



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione
Corso di Laurea Triennale in Scienze e Tecniche Psicologiche

Tesi di Laurea Triennale

Correlati neurali dei deficit cognitivi nella malattia di Alzheimer e nel Disturbo Cognitivo Lieve (MCI): una meta-analisi fMRI.

Neural correlates of cognitive deficits in Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment (MCI): a fMRI meta-analysis.

Relatore

Prof. Claudio Gentili - Dipartimento di Psicologia Generale

Laureando: Matteo Terenzi

Matricola: 2046699

Anno accademico 2023/2024

Indice

Capitolo 1 Introduzione	4
Il disturbo cognitivo lieve.....	4
La malattia di Alzheimer	6
Capitolo 2 Metodo	9
La ricerca bibliografica	9
L'estrazione dei dati	11
L'elaborazione dei dati	11
Capitolo 3 Risultati	14
Dati demografici dei partecipanti	14
Risultati della meta-analisi	17
Capitolo 4 Discussione.....	19
L'insula.....	19
La circonvoluzione frontale inferiore.....	21
Capitolo 5 Conclusioni e limiti dello studio	24
Bibliografia	25

Capitolo 1

Introduzione

Il disturbo cognitivo lieve

Il Disturbo Cognitivo Lieve o *Mild Cognitive Impairment* (MCI) è considerato lo stadio intermedio tra l'invecchiamento sano e la demenza. In accordo con i criteri diagnostici specificati nel *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), i pazienti affetti da tale patologia esibiscono deficit cognitivi in uno o più domini, quali la memoria, il linguaggio e l'attenzione. Tuttavia, tali sintomi non interferiscono in modo significativo sul funzionamento autonomo e sullo svolgimento delle attività quotidiane dei pazienti (Kring *et al.*, 2023).

In relazione al numero ed al tipo di sintomi manifestati, la letteratura prevede specifiche sottocategorie del disturbo. Esse sono basate su due parametri: il numero di funzioni cognitive condizionate dal disturbo e la presenza o l'assenza di deficit nel dominio della memoria. In riferimento al primo fattore discriminativo, è prevista la distinzione tra MCI a singolo dominio, se i sintomi fanno riferimento ad un'unica funzione esecutiva, e MCI a dominio multiplo, se i deficit riguardano, simultaneamente, almeno due processi cognitivi.

Per quanto concerne la seconda variabile, si procede con la differenziazione tra *amnesic MCI* (aMCI), se i sintomi includono disfunzioni a livello mnemonico e *non-amnesic MCI* (naMCI) qualora, al contrario, la memoria sia esente da deficit rilevanti. I due sottogruppi menzionati non divergono esclusivamente sul piano sintomatologico; difatti, essi differiscono anche nell'eziologia, nei processi neurobiologici coinvolti e nella prognosi (Roberts *et al.*, 2014). Sul versante eziologico, uno dei principali fattori di rischio per l'aMCI è la presenza dell'allele APOE $\epsilon 4$, mentre l'insorgere del naMCI è associato a patologie cerebrovascolari, come l'infarto cerebrale. In aggiunta, l'aMCI è concepito come una patologia neurodegenerativa, mentre il naMCI come cerebrovascolare, a causa dei diversi effetti di tali condizioni cliniche sulla struttura cerebrale dei pazienti. In particolare, i soggetti affetti dall'aMCI sarebbero caratterizzati da un ridotto volume cerebrale e da una rilevante atrofia ippocampale (Qin *et al.*, 2022), la quale, potrebbe giustificare i sintomi mnemonici manifestati. Al contrario, il naMCI si associa a problematiche vascolari, come gli infarti cerebrali. Infine, per quanto concerne la prognosi dei due sotto-tipi di MCI, il loro decorso può variare sensibilmente. Difatti, è possibile stabilire dei parallelismi tra l'aMCI e la malattia di Alzheimer e tra il naMCI e la demenza vascolare. La riduzione di materia nell'ippocampo e nel *nucleus accumbens* comporta un rischio maggiore di sviluppare la malattia di Alzheimer nei pazienti affetti da MCI (Yi *et al.*, 2016). Pertanto, in riferimento a quanto detto precedentemente sull'atrofia ippocampale dei

soggetti affetti da aMCI, il rischio che tali pazienti sviluppino la malattia di Alzheimer è evidente. Al contrario, gli individui affetti dal naMCI sarebbero più inclini a progredire verso la demenza frontotemporale se un dominio cognitivo presenta un'eziologia neurodegenerativa, o verso la demenza a corpi di Lewy se sono interessate molteplici funzioni cognitive (Roberts *et al.*, 2014).

La stima quantitativa della distribuzione del MCI e dei suoi sotto-tipi nella popolazione generale si basa su due indici epidemiologici, la prevalenza e l'incidenza. Il primo rappresenta il rapporto, in un preciso momento temporale, tra il numero di casi clinici e il numero totale di individui nella popolazione. L'incidenza, invece, concerne il numero di nuovi casi problematici comparsi, in un dato intervallo di tempo, nella popolazione. Per quanto concerne la prima variabile, in una recente meta-analisi (Bai *et al.*, 2022) è emerso che la prevalenza generale del MCI raggiunge il 15.56%, oscillando tra il 10.88% nei soggetti cinquantenni fino al 21.27% in coloro che superano gli 80 anni di età. In aggiunta, lo studio evidenziò che le prevalenze del aMCI e del naMCI fossero differenti, attestandosi, rispettivamente, a 10.03% e 8.72%. Il tasso d'incidenza della patologia, definito come il numero di nuovi casi emersi ogni 1000 persone, mostra un andamento variabile in funzione dell'età dei soggetti analizzati. In uno studio di revisione sistematica della letteratura, Gillis e colleghi (Gillis *et al.*, 2019) trovarono che tale valore aumentasse progressivamente da 24.2 nei soggetti di età compresa tra 70 e 74 anni a 73.7 negli anziani con più di 85 anni di età. Invece, l'indice statistico seguiva un andamento non lineare nei pazienti affetti da aMCI e naMCI, come mostrato nella Tabella 1.

Tabella 1. Incidenza MCI, aMCI, naMCI.

Età	70-74	75-79	80-84	85+
MCI	24.2	26.3	49.8	73.7
aMCI	24.1	19.8	37.3	59.1
naMCI	26.0	34.4	28.6	49.7

Negli ultimi anni l'interesse verso il rapporto tra il MCI e la malattia di Alzheimer è aumentato sensibilmente. In uno studio di revisione sistematica della letteratura, Ward e collaboratori (Ward *et al.*, 2013), esaminarono decine di studi longitudinali condotti su pazienti affetti da MCI, al fine di definire quale fosse la percentuale di soggetti che progredissero nella malattia di Alzheimer. I ricercatori trovarono che la percentuale di conversione tra le patologie variava a seconda del tempo trascorso tra le diverse rilevazioni. Tale valore oscillava tra il 10 e il 33% ad un anno di distanza, mentre diveniva

relativamente stabile quando l'intervallo temporale si estendeva a due o cinque anni, oscillando, rispettivamente, tra il 9.8% e il 36.3% nel primo caso, e tra il 10.6% e il 37.8% nel secondo.

La malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer è un disturbo neurodegenerativo caratterizzato dalla perdita di cellule neurali e sinapsi e dall'accumulo del peptide beta-amiloide ($A\beta$) nelle strutture corticali del cervello (Duyckaerts *et al.*, 2009). I parametri adoperati per la formulazione della diagnosi di questo disturbo sono molteplici. Innanzitutto, tramite accertamenti neuroradiologici e clinici, si deve confermare l'insorgere della demenza. In aggiunta, i deficit cognitivi esibiti devono includere il disturbo di memoria e devono essere progressivi (Làdavas *et al.*, 2021). Generalmente, l'esordio della malattia avviene in seguito ai 65 anni di età.

I sintomi cognitivi manifestati dai soggetti affetti da tale patologia dipendono da due principali cambiamenti neurobiologici, denominati lesioni positive e negative. I primi riguardano l'accumulo di placche amiloidi e di grovigli neurofibrillari, mentre i secondi concernono la perdita di sinapsi e la progressiva atrofia cerebrale (Breijyeh *et al.*, 2020). Le placche amiloidi sono costituite dalla proteina beta-amiloide ($A\beta$), la quale, depositandosi in prossimità dei dendriti e degli assoni cellulari, impedisce al neurone di trasmettere gli impulsi elettrici e ne provoca, di conseguenza, la morte. I grovigli neurofibrillari, invece, includono la proteina tau. Essa, generalmente, si accumula dapprima nel lobo temporale mediale e successivamente nella neocorteccia (Làdavas *et al.*, 2021). Il continuo accumulo di tali proteine nel cervello, provocando la morte progressiva delle cellule nervose, conduce alla condizione di atrofia. Le prime strutture cerebrali interessate da tali mutamenti sono l'ippocampo e le aree associative della corteccia, sedi adibite alla complessa funzione della memoria. Difatti, come evidenziato nella meta-analisi di Chapleau e colleghi (Chapleau *et al.*, 2016), i pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer manifestano una spiccata atrofia sia nell'ippocampo anteriore che posteriore. Come risultato di tale fenomeno neurodegenerativo, i pazienti affetti da tale patologia, confrontati con dei controlli sani, esibiscono una ridotta attivazione a livello dell'ippocampo e delle regioni mediali del lobo temporale quando svolgono un compito sperimentale di codifica di stimoli non familiari (Sperling *et al.*, 2010). A causa del condizionamento di queste aree corticali essenziali per l'attività cognitiva della memoria, nella maggior parte dei casi, i pazienti esibiscono come primo sintomo della malattia dei deficit mnemonici (Jahn 2013).

L'eziologia della malattia di Alzheimer è piuttosto complessa; infatti, i fattori di rischio individuati sono molteplici. L'età è una delle variabili che incide maggiormente sullo sviluppo della patologia. Ad esempio, Ferri e colleghi (Ferri *et al.*, 2005) svilupparono uno studio il cui obiettivo era quello di stimare la prevalenza del disturbo nelle diverse regioni del pianeta, reclutando soggetti di età uguale e superiore ai 60 anni, per poi collocarli in sotto-gruppi anagrafici dall'ampiezza di cinque anni, disposti in ordine crescente. Su scala globale, la prevalenza della patologia cresceva progressivamente all'aumentare dell'età dei soggetti, dimostrando che la vulnerabilità verso la malattia di Alzheimer incrementa con l'età. Un'altra variabile demografica interpretata come fattore di rischio della malattia è il genere. In primo luogo, le donne, avendo un'aspettativa di vita più lunga rispetto gli uomini, hanno un rischio maggiore di sviluppare questa malattia neurodegenerativa, a causa della loro maggiore età. Inoltre, alcune eventi di vita circoscritti al solo genere femminile, quali la gravidanza e la menopausa precoce, sembrano associarsi ad un rischio maggiore di manifestare il MCI e l'Alzheimer (Aggarwal *et al.*, 2023).

Il contributo dei geni nello sviluppo della malattia è notevole. In particolare, la presenza del polimorfismo del gene APOE nel corredo genetico di un individuo, aumenta sensibilmente la probabilità di manifestazione dell'Alzheimer. Nel dettaglio, un singolo allele APOE ε4 aumenta il rischio del 20% (Kring *et al.*, 2023). Tale gene è responsabile della produzione del peptide beta-amiloide (Aβ); pertanto, il suo polimorfismo è associato alla disregolazione nella sintesi di tale proteina, inducendone l'accumulo.

Infine, vi sono altri meccanismi minori che completano il quadro eziologico dell'Alzheimer. Nello specifico, lo stile di vita ed alcune peculiari esperienze possono far variare la vulnerabilità individuale verso tale patologia. Una vita caratterizzata da un'alimentazione errata, dal fumo e dalla scarsa attività fisica sembra aumentare il rischio di sviluppare la malattia. In aggiunta, vi sono anche condizioni mediche, quali il cancro e l'obesità, e fattori ambientali, come l'esposizione a metalli pesanti e l'inquinamento atmosferico, capaci di provocare effetti analoghi (Armstrong, 2019).

Sul fronte epidemiologico, i dati pubblicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) attestano che, nei prossimi decenni, vi saranno circa 10 milioni di nuovi casi ogni anno. <https://www.salute.gov.it/portale/demenze/dettaglioContenutiDemenze.jsp?lingua=italiano&id=2402&area=demenze&menu=vuoto>

Uno studio ha evidenziato che, in media, la prevalenza del disturbo nel continente europeo sia del 5.05%, passando dal 3.31% degli uomini al 7.13% delle donne. Invece, per quanto concerne l'incidenza, il suo valore generale è di 11.08 su 1000 persone. Anche in questo caso, i dati statistici

relativi le donne superavano quelli maschili, raggiungendo, rispettivamente, 13.25 e 7.02 (Niu *et al.*, 2017).

Capitolo 2

Metodo

La presente meta-analisi è stata realizzata attraverso molteplici fasi operative, che saranno descritte nel dettaglio nei prossimi paragrafi. L'operazione di ricerca bibliografica è discussa anche all'interno del diagramma prisma, rappresentato nell'[immagine 1](#). Il template utilizzato per la realizzazione del diagramma è stato scaricato dal sito www.equator-network.org.

La ricerca bibliografica

La prima fase del lavoro è stata dedicata all'analisi sistematica della letteratura. In particolare, sono stati consultati due database online, PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e PsycInfo. Sono state effettuate ricerche booleane sul MCI e sull'Alzheimer in ciascuna delle due banche dati menzionate. In funzione dell'obiettivo della presente meta-analisi, sono stati individuati dei criteri essenziali per la discriminazione tra gli studi validi e quelli non adeguati per tale lavoro. In particolare, le proprietà fondamentali ricercate negli studi erano le seguenti:

- Gli studi dovevano rigorosamente essere originali: pertanto, precedenti revisioni della letteratura non erano in linea con le esigenze di questo progetto;
- Coinvolgimento di soggetti affetti da MCI e/o Alzheimer e controlli sani: la presenza del gruppo di controllo era fondamentale, dal momento che lo scopo principale della meta-analisi è stato quello di mettere in luce le differenze nell'attivazione cerebrale tra tali popolazioni cliniche e dei controlli;
- Utilizzo della *functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI) come metodo di indagine dell'attivazione cerebrale: tale criterio ha comportato l'esclusione di altri paradigmi come, ad esempio, la tomografia a emissione di positroni (PET);
- I soggetti, durante la rilevazione della loro risposta cerebrale, dovevano essere impegnati in un compito cognitivo: di conseguenza, le risposte cerebrali manifestate durante una condizione di riposo (*resting state*) non sono state considerate.

In funzione di tali necessità specifiche, sono stati utilizzati criteri di ricerca particolarmente selettivi. Per quanto concerne la prima patologia, le parole-chiave inserite nei due database sono state le seguenti: (MCI or mild cognitive impairment) AND (fmri or functional magnetic resonance imaging)

AND (task) AND (control group) NOT (rest) NOT (meta-analysis or systematic review). Per quanto riguarda la malattia di Alzheimer, invece, i parametri utilizzati sono stati i seguenti: (alzheimer's disease or alzheimers or alzheimer or alzheimer's) AND (fmri or functional magnetic resonance imaging) AND (task) AND (control group) NOT (rest) NOT (meta-analysis or systematic review). Pertanto, sono state effettuate quattro ricerche, dal momento che ciascuno dei due database è stato consultato per le due differenti patologie d'interesse. Da tale ricerca combinata sono emersi, in totale, 604 articoli scientifici.

Tutto il materiale così ottenuto è stato analizzato all'interno del software Zotero (<https://www.zotero.org/>), il quale permette di importare i dati presenti nelle cartelle contenenti gli articoli scientifici, precedentemente scaricate dai siti-web delle due banche dati.

Dal momento che sono stati utilizzati i medesimi termini per condurre la ricerca booleana in entrambi i database, era fondamentale accertarsi della possibile presenza di articoli che si presentavano in molteplici copie. Pertanto, è stato utilizzato il comando "Elimina duplicati" presente su Zotero, il quale ha permesso di salvare una sola copia per ogni articolo scaricato. Mediante questa procedura, sono stati eliminati 32 articoli, giungendo ad una temporanea quota di 572 studi.

Il passaggio successivo ha riguardato la lettura degli abstract di tali ricerche, in modo da valutare nell'immediato l'appropriatezza generale delle medesime. In seguito ad un'analisi accurata degli abstract, 192 studi sono stati abbandonati, in quanto caratterizzati da un disegno sperimentale piuttosto discordante con le esigenze della meta-analisi. Di conseguenza, in tale fase del lavoro gli studi momentaneamente rimasti erano 380.

Nella seguente fase, è stata realizzata una lettura ed analisi più approfondita degli articoli rimanenti, in modo da verificare che tutti i requisiti richiesti fossero rispettati. In tale occasione, ben 322 studi sono stati messi da parte poiché non soddisfacevano, simultaneamente, tutti i criteri implementati nella ricerca booleana. Dunque, dei precedenti 380 studi solamente 58 sono stati definiti eleggibili.

Infine, è stato introdotto un ultimo fondamentale criterio per la creazione del pool definitivo di studi, sul quale si sarebbe svolta la meta-analisi. In particolare, sono state conservate le sole ricerche che esprimevano i risultati riportando le coordinate cerebrali (x, y, z) relative le strutture corticali attivate dai partecipanti nel sistema *Montreal Neurological Institute* (MNI) o in quello *Talairach*. In funzione di tale fattore, 19 ricerche sono state eliminate e 37 studi, invece, hanno composto il materiale definitivo del presente lavoro.

L'estrazione dei dati

Una volta stabilito il campione definitivo di studi, sono stati raccolti i risultati quantitativi presentati in essi. In maggior dettaglio, il focus è stato rivolto nei confronti delle coordinate cerebrali esprimenti le aree anatomiche maggiormente attivate da tali gruppi di pazienti o dai controlli sani, durante lo svolgimento delle prove cognitive previste nelle ricerche. Pertanto, si sono differenziate in tal modo due macro-categorie di dati: la prima riferita alle coordinate delle strutture cerebrali maggiormente attive nei pazienti (nominata convenzionalmente "PZ>HC"); la seconda, al contrario, conteneva le medesime informazioni relative le aree maggiormente coinvolte dai controlli (nominata "HC>PZ").

Tali dati quantitativi sono stati inseriti all'interno di due distinti file creati attraverso il programma di blocco note. I due file sono stati strutturati in modo analogo. Per ogni studio consultato, sono state riportate quattro diverse informazioni: il sistema di riferimento anatomico utilizzato dai ricercatori per indicare le coordinate cerebrali, il nome dello studio, il numero dei partecipanti ed, infine, i valori numerici delle coordinate cerebrali riportate.

L'elaborazione dei dati

Il software utilizzato nella seguente meta-analisi è stato GingerALE Versione 3.0.2 (<https://brainmap.org/ale/>). In primo luogo, tale strumento è stato adoperato per esprimere tutte le coordinate precedentemente riportate nei due file facendo riferimento ad un unico sistema anatomico. Infatti, in 23 studi esse erano indicate sulla base del sistema *Montreal Neurological Institute* (MNI), mentre negli altri 14 attraverso il modello *Talairach*. Pertanto, era fondamentale rendere omogenee tali misure, utilizzando un solo sistema. In questo lavoro, essendo più numerosi gli studi basati sul MNI, si è deciso di conservare esso. Innanzitutto, sono stati creati ulteriori due file nei quali sono stati riportati i risultati degli studi che si avvalevano del template *Talairach*: il primo conteneva le ricerche nelle quali i pazienti esibivano un'attivazione maggiore dei controlli, mentre il secondo includeva gli studi che proponevano lo scenario opposto. Mediante la funzione "Convert Foci" disponibile sul software, i valori numerici originali legati al modello *Talairach* sono stati convertiti nel sistema MNI. Questi ultimi dati sono stati successivamente inseriti nei due file originali, completandoli.

La principale funzione di GingerALE concerne l'analisi statistica dei risultati numerici estratti dagli articoli. Infatti, sia per il file contenente i dati relativi la maggior attivazione cerebrale dei pazienti (PZ>HC), che per il file costituito dalle informazioni associate alla maggior attivazione dei controlli (HC>PZ), il programma offre l'opportunità di verificare l'eventuale esistenza di attivazioni cerebrali significative in funzione dei parametri statistici indicati al software. In tale meta-analisi sono stati utilizzate le seguenti impostazioni: Cluster-level FWE = 0.05, permutazioni = 1000, P value < 0.001.

In seguito all'inserimento dei due file completi e di tali parametri statistici, il software ha elaborato i dati contenuti in essi, producendo diversi risultati. Essi sono inseriti sotto forma di tabella Excel, attraverso un file di testo, il quale racchiude le informazioni provenienti dalla meta-analisi, e mediante immagini che rappresentano i cluster di attivazione emersi dalla meta-analisi. Queste ultime possono essere correttamente fruite tramite due programmi-appendice di GingerALE, MangoBrain (<https://mangoviewer.com/>) ed il modello Colin27_T1_seg_MNI_2x2x2 scaricabile sulla pagina principale di GingerALE.

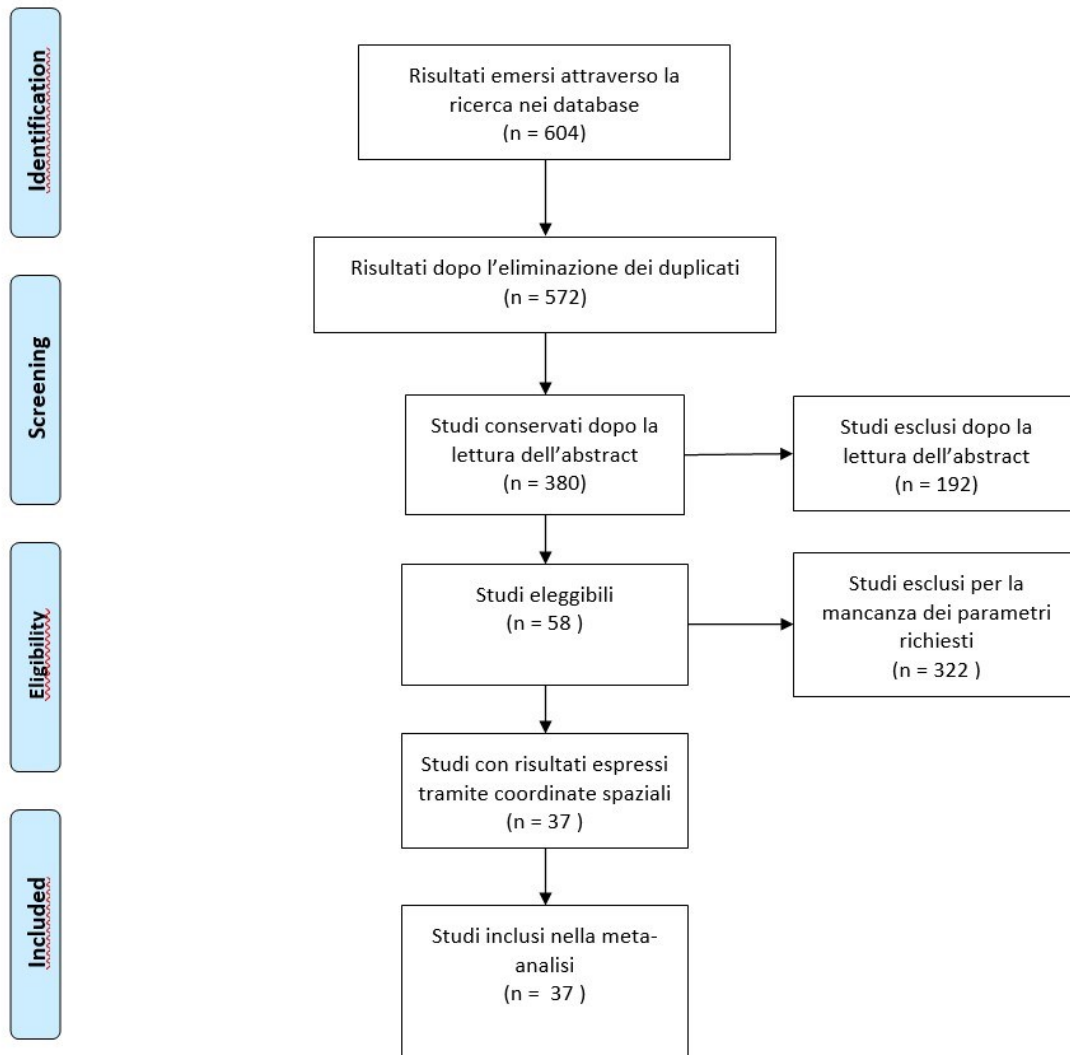


Figura 1. Diagramma Prisma.

Capitolo 3

Risultati

Dati demografici dei partecipanti

In primo luogo, sono stati raccolti dei dati relativi i soggetti che hanno preso parte negli studi sui quali si è basata la meta-analisi. Le principali variabili analizzate sono state: il numero, rispettivamente, dei due gruppi di pazienti e dei controlli e l'età media per ciascuno di essi. Le informazioni dettagliate sono riportate nella [Tabella 2](#). In termini generali, la meta-analisi ha coinvolto 1345 soggetti, così suddivisi: 201 pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer, 458 pazienti con il MCI e 686 controlli sani. Il primo dei tre gruppi ha un'età media di 69.45 anni, il secondo di 71.14, mentre i controlli di 65.46.

Tabella 2. Dati demografici dei partecipanti

Studio	Pazienti				Controlli	
	Alzheimer		MCI		N	Età media
	N	Età media	N	Età media		
Balardin <i>et al.</i> , 2015	-	-	18	69.5±1.91	17	68.25±1.54
Berger <i>et al.</i> , 2015	2	77.58±5.65	10	77.58±5.65	12	74.42±4.7
Bokde <i>et al.</i> , 2006	-	-	16	69.9±7.8	19	66.7±4.2
Catricalà <i>et al.</i> , 2015	-	-	8	71.62	16	63.44
Clément <i>et al.</i> , 2010	-	-	26	67.85 ¹	14	67.21±6.8
Dannhauser <i>et al.</i> , 2005	-	-	10	72±7.7	10	68±13.5

¹ Nello studio i soggetti affetti dal MCI sono stati divisi in due sotto-gruppi: MCI ad alta cognizione ed MCI a bassa cognizione. Il primo sotto-gruppo, formato da 13 individui ha riportato un'età media pari a 68.62±10.30, mentre il secondo, anch'esso composto da 13 partecipanti, di 67.08±6.29.

Dannhauser <i>et al.</i> , 2008	-	-	10	72±13.5	10	68±7.7
de Rover <i>et al.</i> , 2011	-	-	15	69.33±4.17	16	65.59±5.64
Frings <i>et al.</i> , 2010	6	72.7±7.1	13	72.5±5.5	16	61.3±7.2
Genon <i>et al.</i> , 2013	32	75.6±7.1	-	-	17	68.6±5.0
Gould <i>et al.</i> , 2006	12	77.3±4.9	-	-	12	77.3±4.8
Humbert <i>et al.</i> , 2011	13	74.3±8.6	-	-	23	49.13 ²
Johnson <i>et al.</i> , 2006	-	-	14	73.7±6.9	14	72.5±5.7
Kaufmann <i>et al.</i> , 2008	-	-	6	69.8±5.3	9	68.3±7.5
Kjelvik <i>et al.</i> , 2021	6	74.4±6.5	11	74.4±6.5	28	67.4±7.6
Kochan <i>et al.</i> , 2010	-	-	35	77.97±3.88	22	77.16±3.31
Leyhe <i>et al.</i> , 2009	15	71.5±7.9	11	75.0±6.7	15	70.6±11.8
Li <i>et al.</i> , 2013	-	-	34	64.38 ³	25	62.52±5.41
Lim <i>et al.</i> , 2008	12	69.5±5.6	-	-	12	68.6±6.2
Migo <i>et al.</i> , 2013	-	-	10	71.4±6.35	11	70.27±6.20
Nemcova Elfmarkova <i>et al.</i> , 2017	21	69.8±7.4	-	-	55	66.7±7.3

² In tale ricerca il gruppo dei controlli è stato formato da 12 giovani e da 11 anziani, i quali, rispettivamente, avevano un'età media pari a 27.9±4 e 74.3±8.6.

³ In tale studio il gruppo dei pazienti affetti dal MCI era suddiviso in due sotto-categorie: la prima formata da individui con l'AMCI multi-dominio, mentre la seconda da soggetti con l'AMCI singolo-dominio. Il primo sotto-gruppo di partecipanti (n=20) aveva un'età media corrispondente a 63.95±6.493, mentre il secondo (n=14) uguale a 65±8.057.

Oedekoven <i>et al.</i> , 2015	-	-	21	65.6±8.5	53	47.26 ⁴
Pariante <i>et al.</i> , 2005	12	70.9±6.4	-	-	17	70.6±5.6
Peters <i>et al.</i> , 2009	16	77.1±6.6	-	-	16	76.0±6.1
Petrella <i>et al.</i> , 2006	-	-	20	75.0±7.6	20	71.2±4.5
Petrella <i>et al.</i> , 2007	13	71.37±6.8	34	74.46±8.59	28	71.96±4.94
Preti <i>et al.</i> , 2014	14	75.6±5.4	15	73.2±4.9	14	70.2±5.4
Quiroz <i>et al.</i> , 2010	20	33.7±6.01	-	-	19	34.47±6.46
Rémy <i>et al.</i> , 2004	7	70.4±10.3	-	-	11	65.9±5.7
Richter <i>et al.</i> , 2018	-	-	14	68.7±6.8	16	66.6±7.1
Rodda <i>et al.</i> , 2011	-	-	11	64.6±5.5	10	68.0±13.5
Shu <i>et al.</i> , 2021	-	-	26	62.35±6.34	29	60.48±6.22
Staffen <i>et al.</i> , 2012	-	-	12	71.83±5.17	13	68.38±7.94
Trivedi <i>et al.</i> , 2008	-	-	16	77.0±8.4	23	73.1±5.5
Vandenbulcke <i>et al.</i> , 2007	-	-	13	65.8±6.8	13	65.9±6.3
Woodard <i>et al.</i> , 2009	-	-	19	75.4±6.9	19	75.1±5.9
Xu <i>et al.</i> , 2007	-	-	10	77±4.47	12	70±3.90

⁴ In tale ricerca il gruppo di controllo era formato da 21 giovani e 32 anziani. I primi riportavano un'età media uguale a 24.5±3.7; i secondi, invece, corrispondente a 62.2±9.2.

Risultati della meta-analisi

Mediante l'elaborazione dei dati attraverso il software GingerALE sono stati esaminati i due file indicanti le coordinate delle strutture cerebrali maggiormente attivate dai controlli (HC>PZ) e viceversa (PZ>HC). Di seguito sono riportati i risultati emersi.

L'analisi relativa il primo gruppo di dati (HC>PZ) ha coinvolto 1233 soggetti distribuiti in 30 ricerche tra le 37 totali consultate per la seguente meta-analisi. L'intera area cerebrale scansionata da GingerALE ha un volume di 1072 mm³, la quale si estende tra le coordinate (-48, 20, -2) e (-32, 30, 14). All'interno di tale volume è emerso un picco di attivazione, avente come collocazione anatomica le coordinate (-38, 26, 4). Il cluster dell'attivazione è localizzato nella circonvoluzione frontale inferiore e nell'insula, comprendendo la sola materia grigia di tali strutture. Nella [Tabella 3](#) sono riportate informazioni più dettagliate sul risultato della meta-analisi.

Tabella 3. Dettagli meta-analisi HC>PZ

Picco di attivazione	(-38, 26, 4)	
Emisfero cerebrale	Emisfero sinistro 100%	
Regioni cerebrali	Circonvoluzione frontale inferiore 51.1%	Insula 48.9
Tipo di cellule	Area 45 di Brodmann 21.3%	Area 13 di Brodmann 78.7%

In aggiunta, GingerALE ha prodotto delle immagini, elaborate mediante il software Mango, relative i risultati emersi dalla meta-analisi. Esse sono riportate successivamente nell'[immagine 2](#), la quale è stata generata prendendo come modello anatomico di riferimento quello proposto dal programma Colin27_T1_seg_MNI_2x2x2.

Invece, per quanto concerne l'altra analisi (PZ>HC) sono stati coinvolti 835 individui che hanno partecipato in 24 studi. L'intero volume cerebrale esaminato da GingerALE corrisponde a 696 mm³. Differentemente dal caso precedente, in tale circostanza il software non ha individuato alcun cluster significativo di attivazione.

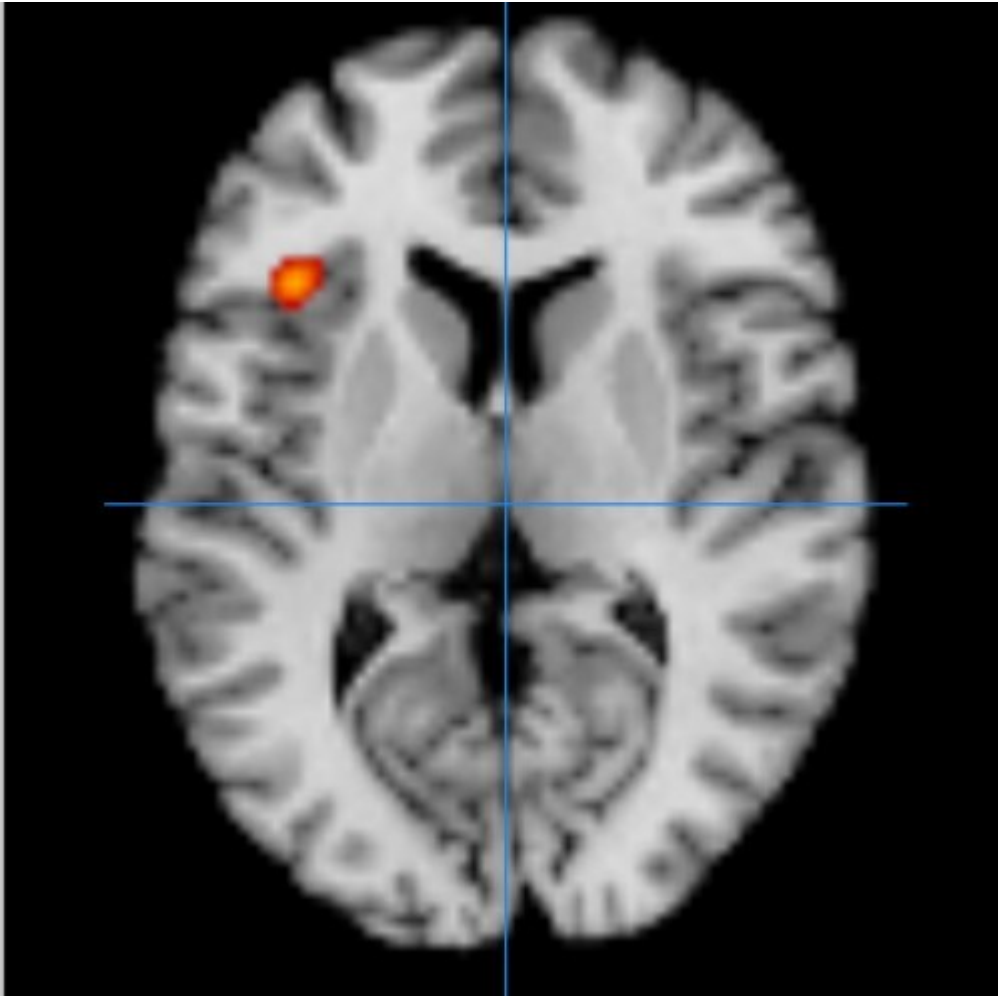


Figura 2. Visione assiale del cervello relativo il pattern di attivazione emerso dalla meta-analisi.

Capitolo 4

Discussione

I dati emersi dalla meta-analisi attestano che i controlli sani abbiano espresso un'attività cerebrale significativamente maggiore dei pazienti a livello dell'insula (area 13 di Brodmann) e della circonvoluzione frontale inferiore (area 45 di Brodmann). Pertanto, di seguito è proposta un'analisi funzionale di tali strutture, con lo scopo di inquadrare i potenziali effetti della ridotta attivazione e del deterioramento di tali aree cerebrali.

L'insula

L'insula è una struttura cerebrale collocata al di sotto della scissura laterale di Silvio, la quale separa, rispettivamente, il lobo frontale, parietale e temporale. Si ritiene che essa abbia il ruolo di integrare stimoli sensoriali ed emotivi e processi esecutivi. Ad essa vengono associate numerose funzioni, tra le quali rientrano il linguaggio, l'attenzione e la memoria. In una meta-analisi, Kurth e colleghi hanno realizzato una suddivisione anatomo-funzionale di tale regione, sulla base dei risultati emersi dagli oltre 1700 esperimenti consultati dagli autori (Kurth *et al.*, 2010). I ricercatori hanno messo in luce che la porzione anteriore dell'insula sia coinvolta nella risposta a stimoli ambientali ed affettivi. La regione centrale di tale struttura, invece, è implicata nella processazione degli stimoli olfattivi e gustativi. L'area posteriore dell'insula è attiva durante l'elaborazione di stimoli sensomotori, mentre la regione dorso-anteriore sembra essere coinvolta nello svolgimento di diverse operazioni esecutive, come, ad esempio, il recupero di informazioni a breve termine.

Il cluster di attivazione emerso dalla meta-analisi è localizzato nel solo emisfero sinistro, come illustrato nel capitolo precedente. Tale risultato è interessante in quanto l'insula, al pari della circonvoluzione frontale inferiore, esibisce la proprietà della lateralizzazione emisferica. Durante la rilevazione di stimoli emotivi (in particolar modo per quelli caratterizzati da valenza positiva) sebbene sia l'insula destra che sinistra manifestino attivazione, quest'ultima risulta maggiormente coinvolta (Duerden *et al.*, 2013). Un dato analogo emerge confrontando i pattern di attivazione di tale regione, in risposta a stimoli emotivi, tra le donne e gli uomini. Le prime, infatti, esibiscono una maggior attivazione dell'insula sinistra rispetto gli uomini. La proprietà della lateralizzazione di tale struttura determina rilevanti implicazioni anche in ambito mnemonico. In uno studio emerse che lesioni all'insula sinistra comportavano prestazioni scadenti in prove di memorizzazione verbale, mentre i

soggetti che riportavano danni di entità analoga nell'insula destra ottenevano dei risultati relativamente normali (Manes *et al.*, 1999).

In riferimento al ruolo svolto dall'insula nell'elaborazione di stimoli verbali, uno studio incentrato su compiti cognitivi che coinvolgevano la memoria di lavoro verbale, ha messo in luce che i soggetti affetti da Alzheimer manifestano, rispetto i controlli sani, una ridotta attivazione di diverse aree cerebrali, tra le quali vi era l'insula. Tale de-attivazione diffusa determinò nei pazienti una prestazione peggiore rispetto quella dei controlli (Lim *et al.*, 2008). Una ricerca caratterizzata da un disegno sperimentale analogo ha rilevato che, rispetto ai controlli sani, i soggetti affetti dal MCI manifestino una ridotta attivazione dell'insula durante il recupero di informazioni verbali apprese durante la sperimentazione (Nellessen *et al.*, 2015). Inoltre, i risultati evidenziarono la presenza di una correlazione tra la ridotta attività dell'insula e prestazioni peggiori dei pazienti nello svolgimento del *Mini-Mental-Status-Examination* (MMSE), una prova impiegata per la valutazione dei deficit cognitivi.

Per quanto concerne il ruolo svolto dall'insula nel linguaggio, diverse evidenze confermano che essa mostra un pattern di attivazione variabile a seconda del compito linguistico svolto dal soggetto. In particolare, essa si attiva a livello della porzione sinistra medio-dorsale quando l'individuo è impegnato nella comprensione del linguaggio, mentre la regione sinistra ventro-mediale durante la sua produzione (Oh *et al.*, 2014). Sebbene non vi sia ancora una comprensione definitiva circa il suo coinvolgimento nella produzione motoria dell'eloquio, si ritiene che tale struttura sia rilevante in tale attività, in relazione della contiguità anatomica tra tale struttura e l'area di Broca ed il fascicolo arcuato ed in riferimento ad alcuni studi che mostrano una corrispondenza tra lesioni insulari e la sintomatologia afasica (Gasquoine 2014).

Questa categoria di cambiamenti strutturali nell'insula si rileva, con una certa frequenza, nei pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer, dal momento che quest'ultima, a causa della progressiva atrofia cerebrale, determina una riduzione volumetrica di tale struttura (Karas *et al.*, 2004). Difatti si ritiene che l'insula sia un bersaglio di tale patologia neurodegenerativa, come mostrato da Petrides e collaboratori, i quali hanno rilevato un decremento significativo nel numero e nella lunghezza delle spine dendritiche di tale regione nel cervello di soggetti affetti dall'Alzheimer (Petrides *et al.*, 2017). Si ritiene che, a causa di tali cambiamenti morfologici, i pazienti affetti da tale patologia sperimentino allucinazioni ed abbiano deficit nel conservare il senso del sé (Tisserand *et al.*, 2023). Infatti, evidenze confermano che l'insula abbia un ruolo importante nella costruzione del concetto di sé e nella conservazione della memoria autobiografica. Pertanto, l'atrofia di tale regione cerebrale potrebbe

contribuire a spiegare diversi sintomi frequenti nella malattia di Alzheimer, come il deterioramento dell'immagine di sé e rilevanti cambiamenti nella personalità.

La porzione anteriore dell'insula è coinvolta durante lo svolgimento di compiti cognitivi che richiedono processi attentivi, come nel caso del paradigma *go-no go* (Kurth *et al.*, 2010), e durante il controllo attentivo delle attività che l'individuo sta svolgendo (Nelson *et al.*, 2010). Uno degli studi su cui si è basata la presente meta-analisi conferma, difatti, la presenza di una differente funzionalità di tale regione tra soggetti affetti da Alzheimer e controlli durante l'esecuzione di una prova basata sul paradigma *go- no go*. (Humbert *et al.*, 2011). Ai partecipanti era richiesto, in momenti differenti, di non deglutire oppure di farlo immediatamente dopo l'istruzione. Durante l'esecuzione di questa seconda attività, i pazienti esibiscono una ridotta attivazione dell'insula anteriore rispetto i controlli. Un'ulteriore effetto della malattia di Alzheimer sulla funzionalità dell'insula proviene da un originale studio. La procedura implementata in esso prevedeva di registrare, mediante la tecnica fMRI, l'attivazione cerebrale di controlli e pazienti affetti dall'Alzheimer durante una prova di riconoscimento di vari stimoli olfattivi. I risultati indicarono che i pazienti esibissero, rispetto i controlli sani, una ridotta attivazione dell'insula, manifestando deficit nella rilevazione delle fragranze prodotte (Wang *et al.*, 2010).

La circonvoluzione frontale inferiore

La circonvoluzione frontale inferiore è una struttura appartenente alla corteccia prefrontale costituita da diverse sotto-regioni. I risultati ottenuti tramite il software GingerALE attestano che i controlli abbiano esibito una maggiore attivazione in tale struttura nel solo emisfero sinistro. Tale dato è particolarmente interessante, dal momento che tale regione cerebrale esprime lateralizzazione a sinistra, in quanto alcune delle sue componenti localizzate nell'emisfero sinistro svolgono un ruolo predominante nella funzione del linguaggio. Una sotto-regione che esibisce questa proprietà è l'area 44 di Brodmann, nota come area di Broca. Essa è adiacente all'area 45 di Brodmann, la quale è stata riportata nei risultati della presente meta-analisi.

Vi sono numerose evidenze che supportano l'ipotesi secondo cui la circonvoluzione frontale inferiore sinistra sia eminentemente coinvolta molteplici funzioni legate al linguaggio. Uno studio ha messo in luce come soggetti che presentavano lesioni in tale struttura manifestavano un ridotto controllo

semantico; pertanto, esibivano difficoltà nel focalizzarsi sui contenuti semantici centrali per veicolare il significato verbale che volevano condividere e nell'inibire l'attenzione verso stimoli irrilevanti in tale processo (Jefferies 2011). Ulteriori indagini confermano che tale regione sia implicata nella costruzione e veicolazione di significati (Medaglia *et al.*, 2018). Una seconda funzione legata al controllo linguistico è stata individuata in un'altra ricerca, la quale ha messo in luce come tale regione sia attiva quando gli individui, sulla base di feedback, modulano il tono della loro voce (Li *et al.*, 2023).

Risultati provenienti da altri esperimenti mostrano che tale regione sia particolarmente attiva in compiti linguistici complessi, come mostrato nello studio di Tanaka e colleghi (Tanaka *et al.*, 2017). In tale ricerca, i soggetti visualizzavano, contemporaneamente, un'immagine ed una frase. Il loro compito era quello di premere un tasto per indicare corrispondenza tra i due stimoli o premerne un secondo qualora non vi fossero legami. In una condizione sperimentale, le frasi erano manifestate in modo caotico (*scrambled*) complicando lo svolgimento del paradigma. In tale versione, i partecipanti manifestarono una significativa attivazione della circonvoluzione frontale inferiore sinistra.

Questo distretto cerebrale è altresì coinvolto in altre funzioni cognitive rilevanti. Una ricerca ha evidenziato il coinvolgimento di tale struttura nel complesso processo implicato nell'integrazione delle informazioni sensoriali e nel riconoscimento della categoria cui appartiene lo stimolo ambientale percepito (Li *et al.*, 2020). Invece, uno studio si è focalizzato sull'analisi del ruolo di tale regione in relazione all'autoconsapevolezza (Morin *et al.*, 2007). I risultati indicano che durante lo svolgimento di compiti di autoconsapevolezza, i soggetti esibivano una spiccata attivazione di questa regione. Questo è spiegato dal fatto che, probabilmente, durante quelle prove i soggetti formulavano pensieri interiori, senza convertirli in formato verbale.

La rilevanza della circonvoluzione frontale inferiore (ed in particolare dell'area di Broca) ai fini del linguaggio è testimoniata dalla notevole mole di ricerche che si sono focalizzate su deficit che coinvolgono tali strutture. La patologia più nota, in questo dominio, è l'afasia di Broca. Essa tende a manifestarsi in seguito a lesioni che coinvolgono l'area di Broca (Fridriksson *et al.*, 2015) ed, in alcuni casi, anche l'area motoria primaria. La sua manifestazione procede attraverso diversi sintomi. In primo luogo, sul piano della produzione linguistica, i soggetti colpiti da tale forma afasica esprimono frasi essenziali, prive cioè di una struttura grammaticale di riferimento (Làdavav *et al.*, 2021). Per quanto concerne la comprensione, invece, tali pazienti possono esibire difficoltà sul piano grammaticale e su quello fonologico.

Vi sono alcune evidenze che attestano che i soggetti affetti da Alzheimer possano manifestare disturbi linguistici come risultato della neurodegenerazione. Tale processo può comportare una condizione

afasica primaria (se vengono direttamente interessate dall'atrofia strutture essenziali per il linguaggio) oppure secondaria, se i deficit linguistici emergono in seguito alla precedente compromissione di altri domini cognitivi (Teichmann *et al.*, 2013).

Capitolo 5

Conclusioni e limiti dello studio

L'obiettivo della presente meta-analisi è stato quello di verificare la presenza di differenze nell'attivazione cerebrale dei soggetti affetti dal MCI e dalla malattia di Alzheimer durante l'esecuzione di prove cognitive. I risultati attestano che tali pazienti esibiscono, rispetto i controlli, una ridotta attivazione dell'insula e della circonvoluzione frontale inferiore nell'emisfero sinistro. Il ridotto coinvolgimento di tali aree potrebbe spiegare alcuni dei deficit esibiti da tali popolazioni cliniche.

In particolare, l'ipo-attivazione o lesioni a carico dell'insula potrebbero comportare deficit cognitivi durante il recupero di informazioni a breve termine e nell'esecuzione di processi attentivi (come nel caso del paradigma *go- no go*). Invece, il ridotto coinvolgimento della circonvoluzione frontale inferiore, o danni strutturali a suo carico (come nel caso dell'afasia di Broca) potrebbero associarsi a deficit linguistici, sia sul piano della pianificazione semantico-motoria dell'eloquio, che in riferimento alla comprensione sintattico-fonologica.

Il presente lavoro si caratterizza per alcuni limiti metodologici.

In primo luogo, la meta-analisi si è basata su un *corpus* di studi quantitativamente limitato; pertanto, sarebbe un azzardo formulare generalizzazioni definitive sulla funzionalità cerebrale dei pazienti affetti dal MCI e da Alzheimer basandosi su un numero limitato di evidenze empiriche. In secondo luogo, gli studi consultati per la realizzazione di tale meta-analisi si caratterizzano la presenza di una spiccata variabilità nel tipo di prova cognitiva somministrata ai partecipanti. Al contrario, l'ideale sarebbe stato di basare le analisi su studi che avessero adottato paradigmi analoghi, focalizzandosi sulle medesime funzioni esecutive tramite prove uniformi.

Bibliografia

- Aggarwal N.T., Mielke M.M. (2023). Sex Differences in Alzheimer's Disease. *Neurol Clin.* 41(2):343-358. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2023.01.001>
- Armstrong A.R. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 57(2):87-105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
- Bai W., Chen P., Cai H., Zhang Q., Su Z., Cheung T., Jackson T., Sha S., Xiang Y.T. (2022). Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age Ageing.* 51(8):afac173. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac173>
- Balardin J.B., Batistuzzo M.C., Martin Mda G., Sato J.R., Smid J., Porto C., Savage C.R., Nitrini R., Amaro E. Jr, Miotto E.C. (2015). Differences in prefrontal cortex activation and deactivation during strategic episodic verbal memory encoding in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci.* 4:7:147. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00147>
- Berger C., Erbe A.K., Ehlers I., Marx I., Hauenstein K., Teipel S. (2015). Effects of task-irrelevant emotional stimuli on working memory processes in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 44(2):439-53. <https://doi.org/10.3233/jad-141848>
- Bokde A.L., Lopez-Bayo P., Meindl T., Pechler S., Born C., Faltraco F., Teipel S.J., Möller H.J., Hampel H. (2006). Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment. *Brain.* 129 (Pt 5):1113-24. <https://doi.org/10.1093/brain/awl051>
- Brejyeh Z., Karaman R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 25(24):5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Catricalà E., Della Rosa P.A., Parisi L., Zippo A.G., Borsa V.M., Iadanza A., Castiglioni I., Falini A., Cappa S.F. (2015). Functional correlates of preserved naming performance in amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychologia.* 76:136-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.009>
- Clément F., Belleville S. (2010). Compensation and disease severity on the memory-related activations in mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry.* 68(10):894-902. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.004>

- Dannhauser T.M., Walker Z., Stevens T., Lee L., Seal M., Shergill S.S. (2005). The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 128 (Pt 6):1418-27. <https://doi.org/10.1093/brain/awh413>
- Dannhauser T.M., Shergill S.S., Stevens T., Lee L., Seal M., Walker R.W., Walker Z. (2008). An fMRI study of verbal episodic memory encoding in amnesic mild cognitive impairment. *Cortex*. 44(7):869-80. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.04.005>
- de Rover M., Pironti V.A., McCabe J.A., Acosta-Cabronero J., Arana F.S., Morein-Zamir S., Hodges J.R., Robbins T.W., Fletcher P.C., Nestor P.J., Sahakian B.J. (2011). Hippocampal dysfunction in patients with mild cognitive impairment: a functional neuroimaging study of a visuospatial paired associates learning task. *Neuropsychologia*. 49(7):2060-70. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.037>
- Duerden E.G., Arsalidou M., Lee M., Taylor M.J. (2013). Lateralization of affective processing in the insula. *Neuroimage*. 78:159-75. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.014>
- Duyckaerts C., Delatour B., Potier M.C. (2009). Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*. 118(1):5-36. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0532-1>
- Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes P.R., Rimmer E., Sczufca M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 366(9503):2112-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67889-0)
- Fridriksson J., Fillmore P., Guo D., Rorden C. (2015). Chronic Broca's Aphasia Is Caused by Damage to Broca's and Wernicke's Areas. *Cereb Cortex*. 25(12):4689-96. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu152>
- Frings L., Dressel K., Abel S., Saur D., Kümmerer D., Mader I., Weiller C., Hüll M. (2010). Reduced precuneus deactivation during object naming in patients with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 30(4):334-43. <https://doi.org/10.1159/000320991>
- Gasquoine P.G. (2014). Contributions of the insula to cognition and emotion. *Neuropsychol Rev*. 24(2):77-87. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9246-9>
- Genon S., Collette F., Feyers D., Phillips C., Salmon E., Bastin C. (2013). Item familiarity and controlled associative retrieval in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Cortex*. 49(6):1566-84. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.11.017>

- Gillis C., Mirzaei F., Potashman M., Ikram M.A., Maserejian N. (2019). The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 8:11:248-256. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.01.004>
- Gould R.L., Arroyo B., Brown R.G., Owen A.M., Bullmore E.T., Howard R.J. (2006). Brain mechanisms of successful compensation during learning in Alzheimer disease. *Neurology*. 67(6):1011-7. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237534.31734.1b>
- Humbert I.A., McLaren D.G., Malandraki G., Johnson S.C., Robbins J. (2011). Swallowing intentional off-state in aging and Alzheimer's disease: preliminary study. *J Alzheimers Dis*. 26(2):347-54. <https://doi.org/10.3233/jad-2011-110380>
- Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. (2013). *Dialogues Clin Neurosci*. 15(4):445-54. <https://doi.org/10.31887/dcns.2013.15.4/hjahn>
- Jefferies E. (2013). The neural basis of semantic cognition: converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS. *Cortex*. 49(3):611-25. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.10.008>
- Johnson S.C., Schmitz T.W., Moritz C.H., Meyerand M.E., Rowley H.A., Alexander A.L., Hansen K.W., Gleason C.E., Carlsson C.M., Ries M.L., Asthana S., Chen K., Reiman E.M., Alexander G.E. (2006). Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: the effect of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 27(11):1604-12. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.017>
- Karas G.B., Scheltens P., Rombouts S.A., Visser P.J., van Schijndel R.A., Fox N.C., Barkhof F. (2004). Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 23(2):708-16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.006>
- Kaufmann L., Ischebeck A., Weiss E., Koppelstaetter F., Siedentopf C., Vogel S.E., Gotwald T., Marksteiner J., Wood G. (2008). An fMRI study of the numerical Stroop task in individuals with and without minimal cognitive impairment. *Cortex*. 44(9):1248-55. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.11.009>
- Kjelvik G., Evensmoen H.R., Hummel T., Engedal K., Selbæk G., Saltvedt I., Håberg A.K. (2021). The Human Brain Representation of Odor Identification in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia of Mild Degree. *Front Neurol*. 11:607566. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.607566>

- Kochan N.A., Breakspear M., Slavin M.J., Valenzuela M., McCraw S., Brodaty H., Sachdev P.S. (2010). Functional alterations in brain activation and deactivation in mild cognitive impairment in response to a graded working memory challenge. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 30(6):553-68. <https://doi.org/10.1159/000322112>
- Kring A.M., Johnson S.L. (2023). *Psicologia clinica*. Zanichelli, pp. 387, 389
- Kurth F., Zilles K., Fox P.T., Laird A.R., Eickhoff S.B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct*. 214(5-6):519-34. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0255-z>
- Làdavas E., Berti A. (2021). *Neuropsicologia*. Bologna. *Il Mulino*, pp. 179, 310, 314.
- Leyhe T., Erb M., Milian M., Eschweiler G.W., Ethofer T., Grodd W., Saur R. (2009). Changes in cortical activation during retrieval of clock time representations in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 27(2):117-32. <https://doi.org/10.1159/000197930>
- Li T., Chang Y., Zhao S., Jones J.A., Chen X., Gan C., Wu X., Dai G., Li J., Shen Y., Liu P., Liu H. (2023). The left inferior frontal gyrus is causally linked to vocal feedback control: evidence from high-definition transcranial alternating current stimulation. *Cereb Cortex*. 33(9):5625-5635. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac447>
- Li X., Zheng L., Zhang J., Zhou X., Ma C., Chen Y., Shu N., Zhang Z. (2013). Differences in functional brain activation and hippocampal volume among amnesic mild cognitive impairment subtypes. *Curr Alzheimer Res*. 10(10):1080-9. <https://doi.org/10.2174/15672050113106660172>
- Li Y., Seger C., Chen Q., Mo L. (2020). Left Inferior Frontal Gyrus Integrates Multisensory Information in Category Learning. *Cereb Cortex*. 30(8):4410-4423. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa029>
- Lim H.K., Juh R., Pae C.U., Lee B.T., Yoo S.S., Ryu S.H., Kwak K.R., Lee C., Lee C.U. (2008). Altered verbal working memory process in patients with Alzheimer's disease: an fMRI investigation. *Neuropsychobiology*. 57(4):181-7. <https://doi.org/10.1159/000147471>
- Manes F., Springer J., Jorge R., Robinson R.G. (1999). Verbal memory impairment after left insular cortex infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 67(4):532-4. <https://doi.org/10.1136/jnmp.67.4.532>

- Medaglia J.D., Harvey D.Y., White N., Kelkar A., Zimmerman J., Bassett D.S., Hamilton R.H. (2018). Network Controllability in the Inferior Frontal Gyrus Relates to Controlled Language Variability and Susceptibility to TMS. *J Neurosci.* 38(28):6399-6410. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0092-17.2018>
- Migo E.M., Mitterschiffthaler M., O'Daly O., Dawson G.R., Dourish C.T., Craig K.J., Simmons A., Wilcock G.K., McCulloch E., Jackson S.H., Kopelman M.D., Williams S.C., Morris R.G. (2015). Alterations in working memory networks in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 22(1):106-127. <https://doi.org/10.1080/13825585.2014.894958>
- Morin A., Michaud J. (2007). Self-awareness and the left inferior frontal gyrus: inner speech use during self-related processing. *Brain Res Bull.* 74(6):387-96. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.06.013>
- Nellessen N., Rottschy C., Eickhoff S.B., Ketteler S.T., Kuhn H., Shah N.J., Schulz J.B., Reske M., Reetz K. (2015). Specific and disease stage-dependent episodic memory-related brain activation patterns in Alzheimer's disease: a coordinate-based meta-analysis. *Brain Struct Funct.* 220(3):1555-71. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0744-6>
- Nemcova Elfmarkova N., Gajdos M., Rektorova I., Marecek R., Rapcsak S.Z. (2017). Neural evidence for defective top-down control of visual processing in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* 106:236-244. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.034>
- Niu H., Álvarez-Álvarez I., Guillén-Grima F., Aguinaga-Ontoso I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia.* 32(8):523-532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
- Oedekoven C.S., Jansen A., Keidel J.L., Kircher T., Leube D. (2015). The influence of age and mild cognitive impairment on associative memory performance and underlying brain networks. *Brain Imaging Behav.* 9(4):776-789. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9335-7>
- Oh A., Duerden E.G., Pang E.W. (2014). The role of the insula in speech and language processing. *Brain Lang.* 135:96-103. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.06.003>
- Pariante J., Cole S., Henson R., Clare L., Kennedy A., Rossor M., Cipoloti L., Puel M., Demonet J.F., Chollet F., Frackowiak R.S. (2005). Alzheimer's patients engage an alternative network during a memory task. *Ann Neurol.* 58(6):870-9. <https://doi.org/10.1002/ana.20653>

- Peters F., Collette F., Degueldre C., Sterpenich V., Majerus S., Salmon E. (2009). The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain*. 132(Pt 7):1833-46. <https://doi.org/10.1093/brain/awp075>
- Petrella J.R., Krishnan S., Slavin M.J., Tran T.T., Murty L., Doraiswamy P.M. (2006). Mild cognitive impairment: evaluation with 4-T functional MR imaging. *Radiology*. 240(1):177-86. <https://doi.org/10.1148/radiol.2401050739>
- Petrella J.R., Wang L., Krishnan S., Slavin M.J., Prince S.E., Tran T.T., Doraiswamy P.M. (2007). Cortical deactivation in mild cognitive impairment: high-field-strength functional MR imaging. *Radiology*. 245(1):224-35. <https://doi.org/10.1148/radiol.2451061847>
- Petrides F.E., Mavroudis I.A., Spilioti M., Chatzinikolaou F.G., Costa V.G., Baloyannis S.J. (2017). Spinal Alterations of Reil Insula in Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 32(4):222-229. <https://doi.org/10.1177/1533317517703476>
- Preti M.G., Makris N., Papadimitriou G., Laganà M.M., Griffanti L., Clerici M., Nemni R., Westin C.F., Baselli G., Baglio F. (2014). A novel approach of groupwise fMRI-guided tractography allowing to characterize the clinical evolution of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 9(3):e92026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092026>
- Qin R., Li M., Luo R., Ye Q., Luo C., Chen H., Qian L., Zhu X., Bai F., Zhang B., Liu R., Zhao H., Xu Y. (2022). The efficacy of gray matter atrophy and cognitive assessment in differentiation of aMCI and naMCI. *Appl Neuropsychol Adult*. 29(1):83-89. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1710509>
- Quiroz Y.T., Budson A.E., Celone K., Ruiz A., Newmark R., Castrillón G., Lopera F., Stern C.E. (2010). Hippocampal hyperactivation in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 68(6):865-75. <https://doi.org/10.1002/ana.22105>
- Rémy F., Mirrashed F., Campbell B., Richter W. (2004). Mental calculation impairment in Alzheimer's disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 358(1):25-8. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.12.122>
- Richter N., Beckers N., Onur O.A., Dietlein M., Tittgemeyer M., Kracht L., Neumaier B., Fink G.R., Kukolja J. (2018). Effect of cholinergic treatment depends on cholinergic integrity in early Alzheimer's disease. *Brain*. 141(3):903-915. <https://doi.org/10.1093/brain/awx356>
- Roberts R., Knopman D.S. (2013). Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 29(4):753-72. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>

- Rodda J., Dannhauser T., Cutinha D.J., Shergill S.S., Walker Z. (2011). Subjective cognitive impairment: functional MRI during a divided attention task. *Eur Psychiatry*. 26(7):457-62. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.07.003>
- Shu H., Gu L., Yang P., Lucas M.V., Gao L., Zhang H., Zhang H., Xu Z., Wu W., Li L., Zhang Z. (2021). Disturbed temporal dynamics of episodic retrieval activity with preserved spatial activity pattern in amnesic mild cognitive impairment: A simultaneous EEG-fMRI study. *Neuroimage Clin*. 30:102572. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102572>
- Sperling R.A., Dickerson B.C., Pihlajamaki M., Vannini P., LaViolette P.S., Vitolo O.V., Hedden T., Becker J.A., Rentz D.M., Selkoe D.J., Johnson K.A. (2010). Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*. 12(1):27-43. <https://doi.org/10.1007/s12017-009-8109-7>
- Staffen W., Ladurner G., Höller Y., Bergmann J., Aichhorn M., Golaszewski S., Kronbichler M. (2012). Brain activation disturbance for target detection in patients with mild cognitive impairment: an fMRI study. *Neurobiol Aging*. 33(5):1002.e1-16. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.002>
- Tanaka K., Ohta S., Kinno R., Sakai K.L. (2017). Activation changes of the left inferior frontal gyrus for the factors of construction and scrambling in a sentence. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 93(7):511-522. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.031>
- Teichmann M., Ferrieux S. (2013). Aphasia(s) in Alzheimer. *Rev Neurol (Paris)*. 169(10):680-6. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.06.001>
- Tisserand A., Philippi N., Botzung A., Blanc F. (2023). Me, Myself and My Insula: An Oasis in the Forefront of Self-Consciousness. *Biology (Basel)*. 12(4):599. <https://doi.org/10.3390/biology12040599>
- Trivedi M.A., Murphy C.M., Goetz C., Shah R.C., Gabrieli J.D., Whitfield-Gabrieli S., Turner D.A., Stebbins G.T. (2008). fMRI activation changes during successful episodic memory encoding and recognition in amnesic mild cognitive impairment relative to cognitively healthy older adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 26(2):123-37. <https://doi.org/10.1159/000148190>
- Vandenbulcke M., Peeters R., Dupont P., Van Hecke P., Vandenberghe R. (2007). Word reading and posterior temporal dysfunction in amnesic mild cognitive impairment. *Cereb Cortex*. 17(3):542-51. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj179>

- Ward A., Tardiff S., Dye C., Arrighi H.M. (2013). Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 3(1):320-32. <https://doi.org/10.1159/000354370>
- Woodard J.L., Seidenberg M., Nielson K.A., Antuono P., Guidotti L., Durgerian S., Zhang Q., Lancaster M., Hantke N., Butts A., Rao S.M. (2009). Semantic memory activation in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 132(Pt 8):2068-78. <https://doi.org/10.1093/brain/awp157>
- Xu G., Antuono P.G., Jones J., Xu Y., Wu G., Ward D., Li S.J. (2007). Perfusion fMRI detects deficits in regional CBF during memory-encoding tasks in MCI subjects. *Neurology*. 69(17):1650-6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000296941.06685.22>