



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale - DPG**

**Corso di SCIENZE PSICOLOGICHE COGNITIVE E PSICOBIOLOGICHE**

**Tesi di Laurea Triennale**

**Effetti a breve e lungo termine di Bacopa e Ashwagandha**

**Short and long-term effect of Bacopa and Ashwagandha**

***Relatore***

**Prof. Andrea Facoetti**

***Correlatore***

***Dr.ssa Giovanna Puccio***

***Laureando***

**Fabio Zunino**

**Matricola N°1116737**

**Anno Accademico 2022/2023**

# Indice

## Introduzione

1.	Caratteristiche della Bacopa Monnieri.....	1
1.1.	Informazioni botaniche e fitochimiche.....	1
1.2.	Esperimenti effettuati in vitro e sugli animali.....	2
2.	Domini cognitivi e canoni valutativi.....	4
3.	Effetti cognitivi della Bacopa Monnieri su soggetti sani.....	8
3.1.1.	Effetti dopo una somministrazione acuta.....	8
3.1.2.	Effetti fino a un mese di trattamento.....	10
3.1.3.	Effetti dopo tre mesi di trattamento.....	12
4.	Effetti cognitivi della Bacopa Monnieri su soggetti affetti da ADHD.....	15
5.	Caratteristiche dell'Ashwagandha.....	16
5.1.	Informazioni botaniche e fitochimiche.....	16
6.	Effetti cognitivi dell'Ashwagandha sull'uomo.....	17
7.	Conclusioni.....	20
7.1.	Limiti e lacune delle ricerche esistenti.....	20
7.2.	Riassunto dei risultati.....	21

## Bibliografia

## Introduzione

La scoperta e l'utilizzo di sostanze naturali con effetti benefici sulle funzioni cognitive rappresenta un ambito in rapida espansione della ricerca scientifica. Tra queste, due piante medicinali di particolare interesse sono la Bacopa Monnieri e l'Ashwagandha, entrambe note per le loro proprietà nootropiche. Il mio elaborato finale si propone di esplorare in profondità gli effetti cognitivi di queste due piante, basandosi sugli studi e ricerche condotte in laboratorio e su soggetti umani di cui sono stati estrapolati quelli più affidabili, che adoperano un disegno in doppio cieco e che utilizzano un gruppo di controllo placebo.

Inizieremo analizzando le caratteristiche della Bacopa Monnieri, esaminando sia le sue proprietà botaniche che fitochimiche. Successivamente, passeremo in rassegna gli esperimenti condotti in vitro e sugli animali per comprendere meglio i meccanismi d'azione sottostanti i suoi effetti cognitivi. Esploreremo poi i diversi domini cognitivi e i criteri di valutazione utilizzati per misurare gli effetti della Bacopa Monnieri sulla cognizione.

Saranno poi discusse le ricerche sull'effetto della Bacopa Monnieri su soggetti sani, sia dopo una singola somministrazione che dopo trattamenti più lunghi. Discuteremo inoltre gli studi condotti su soggetti affetti da ADHD, una popolazione che potrebbe trarre particolare beneficio da un intervento nootropico.

Successivamente, ci sposteremo sulla seconda pianta di interesse, l'Ashwagandha, analizzando le sue caratteristiche botaniche e fitochimiche. Ci concentreremo poi sugli effetti cognitivi dell'Ashwagandha sull'uomo, basandoci sui risultati degli studi più recenti.

In conclusione, esamineremo i limiti e le lacune delle ricerche esistenti, riflettendo su come potrebbero essere affrontati in futuri studi. Riassumeremo quindi i risultati principali, tracciando un quadro complessivo degli effetti cognitivi della Bacopa Monnieri e dell'Ashwagandha. Attraverso questa panoramica, speriamo di fornire un contributo alla comprensione scientifica di queste due piante.

## 1. Caratteristiche Bacopa Monnieri

La Bacopa Monnieri (BM) è una pianta che cresce su suoli umidi o in piccoli ristagni d'acqua, è diffusa in tutta l'Asia Orientale e negli Stati Uniti d'America.

E' comune riscontrarla come infestante delle risaie in cui trova un habitat ideale per proliferare (Barrett e Strother, 1978).

Viene utilizzata da oltre mille anni come pianta officinale nella medicina ayurvedica ed è descritta inizialmente nel "*Charaka Samhita*", nel "*Athar-Ved*" e nel "*Susrutu Samhita*" come una "*medhya rasayana*" ovvero un tonico per la mente e la memoria, è estremamente diffuso il suo utilizzo in tutto il mondo (Horrigan & Le Tourneau, 2003).

### 1.1 Informazioni botaniche e fitochimiche

Appartenente alla famiglia delle Scrophulariaceae, la pianta in questione è di piccole dimensioni (circa 20 cm di altezza) e presenta foglie verdi di 5-25 mm carnose e spesse, molto fitte e sempreverdi.

Durante la fioritura, che avviene nei periodi primaverili ed estivi, presenta piccoli fiori formati da 4-5 petali bianchi che producono frutti ovoidali a capsula (Barrett e Strother, 1978).

I componenti farmacologicamente attivi della BM includono steroli, saponine e alcaloidi ampiamente indagati nella letteratura.

Nel 1931 vengono identificate, tra gli alcaloidi, le brahmine (Bose e Bose, 1931), nel 1959 sono riconosciuti i fitosteroli e l'erpestina (Malhotra et al., 1959).

In uno studio del 1963 (Chatterjee et al., 1963) sono stati indicati come componenti alcaloidi (brahmina, nicotina, e erpestina), saponine (monnierina, ersaponina), steroli (b-sitosterolo, stigma-sterolo), d-mannitolo, acido A, e acido betulinico.

I principali costituenti farmacologicamente attivi sono le saponine, come i bacosidi A e B, responsabili di molti degli effetti della pianta, infatti generalmente viene indicata la quantità di bacosidi presenti negli estratti utilizzati dagli sperimentatori (Sivaramakrishna et al., 2005).

Possono essere rintracciati numerosi altri studi riguardanti i componenti della BM tuttavia tale argomento non verrà ulteriormente approfondito in questa sede in quanto sono già stati identificati i costituenti principali.

## 1.2 Esperimenti effettuati in vitro e sugli animali

I numerosi componenti di questa pianta esprimono numerosi effetti che sono stati studiati sia in vitro che sugli animali.

Molto importanti sono gli effetti antiossidanti (Bhattacharya et al., 2000 ; Janani et al., 2008 ; Pawar et al., 2001 ; Sumathy et al., 2001 ; Volluri et al., 2011), vengono riportati anche effetti antinfiammatori (Channa et al., 2006 ; Jain et al., 1994 ; Mathur et al., 2010 ; Viji & Helen 2011), gastroprotettivi (Dorababu et al., 2004 ; Rao et al., 2000 ; Rubaba et al., 2018), antidepressivi (Sairam et al., 2002 e Zhou et al., 2004), ansiolitici (Bhattacharya e Ghosal 1998; Sudershan et al., 2018), antiallergici (Samiulla et al., 2001) e capacità in vitro antitumorali (Ahmad et al., 2015 ; Elangovan et al., 1995; Rohini e Devi, 2008).

Infine pare abbia effetti positivi sulle funzioni cognitive, aspetto principale di questo elaborato.

Parlando di effetti cognitivi in esperimenti in vivo s'intende la capacità di apprendimento di nuovi comportamenti adatti al contesto.

Gli effetti sulle funzioni cognitive sono stati esaminati da Singh e colleghi (1988). In questo studio, le sostanze attive di BM, conosciute come Bacosidi A e B, hanno dimostrato di migliorare la capacità di apprendimento e memoria nei roditori. La somministrazione di queste sostanze ha ridotto il tempo necessario per completare determinati compiti, aumentato le risposte positive e migliorato l'indice di ri-apprendimento. Hanno anche ridotto il tempo di reazione e il numero di giorni di addestramento in un test di evitamento condizionato, migliorando quindi la velocità dell'apprendimento. Inoltre, le bacosidi hanno ridotto l'assunzione di cloruro di litio in un test di avversione condizionata al gusto. Questi effetti sono stati correlati alla dose somministrata.

L'insieme di questi risultati suggerisce che le bacosidi potrebbero avere un effetto facilitante sulla capacità di ritenzione mentale.

Ulteriori conferme (Dhawan e Singh, 1996) mostrano una maggiore velocità nell'apprendimento del comportamento adeguato, per i roditori trattati con i bacosidi, sia in test simili a quelli effettuati da Singh e colleghi (1998), sia nell'Y-maze test, che valuta la capacità di apprendimento e la memoria spaziale.

Esso consiste nel posizionare i roditori in un labirinto a forma di "Y", con tre bracci di uguale lunghezza. Nel test di alternanza spontanea, si osserva l'animale mentre esplora il labirinto. Un roditore con una memoria spaziale normale tenderà a esplorare il braccio del labirinto che non ha ancora visitato, fornendo un indicatore di funzionamento della memoria. Un tasso di alternanza elevato suggerisce che

l'animale ha una buona memoria spaziale e può ricordare quali bracci ha visitato di recente. Pertanto, un aumento del tasso di alternanza dopo il trattamento con le bacosidi può indicare un miglioramento nella funzione cognitiva della memoria spaziale.

I test sono stati ripetuti in diverse condizioni come ad esempio la privazione del sonno, indicando una migliore ritenzione delle informazioni anche in stati alterati. Simili risultati vengono ottenuti anche da Singh e Dhawan (1997) dove alcuni roditori mostravano minor tempo di apprendimento nei test a cui erano sottoposti, attribuiti anch'essi all'effetto dei bacosidi A e B.

## 2. Domini cognitivi e canoni valutativi

Prima di poter analizzare gli studi sull'essere umano è necessario un breve excursus su quelli che sono i canoni della valutazione cognitiva.

Essa infatti è una pratica molto diffusa anche all'infuori degli esperimenti ad esempio nella valutazione dei disturbi neurocognitivi.

Tali criteri sono presenti nel DSM-5 e racchiudono le funzioni cognitive in sei domini; attenzione complessa, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, percettivo-motorio e cognizione sociale.

Ognuno dei quali racchiude differenti aspetti misurati da tipologie di test differenti.

L'attenzione complessa:

consiste nell'insieme dei processi attentivi, essi vengono valutati attraverso test che misurano per quanto tempo è possibile svolgere un compito, come ad esempio premere un pulsante (*attenzione sostenuta*), test che valutano la capacità di discernere determinate informazioni dal contesto (*attenzione selettiva*) o test che valutano la capacità di svolgere due compiti in contemporanea, come tamburellare mentre si ascolta una storia letta ad alta voce (*attenzione divisa*).

Inoltre è possibile quantificare la velocità di elaborazione cronometrando il tempo di esecuzione di un qualsiasi test appartenente a queste tipologie.

Alcuni esempi di test che valutano l'attenzione complessa sono lo Stroop test e il Trail Making Test (TMT) Parte A.

Lo Stroop test valuta l'abilità di inibire una risposta automatica. Viene chiesto al soggetto di leggere i colori scritti in inchiostro di colore diverso (ad esempio, la parola "rosso" scritta in inchiostro blu), e deve denominare il colore dell'inchiostro invece del nome del colore, mentre il TMT parte A valuta l'attenzione e la velocità di elaborazione e richiede al soggetto di collegare dei numeri in ordine crescente.

Le funzioni esecutive:

questo dominio include una serie di abilità cognitive di alto livello necessarie per la pianificazione, il problem solving, la presa di decisioni e la regolazione del comportamento. Le funzioni esecutive includono anche la flessibilità mentale, il controllo degli impulsi e la capacità di organizzare e sequenziare le attività.

Essi sono valutati attraverso test come i labirinti o la sistemazione di oggetti (*pianificazione*), alternative concorrenti (*processo decisionale*), ripetizioni all'indietro

di numeri o lettere (*memoria di lavoro*), compiti d'interferenza semantica (*inibizione*), o compiti in cui è richiesto di passare da una forma di risposta ad un'altra come ad esempio da risposta verbale a risposta tramite pulsante (*flessibilità cognitiva*).

Alcuni esempi di test che valutano il dominio delle funzioni esecutive sono il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) e il TMT parte B.

Il WCST valuta la flessibilità cognitiva e la capacità di cambiare strategie in risposta al feedback. Il soggetto deve abbinare delle carte secondo diverse regole che cambiano nel corso del test, mentre nel TMT Parte B, al soggetto viene presentata una pagina con 25 cerchi, ognuno dei quali contiene un numero (da 1 a 13) o una lettera (da A a L). Il compito del soggetto è quello di collegare i cerchi in ordine, alternando tra numeri e lettere (cioè, 1-A-2-B-3-C, ecc.), valuta l'attenzione, la velocità di elaborazione, la flessibilità mentale e le funzioni esecutive.

L'apprendimento e la memoria:

costituito dai meccanismi atti a codificare e immagazzinare le informazioni nel tempo, viene analizzato attraverso test che misurano la capacità di ripetere un elenco di parole, immediatamente dopo l'acquisizione (*memoria immediata*), dopo un breve lasso di tempo (*memoria recente*), o anche dopo lunghi periodi (*memoria a lungo termine*). A seconda delle informazioni da memorizzare e rievocare possono essere identificati differenti tipologie di memoria, ad esempio per i fatti si indica la *memoria semantica* o la *memoria autobiografica* se si tratta di eventi personali, qualora l'apprendimento fosse implicito è *la memoria procedurale* ad essere valutata attraverso bersagli che non possono essere percepiti consciamente.

Alcuni esempi di test che valutano l'apprendimento e la memoria sono il Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) e la Wechsler Memory Scale (WMS).

Il RAVLT valuta la memoria verbale, viene chiesto al soggetto di ricordare una lista di parole attraverso vari tentativi e dopo un ritardo, mentre la WMS è una batteria di test che valuta diverse componenti della memoria, tra cui la memoria verbale, la memoria visiva e la memoria di lavoro.

Il linguaggio:

consiste nella capacità di manipolare simboli comuni ad una società per trasmettere informazioni attraverso l'uso della parola o della scrittura.

Include la comprensione del linguaggio parlato e scritto, l'espressione verbale, la denominazione, la ripetizione, la fluenza del discorso, la capacità di scrivere e la comprensione della lettura.



Di esso si valutano il *linguaggio espressivo*, *la grammatica*, *la sintassi* e il *linguaggio recettivo*, attraverso test come il la denominazione di Boston e il Token Test.

Il Test di denominazione di Boston valuta la capacità di denominare oggetti presentati in immagini, mentre il Token Test valuta la comprensione del linguaggio, viene chiesto al soggetto di seguire istruzioni verbali di complessità variabile.

Il percettivo-motorio:

questo dominio si riferisce alla capacità di riconoscere e identificare oggetti, colori e forme, nonché di comprendere e ricreare modelli spaziali.

Comprende anche la prassia, la capacità di pianificare e eseguire movimenti coordinati.

Viene valutato, ad esempio, con compiti di bisezione di linee (*percezione visiva*), disegni (*abilità visuo-costruttiva*), l'inserimento di blocchi in tavole sagomate (*percettivo-motoria*), la capacità di mimare o utilizzare oggetti (*funzioni prassiche*), o il riconoscimento di volti/colori (*funzioni gnosiche*).

Alcuni esempi di test valutativi sono il Test di copia del disegno di Rey-Osterrieth e il Test di discriminazione delle linee di Benton.

Il Test di copia del disegno di Rey-Osterrieth valuta la capacità di copiare un disegno complesso, può essere utilizzato per valutare le funzioni visuo-spaziali e la memoria visiva, mentre nel Test di discriminazione delle linee di Benton vengono mostrate al soggetto 30 tavole sulle quali sono disegnate due linee con diversa inclinazione. Il soggetto deve confrontare le inclinazioni delle linee presenti su ogni tavola, con un modello sul quale sono rappresentate tutte le inclinazioni possibili, disposte a raggiera, valuta la cognizione spaziale e la capacità di giudizio spaziale.

La cognizione sociale:

si riferisce alla capacità di funzionare in modo appropriato in contesti sociali, lavorativi e personali. Ciò può includere la capacità di prendersi cura di sé, di gestire le finanze, di svolgere i compiti domestici, di interagire con gli altri in modo efficace e di adattarsi a nuove situazioni o cambiamenti.

Vengono valutati aspetti quali: le capacità di riconoscere le emozioni o gli stati mentali altrui (*teoria della mente*).

Generalmente diversi domini cognitivi vengono coinvolti contemporaneamente durante i vari compiti, essi infatti cooperano l'uno con l'altro generando un sistema complesso e quindi è frequente che uno stesso test possa valutare differenti domini.

### **3. Effetti cognitivi della Bacopa Monnieri su soggetti sani**

Dopo questo breve excursus, ora analizziamo gli studi che sono stati effettuati sull'uomo: gli studi sono suddivisi in tre gruppi:

Il primo consiste nei test effettuati dopo una somministrazione acuta di una singola dose d'estratto di BM, effettuati quindi prima e 1-2 ore dopo l'ingestione.

Il secondo gruppo dagli esperimenti caratterizzati da circa un mese di trattamento.

Infine dall'insieme degli esperimenti con un periodo di trattamento che sia di almeno 3 mesi.

Come indicato nell'introduzione tutti gli esperimenti presi in considerazione sono effettuati in doppio cieco e con controllo placebo, in quanto ritenuti tra i più affidabili (Harris et al, 2001).

#### **3.1 Effetti dopo una somministrazione acuta**

I principali studi riguardanti l'assunzione di una singola dose sugli esseri umani si sono focalizzati sull'analisi degli effetti sulla memoria o sul miglioramento delle capacità cognitive come ad esempio la capacità di mantenere l'attenzione (attenzione sostenuta).

Il primo studio preso in esame è stato effettuato da Nathan e colleghi (2001) sono stati somministrati 300 mg di estratto di BM (Keenmind® CDRI 08), ma non ha riscontrato nessun miglioramento significativo in nessuno dei test effettuati, i quali vengono utilizzati per valutare una serie di domini cognitivi, tra cui memoria verbale (Rey Auditory Verbal Learning Test), memoria di lavoro (Digit Span), velocità di elaborazione (Digit Symbol Substitution Test; Symbol Digit Modalities Test), comprensione (Speed of Comprehension Test), funzioni esecutive (Trail Making Test B), e tempo di reazione (Inspection Time).

Il fatto che non siano emerse differenze significative tra il gruppo placebo e il gruppo che ha assunto la BM suggerisce che il trattamento non ha avuto un impatto su queste aree della funzione cognitiva, ovvero i domini dell'apprendimento e memoria, del linguaggio e delle funzioni esecutive.

Ad ogni modo ciò non costituisce una prova definitiva, potrebbe essere che il trattamento influenzi aspetti che non sono stati misurati da questi test specifici o che il trattamento sia più efficace per alcuni individui e non per i soggetti dell'esperimento sani e a sviluppo tipico.

Uno studio del 2012 (Downey et al, 2012) ha dimostrato che dopo una somministrazione acuta possono emergere delle differenze significative, in particolare nel numero di risposte corrette in test che consistevano nella ripetuta sottrazione di 3 o 7 da un dato numero per un tempo massimo di 2 minuti, i quali valutano specificamente la memoria di lavoro e la velocità di presa di decisione.

La memoria di lavoro è la capacità di mantenere e manipolare le informazioni nella mente per brevi periodi di tempo, che è una competenza richiesta per la sottrazione ripetuta. La velocità di presa di decisione, d'altra parte, riguarda la rapidità con cui un individuo può processare le informazioni e prendere una decisione, che è un'altra competenza richiesta per questo tipo di attività.

Durante questo esperimento è stato somministrato 320 mg o 640 mg di Keenmind CDRI 08, un estratto di BM.

L'estratto utilizzato conteneva la stessa percentuale di bacosidi utilizzato nello studio di Nathan e colleghi (2001).

Un altro studio è stato effettuato nel 2013 (Benson et al, 2013), utilizzando le stesse dosi dello stesso estratto utilizzato da Downey e colleghi (2012), ma sottoponendo a test differenti i partecipanti, da questi si sono rilevate significative le differenze nello Stroop test e nel test di ricerca di lettere alla dose di 320 mg sia a 1 ora che a 2 ore dopo la somministrazione.

Lo Stroop test misura principalmente l'abilità di controllo cognitivo e l'inibizione della risposta, aspetti dell'attenzione selettiva e delle funzioni esecutive.

Il controllo cognitivo si riferisce proprio alla capacità di dirigere la propria attenzione e concentrarsi su un compito specifico, ignorando le distrazioni o le informazioni irrilevanti. L'inibizione della risposta è la capacità di sopprimere le risposte automatiche o dominanti quando sono richieste risposte non abituali o non automatiche.

Nella ricerca di lettere invece vengono mostrate 4 lettere per poco tempo, quindi appaiono dei nuovi caratteri e bisogna indicare se appartengono ai 4 iniziali.

Valuta principalmente l'attenzione visiva selettiva e la velocità di elaborazione, appartenenti al dominio dell'attenzione complessa.

L'attenzione visiva selettiva è la capacità di concentrarsi su un particolare stimolo o un gruppo di stimoli in un campo visivo più ampio, ignorando gli stimoli irrilevanti.

La velocità di elaborazione si riferisce alla rapidità con cui un individuo può percepire, elaborare e rispondere alle informazioni.

Le differenze significative tra i punteggi del gruppo placebo e i punteggi del gruppo che ha assunto la BM dei due studi precedenti (Benson et al, 2013 ; Downey et al, 2012) suggeriscono quindi che la BM influenzi positivamente i processi cognitivi indagati da quei test, ovvero la memoria di lavoro, la velocità di presa di decisione, l'abilità di controllo cognitivo, la capacità di inibizione della risposta, l'attenzione visiva selettiva e la velocità di elaborazione, appartenenti ai domini dell'attenzione complessa e dell'apprendimento e memoria.

Alcune di queste funzioni tuttavia, non mostravano alcun miglioramento nell'esperimento di Nathan e colleghi (2001), in particolare nella memoria di lavoro, nella velocità di elaborazione e nel tempo di reazione oltre alle altre funzioni indagate.

Pertanto pare che la somministrazione acuta di BM possa migliorare le funzioni cognitive, ma sarebbero necessari ulteriori studi sull'argomento prima di poter affermare con certezza tale effetto.

### **3.2 Effetti fino a un mese di trattamento**

In questo paragrafo esamineremo i lavori che consistono in almeno un mese di trattamento rispetto alla condizione di baseline.

Nello studio di Stough e colleghi (2001), nessun test somministrato mostrava differenze significative rispetto al placebo dopo 5 settimane di trattamento con 320mg d'estratto di BM (Keenmind (CDRI08)). Diversi aspetti cognitivi sono stati investigati in questo studio.

La memoria è stata valutata attraverso l'uso dell'Auditory Verbal Learning Test (AVLT) e del Digit Span Test. L'AVLT si concentra sulla memoria verbale e misura aspetti come il tasso di apprendimento, il tasso di dimenticanza e l'interferenza, sia proattiva che retroattiva. Il Digit Span Test, invece, valuta la memoria di lavoro, che è la capacità di mantenere e manipolare le informazioni in memoria per brevi periodi di tempo.

La velocità di elaborazione è un altro aspetto chiave che è valutato da diversi test. Lo Speed of Comprehension Test, il Digit Symbol Substitution Test, il Simple Reaction Time, il Choice Reaction Time e i test di Working Memory Speed, tutti misurano la rapidità con cui un individuo può percepire, elaborare e rispondere alle informazioni.

Le funzioni esecutive, che sono abilità come il passaggio da un compito all'altro, la pianificazione, l'organizzazione e l'inibizione della risposta, vengono valutate dal Trail Making Test Parte B e dal Digit Span Test Backward.

L'attenzione è un altro dominio valutato, misurati con il Trail Making Test Parte A e il Digit Symbol Substitution Test, in particolare l'attenzione visiva e la capacità di concentrarsi su un compito specifico.

Infine, il test di Working Memory Capacity valuta la capacità della memoria di lavoro, che riguarda quante informazioni un individuo può mantenere e manipolare nella mente per brevi periodi di tempo.

Si potrebbe concludere che la BM in questione non ha avuto un impatto sostanziale sui domini cognitivi misurati da questi test. Questi domini includono la memoria, la velocità di elaborazione, le funzioni esecutive, l'attenzione visiva, il tempo di reazione e la capacità della memoria di lavoro.

Ciò viene confermato anche da un altro studio che non trova differenze significative rispetto al gruppo placebo nei domini cognitivi valutati (Nathan et al., 2004) in esse veniva somministrata la BM assieme ad un'altra nota pianta ayurvedica, il ginkgo biloba.

Questi domini includono: la coordinazione visuo-motoria, la velocità di scansione visiva, l'apprendimento incidentale, l'attenzione sostenuta (valutati tramite il Digit Symbol Substitution Test), la velocità di elaborazione delle informazioni (misurati attraverso il Speed of Comprehension Test), i processi attentivi e la formazione della memoria immediata (valutati con il Digit Span), la velocità motoria, l'abilità di tracciamento concettuale e visuo-motorio (misurati con il Trail Making Test), la memoria immediata, l'apprendimento verbale, l'interferenza proattiva, la memoria a breve termine a seguito di una lista di interferenze e la memoria a lungo termine a seguito di un ritardo (valutati con il Rey Auditory Verbal Learning Test), la velocità di acquisizione delle informazioni e la capacità di giudizio discriminativo (misurati tramite l'Inspection Time), ed infine la memoria di lavoro (valutata con il Cognometer Test of Working Memory).

Tuttavia effetti di miglioramento sulla qualità della memoria e sulla continuità dell'attenzione sono stati ritrovati a 4 settimane di trattamento (Peth-Nui et al., 2012), l'assunzione di BM, ha mostrato miglioramenti significativi in vari domini cognitivi. Ha migliorato la qualità e la velocità della memoria, così come la continuità e la potenza

dell'attenzione. Questi effetti sono stati riscontrati sia con un dosaggio giornaliero di 300 mg che di 600 mg già dopo 4 settimane.

I soggetti in questione erano anziani con un'età superiore ai 60 anni, mentre negli altri studi (Nathan et al., 2004; Stough et al., 2001) l'età variava dai 18 ai 68 anni con un'età media di circa 40 anni.

Tali effetti di miglioramento cognitivo sono stati riscontrati anche su pazienti sani tra i 19 e i 22 anni (Kumar et al., 2016), L'uso di 150 mg giornalieri d'estratto di BM (Bacognize®) ha migliorato significativamente l'attenzione, la capacità di resistere alle distrazioni e la memoria di lavoro, come dimostrato dal test dello Digit Span Backward, ed è stato anche osservato un miglioramento nel richiamo immediato di materiale logico e nella comprensione del linguaggio attraverso i miglioramenti nel logical memory test.

L'effetto della BM sulla cognizione con 4-6 settimane di trattamento sembra variare in base all'età dei partecipanti e al dosaggio utilizzato. Alcuni studi su partecipanti di età media non hanno riscontrato miglioramenti significativi nei vari domini cognitivi dopo il trattamento con BM (Nathan et al., 2004; Stough et al., 2001).

Tuttavia, studi su partecipanti più anziani e giovani adulti hanno riscontrato miglioramenti nella memoria, nell'attenzione e in altre funzioni cognitive dopo l'assunzione di BM (Kumar et al., 2016; Peth-Nui et al., 2012). Quindi, l'efficacia della BM dopo circa un mese di trattamento non può essere pienamente confermato, i risultati eterogenei potrebbero dipendere da specifici fattori demografici o variabili individuali.

### **3.3 Effetti dopo 3 mesi di trattamento**

Nello studio precedentemente discusso (Stough et al., 2001), non si sono rilevati risultati significativi a 5 settimane, tuttavia alla 12° settimana sembrano emergere.

Dopo 12 settimane di trattamento con l'estratto di BM, sono stati osservati miglioramenti significativi in diversi aspetti cognitivi.

In particolare, si è notato un miglioramento nella velocità di elaborazione delle informazioni, come misurato dal tempo di elaborazione delle informazioni nel test dell'Inspection Time.

Questo suggerisce che l'estratto di BM può influenzare positivamente la velocità con cui le informazioni vengono elaborate durante le prime fasi dell'elaborazione cognitiva.

Oltre a ciò, l'estratto di BM ha mostrato di avere un effetto positivo sull'apprendimento verbale e il consolidamento della memoria, come misurato dall'AVLT.

Questo indica che l'estratto può migliorare la capacità di apprendere nuove informazioni e di consolidare queste informazioni nella memoria a lungo termine.

È interessante notare che questi benefici sono diventati significativi solo dopo 12 settimane di trattamento, suggerendo che l'efficacia dell'estratto di BM può richiedere un uso prolungato per manifestarsi.

Alcuni di questi dati sono confermati anche da ulteriori studi (Morgan & Stevens, 2010). Dopo la somministrazione per dodici settimane di 300 mg giornalieri dell'estratto di BM (BacoMind) è stato riscontrato un miglioramento significativo nell'apprendimento verbale, nell'acquisizione della memoria e nel richiamo ritardato, come misurato dal Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT).

Tuttavia, nonostante si siano osservati miglioramenti in altri domini cognitivi, questi non erano statisticamente significativi. In particolare, i miglioramenti nella memoria visiva misurata dal Rey-Osterrieth Complex Figure Test, nelle prestazioni di memoria soggettiva misurate dal Memory Complaint Questionnaire e nelle funzioni esecutive misurate dal Trail Making Test non erano sufficientemente grandi da distinguere il gruppo che ha assunto Bacopa da quello placebo.

Ulteriori risultati significativi emergono nello studio di Calabrese e colleghi del 2008.

Lo studio ha riscontrato che i partecipanti che assumevano 300 mg giornalieri di estratto di Bacopa mostravano un miglioramento significativo nel punteggio di richiamo ritardato, misurato con il Rey Auditory Verbal Learning Test.

Questo suggerisce un miglioramento nell'apprendimento e nella memoria verbale.

Inoltre, sono stati riscontrati miglioramenti anche nello Stroop test, che valuta la capacità di ignorare le informazioni irrilevanti, il gruppo Bacopa ha mostrato un miglioramento significativo, mentre il gruppo placebo è rimasto invariato.

Non sono state riscontrate differenze significative nel Divided Attention Task, che misura la capacità di dividere l'attenzione tra compiti multipli, né nel test di memoria di lavoro immediata del Wechsler Adult Intelligence Scale.

Tuttavia Sathyanarayanan e colleghi (2013) affermano che non sono emerse differenze significative in nessuna delle aree cognitive esaminate dopo le 12 settimane di trattamento con 450 mg giornalieri di estratto di BM (Bacomind). Queste aree includono l'apprendimento verbale e la memoria (misurati dal Rey Auditory Verbal Learning Task), la velocità di elaborazione delle informazioni (misurata dal Inspection Time Task), l'attenzione e la memoria di lavoro (misurate dal Rapid Visual Information Processing Test), e l'abilità di inibire informazioni irrilevanti (misurata dal test di Stroop).

Ciò è direttamente in contraddizione con molti dei risultati ottenuti negli esperimenti esaminati precedentemente (Calabrese et al., 2008; Morgan & Stevens, 2010; Stough et al, 2001), in particolare sono contrastanti gli effetti riscontrati sul dominio dell'apprendimento, della memoria e dell'attenzione complessa.

La mancanza di differenze significative dopo un trattamento di 12 settimane è stata riscontrata anche da Roodenrys e colleghi (2002) che utilizzarono una serie di test per valutare diversi aspetti delle funzioni cognitive.

La BM non ha influenzato la memoria a breve termine e a lungo termine (valutate tramite il richiamo immediato e ritardato di un breve racconto), la memoria di lavoro (misurata dal compito di digit span e dal compito visivo di tapping sequenziale di blocchi), la velocità di elaborazione e l'attenzione (valutate dal compito di codifica velocizzato), mettendo anch'essi in discussione gli effetti sulla memoria e sull'attenzione complessa.

In una meta-analisi (Kongkeaw et al 2014) in cui vengono analizzati molti degli studi precedenti, affermano che non vi sono prove certe di un collegamento diretto sul miglioramento della memoria o dell'attenzione dall'utilizzo di BM, situazione dubbia dovuta dall'eterogeneità dei risultati.

Tuttavia pare che, talvolta, acceleri le prese di decisioni all'interno dei test e i tempi di esecuzione indicando un miglioramento nello svolgimento dei compiti, sono quindi necessari ulteriori studi prima di poter confermare l'effetto di miglioramento delle funzioni cognitive nei soggetti sani.

Sempre nella stessa meta-analisi affermano che possono esserci risultati più promettenti su soggetti affetti da Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD).



#### **4. Effetti cognitivi della Bacopa Monnieri su soggetti affetti da ADHD**

L'ADHD è un disturbo neurobiologico dell'autoregolazione, caratterizzato da pattern persistenti di inattenzione, iperattività e/o impulsività, che sono più frequenti e gravi di quanto ci si aspetterebbe in base all'età e allo sviluppo del soggetto. Il termine ADHD è comunemente utilizzato per descrivere quello che era conosciuto in passato come Attention Deficit Disorder (ADD).

I sintomi dell'ADHD possono includere difficoltà a mantenere l'attenzione su un'attività, difficoltà a organizzare compiti, dimenticanze quotidiane, movimenti eccessivi o incontrollati, parlare eccessivamente, interrompere gli altri o avere difficoltà ad aspettare il proprio turno.

L'ADHD può influenzare sia i bambini che gli adulti, e può causare significative difficoltà a scuola, sul lavoro e nelle relazioni interpersonali.

Nello studio di Kean e colleghi (2022) è stato riscontrato che i bambini, affetti da ADHD, assumendo BM hanno fatto significativi progressi in termini di precisione, mantenendo un tempo di reazione stabile durante un test di attenzione selettiva (Stroop Test).

Inoltre, questi bambini hanno mostrato una maggiore capacità di elaborare correttamente e accuratamente le informazioni, come dimostrato da una riduzione degli errori in un test di attenzione divisa (shifting attention test).

A livello di velocità di elaborazione, i bambini che assumevano BM hanno dimostrato un miglioramento rispetto al gruppo placebo.

Infine, sono emersi miglioramenti nella flessibilità cognitiva e nella funzione esecutiva nei bambini che assumevano BM, con un aumento significativo della capacità di adattarsi a istruzioni in rapido cambiamento e sempre più complesse, e una migliore capacità di ragionare, controllare gli impulsi, formare strategie e prendere decisioni.

Risultati simili sono rintracciabili nello studio di Negi e colleghi (2000), come affermato nella meta-analisi (Kongkeaw et al 2014), tuttavia non è stato possibile rintracciare il testo di tale studio.

## **5. Caratteristiche dell'ashwagandha**

La *withania somnifera*, comunemente chiamata ashwagandha (ASH), cresce spontaneamente in tutta l'India nord-occidentale e al di fuori dell'India è diffusa in Pakistan, Afghanistan, Palestina, Egitto, Giordania, Marocco, Spagna, Isole canarie, Africa orientale, Congo, Madagascar e Sud Africa. Queste aree rappresentano ampie variazioni di suolo, precipitazioni, temperatura e altitudine (Atal & Schwarting, 1961).

Generalmente però predilige i suoli secchi ed è conosciuta da millenni nella medicina ayurvedica per le sue proprietà medicinali, viene infatti definito un tonico contro l'invecchiamento, lo stress, le malattie e le disfunzioni sessuali (Weiner & Weiner, 1994).

### **5.1 Informazioni botaniche e fitochimiche dell'ashwagandha**

L'ashwagandha (ASH), è una pianta perenne della famiglia delle Solanaceae, stessa famiglia di piante come le patate, i pomodori e le melanzane.

È una pianta resistente che può crescere fino a 175 centimetri di altezza, con foglie ovali verde chiaro e fiori verde-giallastri. I frutti sono piccoli, lisci e di forma sferica, di colore arancione-rosso quando sono maturi, e contengono semi gialli.

I principali componenti dell'ASH sono withanolidi, saponine e alcuni alcaloidi.

I principali costituenti chimici di queste piante, i withanolidi, sono principalmente localizzati nelle foglie (Mir et al., 2014 ; Mirjalili et al., 2009), ma frequentemente vengono utilizzati estratti ricavati dalle radici di questa pianta.

## **6. Effetti cognitivi dell'ashwagandha sull'uomo**

Uno studio pilota (Choudhary et al., 2017) è stato progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'ashwagandha nel migliorare la memoria e le funzioni cognitive negli adulti con lieve compromissione cognitiva.

Dopo otto settimane di trattamento con 600 mg d'estratto di ASH, il gruppo trattato ha dimostrato miglioramenti significativi rispetto al gruppo placebo sia nella memoria immediata, verbale e visiva. Questi risultati sono stati evidenziati dai punteggi ottenuti sui subtest della Wechsler Memory Scale III per Logical Memory I e II, Verbal Paired Associates I e II, Faces I e II, e Family Pictures I e II.

Il subtest Logical Memory misura la memoria verbale. Inizialmente, viene letto un breve racconto ai partecipanti, e poi viene chiesto loro di ripetere quanti più dettagli possibile. Dopo un intervallo di tempo, viene chiesto loro di ricordare il racconto senza che venga riletto.

Il subtest Verbal Paired Associates valuta la capacità di ricordare coppie di parole. Ai partecipanti vengono presentate diverse coppie di parole e poi viene chiesto loro di ricordare la seconda parola di ciascuna coppia quando viene fornita la prima. Questo processo viene ripetuto dopo un intervallo di tempo senza la presentazione iniziale delle coppie di parole.

Il subtest Faces, esamina la memoria visiva per i volti. Ai partecipanti vengono mostrate diverse fotografie di facce e poi viene chiesto loro di identificarle all'interno di un altro gruppo.

Questa procedura viene ripetuta dopo un intervallo di tempo senza la presentazione iniziale dei volti.

Il subtest Family Pictures valuta la memoria visiva per scene complesse.

Ai partecipanti vengono mostrate diverse scene di famiglia e poi viene chiesto loro di descrivere le scene nel dettaglio. Questa attività viene ripetuta dopo un intervallo di tempo senza la presentazione iniziale delle scene.

Questi risultati dimostrano miglioramenti nel dominio dell'apprendimento e memoria. Inoltre il gruppo trattato con ASH ha anche mostrato un miglioramento significativamente maggiore nella funzione esecutiva, nell'attenzione sostenuta e nella velocità di elaborazione delle informazioni, come indicato dai punteggi sull'Eriksen Flanker Task, Wisconsin Card Sort Test, Trail-Making Test Part A e Mackworth Clock Test.

Pertanto, l'ASH può essere efficace nel migliorare sia la memoria immediata, verbale e visiva nelle persone con lieve compromissione cognitiva, oltre a migliorare le funzioni esecutive, l'attenzione e la velocità di elaborazione delle informazioni.

In un altro studio (Chengappa et al., 2013), 500 mg giornalieri d'estratto di ASH hanno portato a benefici significativi in tre compiti cognitivi specifici nei soggetti con disturbo bipolare. Questi benefici sono stati evidenziati attraverso il test Digit Span Backward, che valuta la memoria di lavoro uditivo-verbale.

Inoltre il Flanker Task, un test che misura la capacità di un individuo di rispondere a stimoli specifici mentre ignora informazioni di disturbo, ovvero misurando quanto velocemente un individuo può rispondere a uno stimolo senza essere distratto, ha

mostrato che i partecipanti hanno tempi di reazione più veloci rispetto al gruppo placebo.

Infine, vi sono miglioramenti nel Penn Emotional Acuity Test che è un test per misurare la cognizione sociale, suggerendo un potenziale miglioramento nella loro capacità di interpretare le emozioni altrui (dominio della cognizione sociale), nella capacità di memorizzare parole (dominio dell'apprendimento e della memoria) e nella capacità di attenzione selettiva (dominio dell'attenzione complessa).

Nello studio (Pingali et al., 2014), 500 mg giornalieri d'estratto di ASH hanno condotto a effetti positivi sulle prestazioni cognitive e psicomotorie in individui sani. Per valutare queste prestazioni sono stati utilizzati diversi test psicometrici.

Il Finger Tapping Test, che misura le prestazioni del sistema motorio, il Choice Discrimination Test e il Digit Symbol Substitution Test, che valutano l'attenzione e le prestazioni sensorimotorie del cervello, oltre a stimare la velocità di risposta psicomotoria, il Digit Vigilance Task, che valuta l'allerta e la vigilanza, e infine il Card Sorting Test, che valuta le funzioni sensoriali, motorie, centrali integrative ed esecutive.

Dopo 14 giorni di trattamento con l'estratto di ASH, i ricercatori hanno riscontrato una riduzione significativa del tempo di reazione nei test effettuati rispetto al placebo.

Questo indica un effetto positivo dell'estratto sulla funzione psicomotoria.

In termini specifici, è stato osservato un decremento medio del tempo di reazione del 6% nel Simple Reaction Test, del 7% nel Digit Symbol Substitution

Test e del 3% nel Digit Vigilance Task rispetto al placebo. Questi risultati suggeriscono un miglioramento nelle prestazioni cognitive e psicomotorie dei partecipanti all'esperimento.

In conclusione esistono prove cliniche preliminari a supporto degli effetti pro-cognitivi degli estratti di ASH. I dati disponibili sembrano promettenti, e sarebbe utile pianificare un trial clinico metodologicamente rigoroso con un campione ampio e ben definito per tradurre queste scoperte in risultati clinici significativi.

C'è la speranza che nuovi e più efficaci farmaci per trattare la disfunzione cognitiva possano essere sviluppati utilizzando estratti standardizzati di ASH o i suoi costituenti bioattivi.

Ciò viene avvalorato dalla rassegna sistematica di Qin Xiang Ng e colleghi (2020).

## 7. Conclusioni

Dopo aver presentato le caratteristiche delle piante e gli studi sui loro effetti cognitivi possiamo ora trarre delle conclusioni a riguardo, tuttavia prima è necessario soffermarci sulle numerose lacune e i limiti che sono stati riscontrati durante l'analisi delle suddette ricerche.

### 7.1) Limiti e lacune delle ricerche esistenti

Gli studi sull'ASH e la BM hanno mostrato risultati promettenti sugli effetti cognitivi di queste piante. Tuttavia, ci sono diverse aree in cui la ricerca è limitata o presenta lacune.

Un aspetto significativo è che molte delle ricerche sono state condotte su animali o in vitro, cioè in laboratorio utilizzando cellule o tessuti, e non su esseri umani. Questo è importante perché gli effetti osservati in queste condizioni potrebbero non riflettere esattamente ciò che accade nel corpo umano.

Anche quando sono stati condotti studi sugli esseri umani, questi studi spesso hanno avuto campioni di dimensioni ridotte.

Ciò significa che un numero relativamente piccolo di persone è stato incluso, il che può rendere difficile la generalizzazione dei risultati a un gruppo più ampio.

Numerosi studi non hanno utilizzato un design di ricerca rigoroso come il doppio cieco o non hanno incluso un gruppo di controllo, fattori che potrebbero aumentare il rischio di risultati inaffidabili, quest'ultimi non sono stati presi in considerazione in questo elaborato, ma gli studi con disegni affidabili rappresentano una porzione minima della letteratura esistente.

C'è anche una certa variabilità nel modo in cui l'ashwagandha e la Bacopa monnieri sono state somministrate negli studi, in termini sia di dosaggio che di forma di somministrazione.

Questo rende difficile stabilire un dosaggio ottimale o standardizzato per ottenere benefici cognitivi.

Infine, non ci sono studi a lungo termine sugli effetti dell'ashwagandha e della Bacopa monnieri.

Questo significa che non sappiamo molto su possibili effetti collaterali o rischi associati all'uso a lungo termine di queste piante.

In sintesi, mentre ci sono prove preliminari che suggeriscono che l'ashwagandha e la Bacopa monnieri possono avere effetti benefici sulla cognizione, ci sono anche molte aree in cui la ricerca è ancora insufficiente.

Saranno necessari ulteriori studi per confermare e ampliare la nostra comprensione di questi potenziali benefici.

Queste informazioni sono state estrapolate da rassegne e meta-analisi (Kongkeaw et al 2014; Pase et al., 2012; Ng et al., 2020)

## 7.2 Riassunto dei risultati

La Bacopa Monnieri ha dimostrato di poter migliorare alcuni aspetti cognitivi come la memoria, l'attenzione e le funzioni esecutive sia dopo una somministrazione acuta (Benson et al, 2013; Downey et al, 2013) sia dopo dei periodi più prolungati di trattamento (Calabrese et al., 2008 ; Kumar et al., 2016 ; Morgan e Stevens, 2010 ; Peth-Nui et al., 2012 ; Stough et al, 2001).

In generale si può osservare che nei soggetti sani ci sono miglioramenti significativi in diversi test che valutano processi quali la memoria di lavoro, la memoria a breve e lungo termine, la capacità di attenzione mantenuta, l'attenzione selettiva e la rapidità nell'elaborare le informazioni.

Tuttavia dall'analisi degli studi emergono risultati contrastanti, infatti sia per la somministrazione acuta (Nathan et al., 2001), sia per i trattamenti della durata di circa un mese (Nathan et al., 2004; Stough et al, 2001), sia per i trattamenti della durata di tre mesi (Roodenrys et al., 2002; Sathyanarayanan et al., 2013), esistono diversi esperimenti che non riscontrano alcuna differenza tra i soggetti che hanno assunto la BM e il gruppo placebo nei domini sopra indicati.

Questi risultati contrastanti potrebbero derivare da alcune delle lacune presentate nel paragrafo precedente, ad esempio nella quantità di estratto, o erba utilizzati, talvolta somministrata senza considerare le differenze di massa corporea dei soggetti o in alcuni casi viene indicata la percentuale di bacosidi presenti, senza specificare quali essi siano, né le altre sostanze presenti.

Inoltre spesso gli esperimenti sono composti da un numero esiguo di soggetti e spesso non vengono considerate le differenze individuali dei soggetti, come ad esempio la loro dieta, che come mostrato da Young e colleghi (2022) potrebbe avere un notevole impatto sugli effetti.

Risultati più concordi sono stati ottenuti su soggetti affetti da ADHD (Kean et al., 2022; Negi et al., 2000) e pare che la BM possa ridurre i sintomi favorendo l'attenzione complessa, aspetto intaccato da tale patologia, tuttavia il numero di studi è ancora troppo limitato.

Tali aspetti andrebbero approfonditi da ulteriori esperimenti prima di poter affermare con certezza la capacità della BM di migliorare le funzioni cognitive.

L'ashwagandha, invece, mostra dei risultati molto più lineari. Dagli esperimenti esaminati pare che essa possa migliorare domini cognitivi quali: l'attenzione complessa, la memoria e la velocità di elaborazione delle informazioni.

Questi risultati sono stati ottenuti sia su soggetti sani (Pingali et al., 2014), che su pazienti affetti da sindrome bipolare (Chengappa et al., 2013) o da una lieve forma di compromissione cognitiva (Choudhary et al., 2017).

Nonostante la maggiore uniformità dei risultati essi sono stati tratti da esperimenti pilota e pertanto anche in questo caso è necessario che vengano avvalorati da studi futuri eseguiti con disegni affidabili e con un numero maggiore di partecipanti.

Studi	Età media	N° soggetti	Dose al giorno	Durata	Tipologia soggetti	Task Cognitivi
Benson et al, 2013	25.23	17	640 mg 320 mg	Somm. acuta	sani	Mental Arithmetic, Stroop, Letter Search, Visual Tracking
Downey et al, 2012	25.25	24	640 mg 320 mg	Somm.acuta	sani	Mental Arithmetic
Calabrese et al., 2008	73.5	48	300 mg	12 sett.	sani	AVLT, Stroop, Divide Attention Task, Letter-Digit test
Kumar et al., 2016	Tra 19 e 22 anni	60	300 mg	30 giorni	sani	Digit span, Paired Associate Task, Logical Memory Task, Memory Span for Nonsense Syllables, Finger Tapping Test, Simple Reaction Test, Choice Reaction Test, Choice Discrimination Test, Digit Picture Substitution Test
Morgan e Stevens, 2010	Più di 55 anni	81	300 mg	12 sett.	sani	AVLT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, TMT
Nathan et al., 2001	37.4	38	320 mg	Somm. acuta	sani	AVLT, Digit Span, Digit Symbol Substitution Test, Symbol Digit Modalities Test, Speed of Comprehension Test, TMT
Nathan et al., 2004	42	85	300 mg	4 sett.	sani	Digit symbol substitution test, Speed Of Comprehension test, Digit span, TMT, AVLT, Inspection time, Cognometer test of working memory
Peth-Nui et al., 2012	62.62	60	300 mg 600 mg	12 sett.	sani	Risultano significativi la velocità di memoria, la continuità dell'attenzione e la qualità della memoria
Roodenrys et al., 2002	49	76	300 mg o 450 mg	12 sett.	sani	Logical Memory Task, Digit span, Speeded coding task, Paired Associate Task, Finger Tapping Test
Sathyanarayanan et al., 2013	42	72	450 mg	12 sett.	sani	AVLT, Inspection Time Task, Rapid Visual Information Processing Test, Stroop
Stough et al, 2001	39.4	46	320 mg	12 sett.	sani	AVLT, Digit Span, TMT, Inspection Time, Simple reaction time, Choice reaction time, Speed of comprehension test, Digit Symbol Substitution Test

**Tabella 1:** sintesi degli esperimenti con estratto di BM esaminati, i task evidenziati in verde sono quelli che hanno mostrato differenze significative rispetto al gruppo placebo



Studi	Età media	N° soggetti	Dose al giorno	Durata	Tipologia soggetti	Task cognitivi
Chengappa et al., 2013	Tra i 18 e i 65 anni	53	500 mg	8 sett.	Bipolari di tipo I,II	Digit span, Flanker task, Penn Emotional Acuity Test, Shifting Test, Strategic Target Detection Test, Word List Memory, Finger Tapping Tests
Choudhary et al., 2017	più di 35 anni	50	300 mg	8 sett.	Lieve compromissione cognitiva	logical memory I e II, verbal paired associates I e II, faces I e II, family pictures I e II, letter-digit-spatial span, Shepard Mental Rotation Task, Wisconsin Card Sort Test, Flanker Task, TMT A, Mackworth Clock Test
Pingali et al., 2014	24.9	26	500 mg	14 giorni	sani	simple reaction, choice discrimination, digit symbol substitution, digit vigilance, card sorting tests, Finger tapping test

**Tabella 2:** sintesi degli esperimenti con estratto di ASH esaminati, i task evidenziati in verde sono quelli che hanno mostrato differenze significative rispetto al gruppo placebo

## Bibliografia

1. Ahmad, S., Mallick, M. N., Akhtar, M. S., Najm, M., Tamboli, E., & Husain, S. (2015). Evaluation of anticancer potential of *Bacopa monnieri* L. against MCF-7 and MDA-MB 231 cell line. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7(4), 325. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.168038>
2. Atal, C. K., & Schwarting, A. E. (1961). Ashwagandha—an ancient Indian drug. *Economic Botany*, 15(3), 256-263.
3. Barrett, S. C. H., & Strother, J. L. (1978). Taxonomy and natural history of bacopa (scrophulariaceae) in california. *Systematic Botany*, 3(4), 408. <https://doi.org/10.2307/2418753>
4. Benson, S., Downey, L. A., Stough, C., Wetherell, M., Zangara, A., & Scholey, A. (2013). An acute, double-blind, placebo-controlled cross-over study of 320 mg and 640 mg doses of bacopa monnieri (CDRI 08) on multitasking stress reactivity and mood. *Phytotherapy Research*, 28(4), 551–559. <https://doi.org/10.1002/ptr.5029>
5. Bhattacharya, S. K., Bhattacharya, A., Kumar, A., & Ghosal, S. (2000). Antioxidant activity of *Bacopa monniera* in rat frontal cortex, striatum and hippocampus. *Phytotherapy Research*, 14(3), 174–179. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1573\(200005\)14:3%3C174::aid-ptr624%3E3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1573(200005)14:3%3C174::aid-ptr624%3E3.0.co;2-o)
6. Bhattacharya, S. K., & Ghosal, S. (1998). Anxiolytic activity of a standardized extract of *Bacopa monniera*: an experimental study. *Phytomedicine*, 5(2), 77-82.
7. Bose, K. C., & Bose, N. K. (1931). Extraction of Brahmine—an alkaloid present in the plant *Bacopa monnieri*. *Journal of Indian medical association*, 1, 60.
8. Calabrese, C., Gregory, W. L., Leo, M., Kraemer, D., Bone, K., & Oken, B. (2008). Effects of a standardized bacopa monnieri extract on cognitive

performance, anxiety, and depression in the elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 14(6), 707–713.

<https://doi.org/10.1089/acm.2008.0018>

9. Channa, S., Dar, A., Anjum, S., & Yaqoob, M. (2006). Anti-inflammatory activity of *Bacopa monniera* in rodents. *Journal of ethnopharmacology*, 104(1-2), 286-289.
10. Chatterjee, N., Rastigi, R.P. & Dhar, M.L. (1963) Chemical Examination of *Bacopa monniera* Wettst. Part I: Isolation of Chemical Constituents. *Indian Journal of Chemistry*, 1, 212-215.
11. Chengappa, K. N., Bowie, C. R., Schlicht, P. J., Fleet, D., Brar, J. S., & Jindal, R. (2013). Randomized placebo-controlled adjunctive study of an extract of *withania somnifera* for cognitive dysfunction in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(11), 1076–1083. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08413>
12. Choudhary, D., Bhattacharyya, S., & Bose, S. (2017). Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) Root Extract in Improving Memory and Cognitive Functions. *Journal of dietary supplements*, 14(6), 599–612. <https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1284970>
13. Dhawan, B. N., & Singh, H. K. (1996). Pharmacological studies on *Bacopa monniera*, an Ayurvedic nootropic agent. *European Neuropsychopharmacology*, (6), 144.
14. Downey, L. A., Kean, J., Nemeh, F., Lau, A., Poll, A., Gregory, R., Murray, M., Rourke, J., Patak, B., Pase, M. P., Zangara, A., Lomas, J., Scholey, A., & Stough, C. (2012). An acute, double-blind, placebo-controlled crossover study of 320 mg and 640 mg doses of a special extract of *bacopa monnieri* (CDRI 08) on sustained cognitive performance. *Phytotherapy Research*, 27(9), 1407–1413. <https://doi.org/10.1002/ptr.4864>
15. Dorababu, M., Prabha, T., Priyambada, S., Agrawal, V. K., Aryya, N. C., & Goel, R. K. (2004). Effect of *Bacopa monniera* and *Azadirachta indica* on

gastric ulceration and healing in experimental NIDDM rats. *Indian journal of experimental biology*, 42(4), 389–397.

16. Elangovan, V., Govindasamy, S., Ramamoorthy, N., & Balasubramanian, K. (1995). In vitro studies on the anticancer activity of *Bacopa monnieri*. *Fitoterapia (Milano)*, 66(3), 211-215.
17. Harris, R. P., Helfand, M., Woolf, S. H., Lohr, K. N., Mulrow, C. D., Teutsch, S. M., & Atkins, D. (2001). Current methods of the U.S. preventive services task force. *American Journal of Preventive Medicine*, 20(3), 21–35.  
[https://doi.org/10.1016/s0749-3797\(01\)00261-6](https://doi.org/10.1016/s0749-3797(01)00261-6)
18. Horrigan, B., & Le Tourneau, M. (2003). Traditional medicine fact sheet updated by WHO. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 9(5), 21.
19. Jain, P., Khanna, N. K., Trehan, N., Pendse, V. K., & Godhwani, J. L. (1994). Antiinflammatory effects of an Ayurvedic preparation, Brahmi Rasayan, in rodents. *Indian journal of experimental biology*, 32(9), 633-636.
20. Janani, P., Sivakumari, K., & Parthasarathy, C. (2008). Hepatoprotective activity of bacoside A against N-nitrosodiethylamine-induced liver toxicity in adult rats. *Cell Biology and Toxicology*, 25(5), 425–434.  
<https://doi.org/10.1007/s10565-008-9096-4>
21. Kean, J. D., Downey, L. A., Sarris, J., Kaufman, J., Zangara, A., & Stough, C. (2022). Effects of *Bacopa monnieri* (CDRI 08®) in a population of males exhibiting inattention and hyperactivity aged 6 to 14 years: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy research : PTR*, 36(2), 996–1012. <https://doi.org/10.1002/ptr.7372>
22. Kongkeaw, C., Dilokthornsakul, P., Thanarangsarit, P., Limpeanchob, N., & Norman Scholfield, C. (2014). Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of *Bacopa monnieri* extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(1), 528–535.  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.008>

23. Kumar, N., Abichandani, L. G., Thawani, V., Gharpure, K. J., Naidu, M. U. R., & Venkat Ramana, G. (2016). Efficacy of standardized extract of bacopa monnieri(bacognize®) on cognitive functions of medical students: A six-week, randomized placebo-controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/4103423>
24. Malhotra, C. L., & DAS, P. K. (1959). Pharmacological studies of *Herpestis monniera*, Linn., (Brahmi). *The Indian journal of medical research*, 47(3), 294–305.
25. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5. Tr.it. Raffaello Cortina, Milano, 2015*
26. Mathur, A., Verma, S. K., Purohit, R., Singh, S. K., Mathur, D., Prasad, G. B. K. S., & Dua, V. K. (2010). Pharmacological investigation of *Bacopa monnieri* on the basis of antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory properties. *J. Chem. Pharm. Res*, 2(6), 191-198.
27. Mir, B. A., Khazir, J., Hakeem, K. R., Kumar, A., & Koul, S. (2014). *Withanolides array of Withania ashwagandha sp. novo populations from India. Industrial Crops and Products*, 59, 9-13.
28. Mirjalili, M. H., Moyano, E., Bonfill, M., Cusido, R. M., & Palazón, J. (2009). Steroidal lactones from *Withania somnifera*, an ancient plant for novel medicine. *Molecules*, 14(7), 2373-2393.
29. Morgan, A., & Stevens, J. (2010). Does bacopa monnieri improve memory performance in older persons? Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(7), 753–759. <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0342>
30. Nathan, P. J., Clarke, J., Lloyd, J., Hutchison, C. W., Downey, L., & Stough, C. (2001). The acute effects of an extract of *Bacopa monniera* (Brahmi) on cognitive function in healthy normal subjects. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 16(4), 345–351. <https://doi.org/10.1002/hup.306>

31. Nathan, P. J., Tanner, S., Lloyd, J., Harrison, B., Curran, L., Oliver, C., & Stough, C. (2004). Effects of a combined extract of *Ginkgo biloba* and *Bacopa monniera* on cognitive function in healthy humans. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19(2), 91–96. <https://doi.org/10.1002/hup.544>
32. Negi, K.S., Singh, Y.D., Kushwaha, K.P., Rastogi, C.K., Rathi, A.K., Srivastava, J.S., (2000). Clinical evaluation of memory enhancing properties of memory plus in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Indian J. Psychiatry* 42, 42-50
33. Ng, Q. X., Loke, W., Foo, N. X., Tan, W. J., Chan, H. W., Lim, D. Y., & Yeo, W. S. (2020). A systematic review of the clinical use of *Withania somnifera* (Ashwagandha) to ameliorate cognitive dysfunction. *Phytotherapy research : PTR*, 34(3), 583–590. <https://doi.org/10.1002/ptr.6552>
34. Pase, M. P., Kean, J., Sarris, J., Neale, C., Scholey, A. B., & Stough, C. (2012). The cognitive-enhancing effects of *Bacopa monnieri*: a systematic review of randomized, controlled human clinical trials. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 18(7), 647–652. <https://doi.org/10.1089/acm.2011.0367>
35. Pawar, R., Gopalakrishnan, C., & Bhutani, K. (2001). Dammarane triterpene saponin from *Bacopa monniera* as the superoxide inhibitor in polymorphonuclear cells. *Planta Medica*, 67(08), 752–754. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18351>
36. Peth-Nui, T., Wattanathorn, J., Muchimapura, S., Tong-Un, T., Piyavhatkul, N., Rangseekajee, P., Ingkaninan, K., & Vittaya-areekul, S. (2012). Effects of 12-week *Bacopa monnieri* consumption on attention, cognitive processing, working memory, and functions of both cholinergic and monoaminergic systems in healthy elderly volunteers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/606424>
37. Pingali, U., Pilli, R., & Fatima, N. (2014). Effect of standardized aqueousextract of *Withania somnifera* on tests of cognitive and

psychomotor performance in healthy human participants. *Pharmacognosy Research*, 6(1), 12–18. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.122912>

38. Rao, C. V., Sairam, K., & Goel, R. K. (2000). Experimental evaluation of *Bacopa monniera* on rat gastric ulceration and secretion. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 44(4), 435-441.
39. Rohini, G., & Devi, C. S. S. (2008). *Bacopa monniera* extract Induces apoptosis in murine sarcoma cells (S-180). *Phytotherapy Research*, 22(12), 1595–1598. <https://doi.org/10.1002/ptr.2515>
40. Roodenrys, S. (2002). Chronic effects of brahmi (*Bacopa monnieri*) on human memory. *Neuropsychopharmacology*, 27(2), 279–281. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(01\)00419-5](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(01)00419-5)
41. Rubaba, K., Ashfia, F. K., Sabiha, A., Najia, S. S., Maliha, T. M., & Nazmul, H. (2018). Evaluation of Antiulcerogenic activity of *Bacopa Monnieri* (LINN.) on ethanol induced gastric injury in mice. *Int. J. Innov. Res. Med. Sci*, 3, 196-211. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.18088.67846>
42. Sairam, K., Dorababu, M., Goel, R. K., & Bhattacharya, S. K. (2002). Antidepressant activity of standardized extract of *Bacopa monniera* in experimental models of depression in rats. *Phytomedicine*, 9(3), 207–211. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00116>
43. Samiulla, D. S., Prashanth, D., & Amit, A. (2001). Mast cell stabilising activity of *Bacopa monnieri*. *Fitoterapia*, 72(3), 284–285. [https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(00\)00309-9](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(00)00309-9)
44. Sathyanarayanan, V., Thomas, T., Einöther, S. J. L., Dobriyal, R., Joshi, M. K., & Krishnamachari, S. (2013). Brahmi for the better? New findings challenging cognition and anti-anxiety effects of Brahmi (*Bacopa monniera*) in healthy adults. *Psychopharmacology*, 227(2), 299–306. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-2978-z>

45. Singh, H. K., & Dhawan, B. N. (1997). Neuropsychopharmacological effects of the Ayurvedic nootropic *Bacopa monniera* Linn.(Brahmi). *Indian Journal of Pharmacology*, 29(5), 359.
46. Singh, H. K., Rastogi, R. P., Srimal, R. C., & Dhawan, B. N. (1988). Effect of bacosides A and B on avoidance responses in rats. *Phytotherapy Research*, 2(2), 70–75. <https://doi.org/10.1002/ptr.2650020205>
47. Sivaramakrishna, C., Rao, C. V., Trimurtulu, G., Vanisree, M., & Subbaraju, G. V. (2005). Triterpenoid glycosides from *Bacopa monnieri*. *Phytochemistry*, 66(23), 2719–2728. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.09.016>
48. Stough, C., Lloyd, J., Clarke, J., Downey, L., Hutchison, C., Rodgers, T., & Nathan, P. (2001). The chronic effects of an extract of *Bacopa monniera* (Brahmi) on cognitive function in healthy human subjects. *Psychopharmacology*, 156, 481-484. <https://doi.org/10.1007/s002130100815>
49. Sudershan, B., Chowta, M. N., Ullal, S. D., Rajeshwari, S., Sayeli, V. K., Shivaprasad, S., & Srivastava, P. (2018). Effect of *Bacopa monnieri* on ethanol-induced anxiolysis and withdrawal anxiety in wistar rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 62(3), 339-346.
50. Sumathy, T., Subramanian, S., Govindasamy, S., Balakrishna, K., & Veluchamy, G. (2001). Protective role of *Bacopa monniera* on morphine induced hepatotoxicity in rats. *Phytotherapy Research*, 15(7), 643–645. <https://doi.org/10.1002/ptr.1007>
51. Viji, V., & Helen, A. (2011). Inhibition of pro-inflammatory mediators: role of *Bacopa monniera* (L.) Wettst. *Inflammopharmacology*, 19, 283-291.
52. Volluri, S. S., Bammidi, S. R., Chippada, S. C., & Vangalapati, M. (2011). In vitro antioxidant activity and estimation of total phenolic content in methanolic extract of *Bacopa monniera*. *Rasayan J. chem*, 4(2), 381-386



53. Weiner, M. A., & Weiner, J. (1994). Ashwagandha (Indian ginseng). Herbs that heal, 70-72.
54. Young, L. M., Gauci, S., Arnoldy, L., Martin, L., Perry, N., White, D. J., Meyer, D., Lasseillante, A. C., Ogden, E., Silber, B., Scholey, A., & Pipingas, A. (2022). Investigating the Effects of a Multinutrient Supplement on Cognition, Mood and Biochemical Markers in Middle-Aged Adults with 'Optimal' and 'Sub-Optimal' Diets: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial. *Nutrients*, 14(23), 5079. <https://doi.org/10.3390/nu14235079>
55. Zhou, Y., Shen, Y. H., Zhang, C., Su, J., Liu, R. H., & Zhang, W. D. (2007). Triterpene saponins from *Bacopa monnieri* and their antidepressant effects in two mice models. *Journal of natural products*, 70(4), 652-655. <https://doi.org/10.1021/np060470s>