., & Stablum, F. (2015). Event-based prospective memory in patients with Parkinson's disease: The effect of emotional valence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 24, 427.
- Monaco, M., Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2013). Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: Standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurological Sciences*, 34, 749-754.
- Monsell, S. (1996). Control of mental processes. In V. Bruce (A cura di), *Unsolved mysteries of the mind: Tutorial essays in cognition* (pp. 93-148). Hove, UK: Erlbaum.
- Morrell, R. W., Park, D. C., Kidder, D. P., & Martin, M. (1997). Adherence to antihypertensive medications across the life span. *The Gerontologist*, 37, 609-619.
- Morris, N., & Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology*, 81, 111-121.

- Moscovitch, M. (1994). Cognitive resources and dual-task interference effects at retrieval in normal people: the role of the frontal lobes and medial temporal cortex. *Neuropsychology*, 8, 524.
- Nocentini, U., Di Vincenzo, S., Panella, M., Pasqualetti, P., & Caltagirone, C. (2002). La valutazione delle funzioni esecutive nella pratica neuropsicologica: dal Modified Card sorting Test al Modified Card Sorting Test-Roma Version. Dati di standardizzazione. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12, 14-24.
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). The cognitive Reserve Questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring the cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research*, 24, 218-126.
- Olanow, C. W., Stern, M. B., & Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72, 1-136.
- Ordemann, G. J., Opper, J., & Davalos, D. (2014). Prospective memory in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research*, 155, 77-89.
- Overdorp, E. J., Kessels, R. P., Claassen, J. A., & Oosterman, J. M. (2016). The combined effect of neuropsychological and neuropathological deficits on instrumental activities of daily living in older adults: a systematic review. *Neuropsychology review*, 26, 92-106.
- Pagni, C., Frosini, D., Ceravolo, R., Giunti, G., Unti, E., Poletti, M., ... & Tognoni, G. (2011). Event-based prospective memory in newly diagnosed, drug-naive Parkinson's disease patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 1158–1162.
- Parkinson, J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones.

- Pavawalla, S. P., Schmitter-Edgecombe, M., & Smith, R. E. (2012). Prospective memory after moderate-to-severe traumatic brain injury: a multinomial modeling approach. *Neuropsychology*, 26, 91.
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., Song, D. D., ... & Filoteo, J. V. (2014). Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 28, 229.
- Poletti, M., Frosini, D., Pagni, C., Baldacci, F., Nicoletti, V., Tognoni, G., ... & Bonuccelli, U. (2012). Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83, 601-606.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 30, 1591-1601.
- Raskin, S. A. (2009). Memory for intentions screening test: Psychometric properties and clinical evidence. *Brain impairment*, 10, 23-33.
- Raskin, S., Buckheit, C., & Sherrod, C. (2010). Memory for Intentions Screening Test: Manual. Lutz, FL: *Psychological Assessment Resources*.
- Rendell, P. G., & Thomson, D. M. (1999). Aging and prospective memory: Differences between naturalistic and laboratory tasks. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 54, P256-P269.
- Rendell, P. G., McDaniel, M. A., Forbes, R. D., & Einstein, G. O. (2007). Age-related effects in prospective memory are modulated by ongoing task complexity and relation to target cue. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 14, 236-256.

- Shelton, J. T., Lee, J. H., Scullin, M. K., Rose, N. S., Rendell, P. G., & McDaniel, M. A. (2016). Improving prospective memory in healthy older adults and individuals with very mild Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64, 1307–1312.
- Simons, J. S., Schölvinck, M. L., Gilbert, S. J., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2006). Differential components of prospective memory?: Evidence from fMRI. *Neuropsychologia*, 44, 1388-1397.
- Smith, G., Del Sala, S., Logie, R. H., & Maylor, E. A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory*, 8, 311–321.
- Smith, S. J., Souchay, C., & Moulin, C. J. (2011). Metamemory and prospective memory in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 25, 734–740.
- Sollinger, A. B., Goldstein, F. C., Lah, J. J., Levey, A. I., & Factor, S. A. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism & related disorders*, 16, 177-180.
- Spielberger, C. D. (1983). State-trait anxiety inventory for adults.
- Svenningsson, P., Westman, E., Ballard, C., & Aarsland, D. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *The Lancet Neurology*, 11, 697-707.
- Tieri, G., Morone, G., Paolucci, S., & Iosa, M. (2018). Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation: facts, fiction and fallacies. *Expert review of medical devices*, 15, 107-117.
- Walter, S., & Meier, B. (2014). How important is importance for prospective memory? A review. *Frontiers in psychology*, 5, 657.

- Yu, R. L., Wu, R. M., Tai, C. H., Lin, C. H., Cheng, T. W., & Hua, M. S. (2012). Neuropsychological profile in patients with early stage of Parkinson's disease in Taiwan. *Parkinsonism & related disorders*, 18, 1067-1072.
- Zabberoni, S., Costa, A., Peppe, A., Serafini, F., Scalici, F., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2015). Time-based prospective memory functioning in mild cognitive impairment associated with Parkinson's disease: relationship with autonomous management of daily living commitments. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 333.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2002). A test battery for attentional performance. Applied neuropsychology of attention. *Theory, diagnosis and rehabilitation*, 110-151.