



UNIVERSITÀ DI PARMA

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E
NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**“Gli effetti del *training* cognitivo computerizzato
nell’anziano”**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa OLIMPIA PINO

Correlatore:

Chiar.mo Prof. PAOLO CAFFARRA

Laureando:

ALEX DE SABBATA

ANNO ACCADEMICO 2019-2020

INDICE

ABSTRACT	pag.	4
-----------------	------	---

CAPITOLO I

INTRODUZIONE

1. <i>Training</i> cognitivo e plasticità	pag.	6
2. Fragilità cognitiva	pag.	9
3. L'indebolimento cognitivo lieve	pag.	10
4. L'indebolimento cognitivo vascolare	pag.	13

CAPITOLO II

IL TRAINING COGNITIVO COMPUTERIZZATO NELL'ANZIANO IN SALUTE

1. Il coinvolgimento cognitivo: imparare è importante anche in età avanzata	pag.	17
2. Gli esercizi cognitivi disponibili in commercio	pag.	20
3. L'intervento multimodale e lo stile di vita	pag.	22
4. Fattori che influiscono sull'efficacia dell'intervento: la partecipazione dei soggetti	pag.	26
5. Gli effetti dei CCT si mantengono nel tempo?	pag.	29
6. Qualità dei risultati	pag.	30

CAPITOLO III

IL TRAINING COGNITIVO COMPUTERIZZATO NELL'ANZIANO CON MCI

1. I pazienti che possono beneficiare maggiormente
dell'intervento pag. 35
2. Il *training* sul controllo dell'attenzione pag. 40
3. Dati di neuroimmagine pag. 44
4. Accettabilità e praticabilità degli interventi cognitivi
computerizzati pag. 47

CAPITOLO IV

IL TRAINING COGNITIVO COMPUTERIZZATO NEI PAZIENTI

CON INDEBOLIMENTO COGNITIVO VASCOLARE

1. Confronto tra CCT e *training* cognitivo tradizionale pag. 52
 2. ERICA: un software italiano pag. 55
 3. Il CCT in combinazione con l'esercizio fisico pag. 58
 4. La partecipazione dei pazienti pag. 61
 5. La qualità di vita pag. 65
- BIBLIOGRAFIA** pag. 72

ABSTRACT

Computerized Cognitive Training (CCT) to improve cognitive functioning is of enormous interest and is being applied in a broad range of populations with goals of improving both cognition and quality of life. Traditional cognitive training programs are delivered in individual or group format by a trained instructor and requires face-to-face contact, which entails identifying a convenient meeting location, coordinating schedules, and travel time. Further, traditional face-to-face training programs can be expensive. Additionally, not only can computer-based interventions be more cost effective, they can be more easily disseminated, reaching special populations that would otherwise not receive such interventions. In addition, computerized programs provide real-time performance feedback and can adjust to the user's ability level, keeping the activity engaging and fun, which can improve adherence. The present review summarizes the results of studies using a CCT intervention in three distinct populations of subjects: healthy older adults, elders with MCI (Mild Cognitive Impairment) and adults with VCI (Vascular Cognitive Impairment).

I *training* cognitivi computerizzati, o CCT (*Computerized Cognitive Training*), suscitano sempre maggiore interesse e sono stati applicati su una vasta gamma di popolazioni di soggetti con lo scopo di migliorare sia le funzioni cognitive che la qualità della vita. Il *training* cognitivo tradizionale si svolge in forma individuale o in gruppo da un professionista, e necessita di incontri faccia a faccia. Di conseguenza è necessario stabilire un luogo per le sedute, definire un programma e richiede tempo per gli spostamenti. Inoltre, i *training* tradizionali possono essere costosi. I CCT non solo possono essere una soluzione economica, ma possono anche essere sottoposti a quegli individui che hanno

difficoltà nello spostamento. Un ulteriore vantaggio è la possibilità di fornire un *feedback* in tempo reale sull'andamento della prestazione del soggetto e possono adattare la difficoltà degli esercizi in base alle abilità del singolo individuo, rendendo l'intervento meno frustrante e più godibile, migliorando la partecipazione. Questa rassegna riassume i risultati degli studi che hanno usato un CCT per svolgere l'intervento cognitivo in tre diverse popolazioni di soggetti: anziani in salute, anziani con MCI (*Mild Cognitive Impairment*) o con VCI (*Vascular Cognitive Impairment*).

(1) INTRODUZIONE

(1.1) *Training* cognitivo e plasticità

La plasticità cognitiva può essere definita come il potenziale cognitivo latente di un individuo in specifiche circostanze. In sostanza, si tratta della capacità di acquisire nuove abilità cognitive (Mercado, 2008). Le abilità cognitive sono funzioni che un individuo può migliorare con la pratica o l'apprendimento osservativo che coinvolgono il giudizio e l'elaborazione delle informazioni, oltre alle abilità percettive e motorie. La definizione di plasticità cognitiva implica una differenza tra l'attuale livello prestazionale di un soggetto e il suo potenziale latente.

Il concetto di plasticità si collega strettamente alla teoria per cui l'apprendimento è possibile durante tutto l'arco della vita. Tuttavia, esistono dei limiti alla plasticità dell'apprendimento, che variano in base alla fase di vita degli individui. In riferimento alla cognizione, l'adattamento si riferisce all'interazione tra l'assimilazione di nuovi concetti dall'ambiente alle modalità di pensiero preesistenti, e l'accomodamento del pensiero all'ambiente.

Lo sviluppo e l'apprendimento sono concetti multidimensionali, multidirezionali e multifunzionali (Baltes, 1987). La cognizione quindi coinvolge diverse dimensioni piuttosto che un generale concetto di intelligenza. La multidirezionalità dello sviluppo implica che ci possano essere dei miglioramenti e delle perdite, in ogni fase della vita, sebbene in età avanzata le perdite potrebbero essere maggiori dei miglioramenti.

L'obiettivo di un *training* cognitivo quindi è quello di mettere in moto la plasticità per andare a recuperare le funzioni che si sono indebolite, arrestarne il declino, o quantomeno rallentarlo.

La ricerca sul *training* cognitivo si è concentrata sui processi cognitivi (velocità di elaborazione e inibizione della risposta) (Jones et al. 2006), abilità mentali primarie

(ragionamento, abilità spaziali, memoria episodica) (Schaie e Willis, 1986), costrutti cognitivi di alto ordine (intelligenza fluida e funzioni esecutive) (Jaeggi et al. 2008), e sulla funzione cognitiva globale considerando contemporaneamente diversi domini. Inoltre, è stato studiato l'impatto sulle funzioni cognitive di interventi basati sullo stile di vita (esercizio fisico e alimentazione) (Colcombe e Kramer, 2003).

La ricerca si è soffermata principalmente sugli interventi che si concentrano su quei processi e abilità che gli studi longitudinali hanno dimostrato di declinare prima con l'avanzare dell'età (ragionamento, memoria episodica, velocità di elaborazione, *working memory* e funzioni esecutive). C'è una relazione tra le abilità coinvolte nel *training* e le strutture cerebrali sottostanti. Con l'avanzare dell'età è possibile rilevare, di solito, una riduzione più marcata del volume corticale a livello delle regioni prefrontali, e in misura minore alle aree temporali e parietali. Le funzioni esecutive, le abilità fluide e i processi di memoria, che sono gli obiettivi di molti interventi, sono supportate dalle regioni prefrontali e temporali del cervello.

All'aumentare dell'età si assiste quindi ad una serie di cambiamenti che vanno a coinvolgere diverse dimensioni: in particolar modo tende a declinare quella che viene definita come *intelligenza fluida*, mentre altre abilità, come quelle verbali e numeriche, che vengono definite *crystallizzate*, si mantengono. Tipicamente si osserva un peggioramento delle prestazioni nella memoria di lavoro, nella capacità di inibire informazioni non rilevanti e nella velocità di elaborazione degli stimoli.

È però possibile potenziare le abilità che vanno incontro a declino sfruttando la plasticità cognitiva e cerebrale, che rimane comunque presente anche in età avanzata. Secondo la *Scaffolding Theory of Aging and Cognition* (Park e Reuter-Lorenz, 2009), in seguito al deterioramento di alcune strutture, il cervello riorganizza una serie di reti alternative che fungono da supporto per mantenere un buon funzionamento cognitivo. I meccanismi alla

base di questa riorganizzazione vanno cercati nella stimolazione neurale in seguito ad esperienze come nuovi apprendimenti, attività sociali ed esercizi e *training* cognitivi.

La presenza della plasticità cerebrale dimostra come sia possibile apprendere ad ogni età, andando quindi a contraddire lo stereotipo che vuole l'anziano soggetto ad un declino inarrestabile. Gli stessi anziani sono condizionati da questa convinzione. Questo li porta a porre maggiore attenzione e a sovrastimare eventuali fallimenti cognitivi, solitamente nel dominio della memoria, che vengono interpretati come l'inizio di una perdita globale di abilità. Di conseguenza tendono a sottostimare le proprie capacità determinando un basso senso di autoefficacia. Attribuire i fallimenti ad una causa incontrollabile, come l'età, porta gli anziani a non essere motivati ad impegnarsi in compiti cognitivamente impegnativi, che gli permetterebbero di sviluppare delle strategie efficaci.

Il *training* cognitivo computerizzato (*Computerized Cognitive Training -CCT-*) usa i dispositivi elettronici come mezzo per svolgere l'intervento e si differenzia dal *training* cognitivo tradizionale, che solitamente si struttura con incontri faccia a faccia con un professionista e paradigmi in cui gli esercizi vengono svolti con carta e penna (Gates e Valenzuela 2010). I CCT presentano diversi vantaggi, come i costi contenuti, una maggiore accessibilità e la possibilità di personalizzare il contenuto e la difficoltà del *training* (Owen et al. 2010). Nella ricerca con gli anziani è stato rilevato che i *software* usati nei CCT sono apprezzati dai soggetti, e che sono una possibile opzione anche per i pazienti con MCI, su cui si registrano tassi di partecipazione uguali, se non migliori, rispetto ai *training* cognitivi tradizionali (Hughes et al. 2013). Inoltre i risultati di alcuni studi sembrerebbero suggerire che l'uso dei CCT riveli una maggiore forza dell'effetto sui domini sottoposti all'intervento e una maggior generalizzazione dei benefici in pazienti con MCI (*Mild Cognitive Impairment*) (Gates et al. 2011). Tuttavia, una metanalisi ha dimostrato che non sono efficaci nei pazienti con demenza conclamata (Huntley et al.

2015). Rimane comunque un interesse crescente per determinare se i *training* computerizzati abbiano le potenzialità di prevenire o rallentare la progressione della demenza, in particolare vista l'associazione tra la maggior partecipazione in attività mentalmente stimolanti e il ridotto rischio di sviluppare demenza (Wilson et al. 2002).

(1.2) Fragilità cognitiva

In generale, la fragilità viene definita come la vulnerabilità della popolazione anziana a eventi avversi, come risultato dei cambiamenti metabolici e fisici che rendono l'individuo più soggetto a patologie correlate all'età e alle loro conseguenze. L'invecchiamento determina una diminuzione progressiva delle riserve fisiologiche dei vari organi facenti capo ai sistemi neuroendocrini, omeostatici e immunitari. I fattori di rischio genetici o ambientali possono accelerare questo decadimento progressivo (Cesari et al. 2016). Le persone colpite dalla fragilità non sono effettivamente malate, anche se sono più fragili e, minimi cambiamenti nella loro vita quotidiana o un evento improvviso o avverso possono precipitare il soggetto in una condizione di patologia.

Si suppone che il soggetto fragile viva ai limiti delle sue capacità e non ha riserve per gestire gli eventi stressanti. Il fatto che ai livelli più elevati di fragilità, la scala di valutazione considera che il soggetto debba dipendere dai caregivers, mette in chiara evidenza l'aspetto sociale della fragilità, poiché il soggetto perde progressivamente la propria autonomia. I pazienti fragili hanno bisogno di maggiore assistenza nella mobilità, nella cura di sé e nelle attività della vita quotidiana. Inoltre la progressiva perdita di fiducia in sé stessi può portare all'isolamento, alla riduzione dell'attività fisica, alla diminuzione dell'interazione sociale peggiorando ulteriormente la condizione. Le fragilità cognitive e fisiche interagiscono tra loro: i disturbi cognitivi e la demenza sono maggiormente presenti in individui fisicamente fragili, e viceversa, i soggetti con

disfunzione cognitiva sono più inclini a diventare fragili. Inoltre, la fragilità sociale è significativamente associata al rischio di outcome di malattia e alla mortalità. Il recente studio FINGER ha dimostrato chiaramente che un intervento multidimensionale potrebbe migliorare o mantenere le funzioni cognitive nelle persone anziane a rischio (Ngandu et al. 2015).

(1.3) L'indebolimento cognitivo lieve

L'indebolimento cognitivo lieve, o MCI (*Mild Cognitive Impairment*), è una fase intermedia tra il normale invecchiamento e lo sviluppo di una demenza, come la demenza di Alzheimer (*Alzheimer Disease - AD -*). I pazienti con MCI presentano alcuni deficit cognitivi ma le abilità funzionali e l'indipendenza nella vita di tutti i giorni sono preservate. Negli ultimi decenni è cresciuta molto la ricerca per comprendere le caratteristiche del MCI. Questo interesse in parte è dovuto all'importanza di identificare gli individui maggiormente a rischio di AD, prima che si manifesti la demenza. L'AD ha un effetto devastante a livello personale sul paziente e i suoi familiari, oltre che a livello sociale imponendo costi molto alti alla società. Sfortunatamente, i trattamenti farmacologici, ad oggi, non sono riusciti a produrre miglioramenti significativi sulla malattia (Cummings, Mortoff e Zhong; 2014). Quindi, ricercatori e professionisti della sanità, hanno concluso che il miglior modo di contrastare l'AD è quello di concentrarsi sulla prevenzione, ben prima che lo sviluppo della demenza sia irreversibile (Sperling et al. 2014). La ricerca ha dimostrato che gli individui con MCI hanno un rischio più alto di sviluppare l'AD, anche se il tasso specifico di conversione dipende dal campione e dalla definizione di MCI (Canevelli et al. 2016; Ward et al. 2013). Dei criteri accurati e consistenti per la diagnosi di MCI diventano quindi centrali per l'identificazione degli individui a rischio di demenza, su cui avviare un trattamento.

I criteri classici per la diagnosi sono quelli di Petersen e dell'*International Working Group on Mild Cognitive Impairment* (Petersen, 2004; Winblad et al. 2004): assenza di demenza (non soddisfa i criteri del DSM-IV o dell'ICD-10); declino cognitivo riferito dal paziente e/o da un informatore e rilevato da test cognitivi; conservata capacità di svolgere le attività quotidiane. Inoltre gli autori hanno definito quattro sottotipi di MCI basandosi sul coinvolgimento o meno del dominio della memoria: MCI amnestico singolo dominio; MCI non amnestico singolo dominio; MCI amnestico multi-dominio; MCI non amnestico multi-dominio. Questi criteri però tendono a considerare come principale la presenza o l'assenza di un deficit di memoria, quindi un limite di questo sistema di classificazione è quello di raggruppare profili cognitivi potenzialmente diversi nel sottotipo “non amnestico”. Un altro limite riguarda il punteggio di *cut-off* per determinare la presenza di decadimento cognitivo. Inizialmente è stato definito indice di declino un punteggio di 1.5 deviazioni standard più basso rispetto agli individui di pari età ed educazione (Petersen et al. 1999). Successivamente è stato suggerito di modificare questo criterio in modo da tenere in considerazione altri fattori, come per esempio il rendimento scolastico (Petersen, 2004). Infine, non sono definiti il paradigma e gli specifici test da usare per identificare il deficit di memoria. Per esempio, spesso vengono omessi i test di rievocazione differita nonostante la ricerca suggerisca che un deficit mnestico è diagnosticato in modo più efficace usando sia test di rievocazione differita che di riconoscimento (Price et al. 2009). Nel 2011, il *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) ha rivisto i criteri per la diagnosi di MCI (Albert et al. 2011). I criteri includono: preoccupazione riguardo al declino cognitivo; decadimento in uno o più domini cognitivi; preservata indipendenza nelle abilità funzionali; assenza di demenza. Gli autori lasciano ampia libertà ai clinici nell'applicazione di ogni criterio riconoscendo la difficoltà nel reperire le informazioni adatte per formulare un giudizio, insieme al bisogno di riportarle alle

caratteristiche del singolo individuo (per esempio il livello di educazione). Albert e colleghi (2011) riconoscono che la memoria episodica è il deficit cognitivo più comune tra gli individui con MCI che poi sviluppano l'AD, ma il declino può cominciare anche a livello di altri domini, come l'attenzione, il linguaggio, le abilità visuospatiali e le funzioni esecutive. In linea con le indicazioni di Petersen gli autori suggeriscono che i punteggi ai test cognitivi devono essere più bassi di 1.0/1.5 deviazioni standard rispetto ai punteggi degli individui con pari età e livello di educazione con test neuropsicologici culturalmente appropriati. Suggestiscono inoltre di non considerare questo *range* come uno specifico punto di *cut-off*. Albert e colleghi (2011) enfatizzano anche l'importanza di includere, nella ricerca sul MCI, dati di neuroimmagine e sui biomarcatori dell'AD, tra cui: concentrazione di beta-amiloide; marcatori del danno neuronale (concentrazione di tau, riduzione del volume ippocampale, ridotto metabolismo del glucosio o ridotta perfusione nella corteccia temporoparietale); marcatori associati a cambiamenti biochimici (infiammazione, stress ossidativo).

A dimostrazione del riconoscimento di una fase preclinica della demenza il DSM-V ora distingue tra la condizione di “disturbo neurocognitivo maggiore” e “minore” (APA, 2015). Le diagnosi di demenza e di disturbo amnestico del DSM-IV vengono ora associate nella nuova definizione di disturbo neurocognitivo maggiore o *Major NCD (Neurocognitive Disorder)*. Il NCD lieve si riferisce ad una condizione meno invalidante per il soggetto, come il MCI.

Oltre alla condizione neurodegenerativa, si possono individuare diversi fattori che contribuiscono a definire la funzione cognitiva dell'anziano con indebolimento cognitivo: la scolarità, i fattori di rischio vascolare, lo stato psichico, il *background* genetico, l'assunzione di farmaci e i cambiamenti ormonali. È possibile che l'interazione di questi fattori spieghi la reversibilità che si verifica in alcuni soggetti con MCI, così come la

progressione verso la demenza (Pino, 2017).

(1.4) L'indebolimento cognitivo vascolare

L'indebolimento cognitivo vascolare (*Vascular Cognitive Impairment - VCI -*) è una sindrome in cui si rileva un declino nelle funzioni cognitive causato da un evento cerebrovascolare. La gravità del declino è variabile, da lieve alla demenza. I criteri diagnostici sono anch'essi variabili e ne sono stati proposti diversi che differiscono per l'attenzione che viene posta sulla storia clinica del paziente, esame fisico, profilo neuropsicologico e dati di neuroimmagine (*American Psychiatric Association, 2013*). Storicamente il primo termine proposto è stato quello di demenza multi infartuale (*Multi Infartual Dementia - MID -*) (Hachinski et al. 1974) per classificare quei pazienti la cui demenza è collegata a degli eventi vascolari. Il termine indebolimento cognitivo vascolare è stato anch'esso introdotto da Hachinski e colleghi un insieme di alterazioni cognitive e funzionali che vanno da un impedimento lieve alla demenza vera e propria. Roman e colleghi (2004) hanno suggerito di usare la definizione di VCI per descrivere una condizione in cui l'evento vascolare è associato ad un lieve declino della funzione cognitiva, senza soddisfare i criteri per la definizione di demenza. Recentemente i criteri per la classificazione del VCI sono stati pubblicati nel DSM-V (*American Psychiatric Association, 2013*), dalla *International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (VAS-COG)* (Sachdev et al. 2014) e dall'*American Heart Association* (Gorelick et al. 2011). Questi criteri sono simili per la maggior parte e richiedono un'evidenza oggettiva di declino cognitivo in seguito ad un evento cerebrovascolare. I criteri per la diagnosi di VCI del DSM-V non richiedono dati di neuroimmagine per rilevare la presenza dell'evento vascolare, mentre quelli della VAS-COG si basano proprio su questo tipo di dati e distinguono diversi sottotipi in base alla patologia

cerebrovascolare.

Le funzioni compromesse nel VCI possono essere diverse, a seconda della sede cerebrale in cui si è verificato l'ictus e la sua estensione. Kramer e colleghi (2002) hanno esaminato un gruppo di pazienti non dementi che hanno sofferto di uno o più ictus corticali. Paragonati ad un gruppo di controllo i pazienti hanno ottenuto punteggi più bassi nei test che misurano la velocità di elaborazione, con problemi di inibizione della risposta (*Stroop Test*), nella formazione di concetti (*California Card Sort Test*) e perseverazione (*Mattis Dementia Rating Scale*). Però, non sono state trovate differenze nei test di linguaggio e di memoria. Gli stessi deficit si possono rilevare in pazienti con iperintensità periventricolare e della sostanza bianca. In uno studio del 2004 (Reed et al. 2004) con pazienti con o senza demenza è emerso che l'ictus sottocorticale correla con un'attività ridotta a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale. La ridotta attività prefrontale dorsolaterale è anch'essa stata collegata con una scarsa prestazione ai test sulle funzioni esecutive.

Grau-Olivares e colleghi (2010) hanno studiato pazienti al loro primo ictus ischemico con o senza VCI. I pazienti con VCI, ad un *follow-up* di 18 mesi, presentavano deficit in test di fluency verbale, allo *Stroop Test* e al *Trail Making Test*. Nyhenius e colleghi (2004) hanno dimostrato che pazienti sopravvissuti ad ictus, senza demenza, presentavano deficit di velocità di elaborazione e di memoria episodica. Anche Jokinen e colleghi (2006) hanno concluso che ciò che caratterizzava i pazienti con VCI era una scarsa prestazione ai test sulle funzioni esecutive e di memoria episodica. Infine, Nakaoku e colleghi (2018) hanno individuato una ridotta perfusione cerebrale in regioni che comprendono circuiti prefrontali-sottocorticali, con cui correlava una scarsa prestazione nel MoCA nei sulle funzioni esecutive, di attenzione, linguaggio e memoria.

Numerosi studi hanno esaminato pazienti con VCI ai quali sono state associate patologia

della sostanza bianca con la risonanza magnetica. Anche in questi pazienti sono stati rilevati deficit con diversi test esecutivi. Per esempio, Garret e colleghi (2004) hanno studiato pazienti con VCI e patologie alla sostanza bianca sottocorticale e sono stati rilevati bassi punteggi nei test di flessibilità (*Trail Making Test* parti A e B), fluenza verbale e memoria verbale (*California Verbal List Learning Test*). Sachdev e colleghi (2004) hanno studiato un ampio numero di pazienti senza demenza con evidenza di ictus ischemico. Paragonati ai controlli sani, questi pazienti hanno ottenuto punteggi più bassi nei test di astrazione, flessibilità mentale, *working memory* e velocità di elaborazione. È stata inoltre trovata un'alta correlazione tra i deficit esecutivi e la gravità dell'iperintensità della sostanza bianca, in base al numero e volume degli infarti, come rilevato dalla risonanza magnetica. Infine, in uno studio sul danno alla sostanza bianca che coinvolge il sistema colinergico in individui con VCI (Liu et al. 2017) è stato osservato che una minor anisotropia frazionaria, quindi un indebolimento delle connessioni di tre vie che proiettano dal nucleo basale di Maynert potrebbe essere responsabile sia dei deficit esecutivi che di accesso alla memoria episodica. Queste vie proiettano bilateralmente al giro del cingolo, bilateralmente alla capsula esterna e bilateralmente all'insula. L'anisotropia frazionaria (FA) è un valore scalare compreso tra zero e uno che descrive il grado di anisotropia di un processo di diffusione. Un valore pari a zero significa che la diffusione è isotropica, cioè è illimitata (o ugualmente limitata) in tutte le direzioni. Un valore di uno significa che la diffusione avviene solo lungo un asse ed è completamente limitata lungo tutte le altre direzioni. L'AF è una misura utilizzata nell'imaging a diffusione in cui si pensa che rifletta la densità delle fibre, il diametro assonale e la mielinizzazione nella sostanza bianca. L'imaging del tensore di diffusione è una tecnica di risonanza magnetica che prevede la misurazione dell'anisotropia frazionaria del movimento casuale delle molecole d'acqua nel cervello. Le molecole d'acqua situate nei

tratti di fibra hanno maggiori probabilità di essere anisotropiche, poiché sono limitate nel loro movimento (si muovono maggiormente nella dimensione parallela al tratto di fibra piuttosto che nelle due dimensioni ortogonali ad esso), mentre le molecole d'acqua disperse nel resto del cervello hanno movimenti meno limitati e quindi mostrano più isotropia. Questa differenza nell'anisotropia frazionaria viene sfruttata per creare una mappa dei tratti delle fibre nel cervello dell'individuo.

(2) IL TRAINING COGNITIVO COMPUTERIZZATO NELL'ANZIANO IN SALUTE

Il numero delle persone con più di 60 anni è destinato ad aumentare dai 900 milioni del 2015 ad un numero stimato di 2 miliardi entro il 2050 secondo l'OMS (OMS, 2018).

L'incidenza del declino cognitivo legato all'età è circa il doppio di quella della demenza e si stima che possa interessare dal 15 al 25% degli individui. I costi medici legati al trattamento dei soggetti con MCI (*Mild Cognitive Impairment*) sono maggiori del 44% rispetto agli anziani che non presentano segni di declino cognitivo. Inoltre, poiché il declino cognitivo è un criterio essenziale per la diagnosi di demenza, gli interventi che mirano alla prevenzione o alla riduzione di tale declino possono avere un impatto economico, oltre che sulla salute, molto importante.

I CCT (*Computerized Cognitive Training*) possono rappresentare un buon intervento di prevenzione primaria della demenza, in quanto sono relativamente economici, facilmente accessibili, possiedono interfacce stimolanti e sono in grado di adattarsi automaticamente al livello cognitivo di chi li usa. Nella tabella 1 vengono riportati i *software* che saranno citati nel capitolo. La tabella 2 contiene un riassunto degli studi che verranno analizzati in dettaglio.

(2.1) Il coinvolgimento cognitivo: imparare è importante anche in età avanzata

In letteratura si trova parecchio materiale sul *training* cognitivo e poco sul coinvolgimento cognitivo (*cognitive engagement*). Nel *training* si punta a migliorare uno specifico dominio cognitivo tramite esercizi ripetuti, ma uno degli obiettivi più importanti da raggiungere è il miglioramento di una vasta gamma di abilità cognitive. D'altra parte partecipare ad attività che implicano l'apprendimento di nuove abilità potrebbe stimolare simultaneamente numerosi domini cognitivi, come le funzioni esecutive, il ragionamento

e la memoria.

Alcuni studi osservazionali hanno riportato una partecipazione maggiore in attività cognitivamente stimolanti oltre ad abilità cognitive maggiori e una maggior salute cerebrale secondo parametri come un maggior volume di materia grigia e una ridotta atrofia ippocampale (Valenzuela et al. 2008).

Anche alcuni studi sperimentali (Carlson et al. 2008; Stine-Morrow et al. 2008; Tranter e Koutsaal, 2008) hanno verificato che il coinvolgimento cognitivo ha effetti positivi per preservare la funzione cognitiva nell'invecchiamento. Nei vari studi sottoponendo gli anziani a compiti per loro nuovi e cognitivamente impegnativi sono stati trovati miglioramenti a livello di intelligenza fluida (*Cattell's Culture Fair test -CCF*), funzioni esecutive (*Trail Making Test* e *Rey-Osterrieth Complex Figure Test*) e memoria (*recall* da una lista di parole).

Recentemente, nel *Synapse Project* (Park et al. 2013), ai soggetti è stato insegnato come usare un iPad e i risultati hanno mostrato un miglioramento della velocità di elaborazione e della memoria episodica.

Inoltre, un vantaggio di usare interventi che includano strumenti della vita di tutti i giorni è che i miglioramenti possono non limitarsi alla funzione cognitiva. Per esempio, imparare ad usare un tablet può tornare utile anche per lo svolgimento di compiti della vita quotidiana e quindi migliorare l'indipendenza dell'anziano e la qualità di vita percepita.

Uno studio del 2017 (Vaportzis et al 2017) ha voluto verificare l'efficacia di un *training* cognitivo tramite tablet per migliorare le prestazioni cognitive nell'anziano.

Sono stati inclusi nell'analisi dei risultati 22 soggetti nel gruppo tablet e 21 dal gruppo di controllo, con un'età compresa tra i 65 e i 76 anni. I soggetti non avevano problemi

neurologici o psichiatrici. Sono stati esclusi soggetti che non avevano un'età compresa tra i 65 e i 76 anni, che avevano una malattia che portasse a deficit della funzione cognitiva, e che erano già capaci di usare il tablet. La capacità di usare un computer non era un criterio di esclusione ma è stato chiesto se e quanto sapessero usare il pc. La maggior parte dei soggetti ha dichiarato di usare il pc per controllare le mail e/o navigare su internet. È stato somministrato il MMSE e il *cut-off* per poter partecipare è stato posto a 26 punti.

L'intervento consisteva in attività che richiedessero una continua sfida cognitiva per imparare l'uso di svariate applicazioni per il tablet. Il protocollo si è basato sul *Synapse Project* (Park et al. 2013). I soggetti del gruppo tablet hanno frequentato lezioni di 2 ore a settimana per 10 settimane consecutive e in aggiunta dovevano completare degli esercizi a casa relativi agli argomenti svolti in classe, venivano inoltre consigliati ad usare il tablet il più possibile. Nella prima settimana l'insegnamento si è concentrato sulle funzioni dell'iPad Mini 2 e sulle varie applicazioni utilizzabili. Nelle settimane seguenti i soggetti hanno imparato ad usare diverse applicazioni per scopi vari, come per esempio viaggiare, ascoltare musica, guardare film, ricevere consigli sulla salute, fitness, YouTube e altro.

I risultati indicano un miglioramento significativo per i soggetti del gruppo tablet, rispetto al gruppo di controllo, per quanto riguarda la velocità di elaborazione. Questo risultato è particolarmente rilevante alla luce del fatto che esiste una vasta letteratura che suggerisce che la velocità di elaborazione è tra i domini più sensibili al processo di invecchiamento ed è tra i primi ad essere compromesso e quindi uno su cui è consigliabile intervenire. Ciononostante l'effetto osservato in questo studio è piccolo e questo, secondo gli autori, potrebbe riflettere la decisione di usare una versione meno intensiva del protocollo su cui si è basato (Park et al. 2013) su cui era stato osservato un effetto di miglioramento anche sulla memoria episodica.

(2.2) Gli esercizi cognitivi disponibili in commercio

Oltre ai *software* disegnati appositamente per un determinato studio, al giorno d'oggi in commercio sono disponibili una vasta gamma di applicazioni. Fanno uso di esercizi cognitivi impegnativi strutturati e standardizzati, e presentano diversi vantaggi rispetto al *training* tradizionale, tra cui interfacce visivamente stimolanti e la possibilità di adattare costantemente la difficoltà degli esercizi alle abilità dell'individuo. Inoltre, le applicazioni commerciali risultano essere una risorsa economicamente poco impegnativa per gli utenti e anche più facilmente accessibile, soprattutto per coloro i quali hanno difficoltà a spostarsi autonomamente.

Essendo la partecipazione degli utenti una componente essenziale, proporre un'alternativa flessibile, economica e divertente potrebbe aiutare a tenere l'anziano motivato e migliorare la sua partecipazione al *training* cognitivo.

La metanalisi di Bonnechère, Langley e Sahakian (2020) riassume i risultati degli studi disponibili in letteratura che fanno uso di applicazioni reperibili in commercio (*commercial computerized cognitive games -ccCG-*) per svolgere l'intervento. Gli scopi secondari sono verificare se l'efficacia correla con la durata del *training* e se l'età dei partecipanti influenza i risultati.

Per i criteri di inclusione ed esclusione gli autori della metanalisi hanno seguito un approccio PICOS (*Population, Intervention, Control, Outcome, Study design*). I partecipanti dovevano essere cognitivamente nella norma e con età superiore ai 60 anni. Sono stati inclusi studi che si avvalevano di dispositivi mobili o *console* di gioco e ccCG disponibili in commercio per svolgere il *training* cognitivo. La durata di quest'ultimo doveva essere di almeno un mese. Sono stati esclusi studi che usavano una combinazione di esercizi fisici e cognitivi.

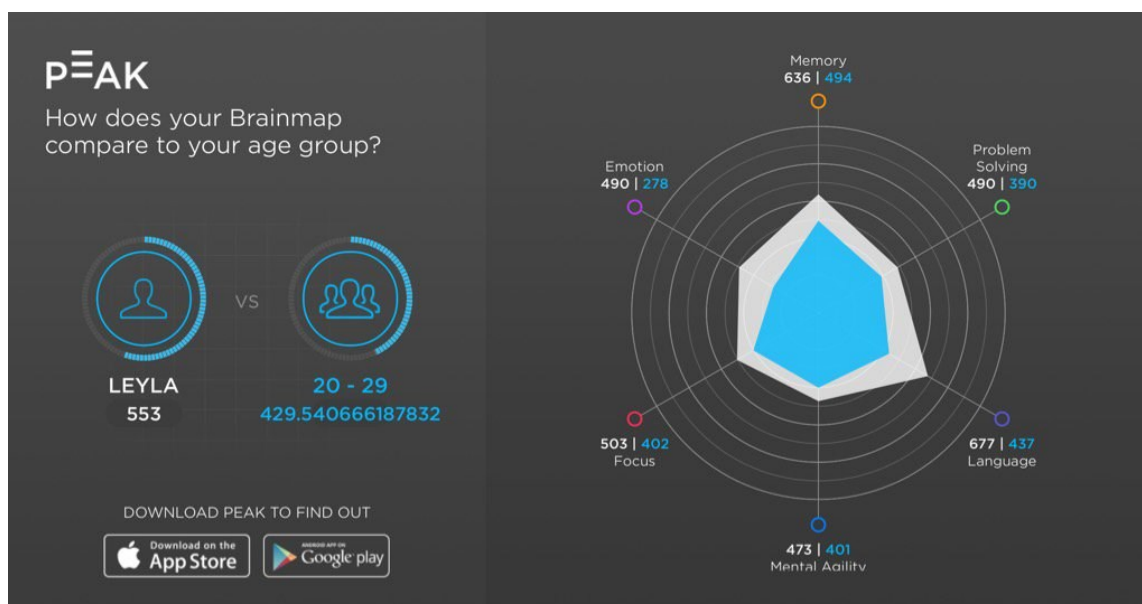
Sono stati inclusi 16 studi, per un totale di 1543 partecipanti (774 nel gruppo sperimentale

e 769 nel gruppo di controllo). L'età media dei partecipanti è di 70 anni. La durata mediana degli interventi è di 28 sessioni di 40 minuti l'una.

Questa metanalisi dimostra l'efficacia dei ccCG nel migliorare la performance in diversi domini cognitivi, in particolare: velocità di elaborazione, *working memory*, funzioni esecutive e memoria verbale in soggetti con più di 60 anni senza indebolimento cognitivo. Non sono stati trovati effetti significativi sull'attenzione e sulle abilità visuospatiali. Gli autori della metanalisi però sottolineano la scarsa quantità di studi presi in considerazione per questi due domini cognitivi (n=4) e che i risultati potrebbero essere stati influenzati dalla piccola dimensione del campione. In letteratura comunque ci sono studi che riportano un miglioramento significativo di attenzione e abilità visuospatiali in seguito a *training* con giochi cognitivi disponibili in commercio (*Peak Wizard* e *Peak Decoder*) (Savulich et al. 2019). La Figura 1 mostra l'interfaccia del *software Peak*, relativa ai risultati del singolo soggetto, che vengono paragonati con i risultati medi degli individui della stessa fascia di età.

L'effetto più forte è stato osservato sulla velocità di elaborazione e questo è particolarmente interessante perché il rallentamento psicomotorio è il dominio più interessato nel naturale processo di invecchiamento e i ccCG potrebbero contrastarne il declino.

Figura 1 – schermata di *Peak brain training*. I risultati del soggetto vengono divisi in base al dominio cognitivo e paragonati con il punteggio medio degli individui appartenenti alla stessa fascia d'età.



(2.3) L'intervento multi-modale e lo stile di vita

La demenza si sviluppa gradualmente con un processo che richiede anni ed è dovuto a diverse cause sia genetiche che ambientali. Il declino cognitivo che porta alla demenza nella fase iniziale è indistinguibile dal normale invecchiamento ed è difficile da riconoscere anche nella fase intermedia (MCI), in quanto ci sono impedimenti nello svolgimento delle attività quotidiane. La demenza è sicuramente un processo legato all'età dell'individuo, ma dipende anche da altri fattori, che se gestiti in modo corretto possono ritardare, o anche prevenire l'insorgenza della malattia. L'identificazione e la gestione di questi fattori diventano quindi di primaria importanza quando si va a programmare un intervento. La ricerca, fino ad ora, è riuscita ad individuare diversi fattori psicosociali, come lo *status* socioeconomico e il livello di educazione, oltre che legati allo stile di vita, come una vasta rete di relazioni sociali, l'esercizio fisico, e la stimolazione cognitiva, che

correlano con un invecchiamento sano.

Uno studio recente (Brinke et al, 2019) ha voluto esaminare gli effetti di un programma CCT di 8 settimane (*Fit Brains® Training* -FBT-), preceduto o meno da una passeggiata di 15 minuti a passo svelto. L'ipotesi è che l'intervento porti dei benefici alla memoria ed alle funzioni esecutive e che attivare il cervello con una breve sessione di esercizio aerobico immediatamente prima del CCT possa beneficiare ulteriormente la cognizione. Si tratta di uno studio RCT in cieco singolo svolto su 124 soggetti divisi in 3 gruppi. Nella Figura 2 si possono osservare diversi esempi di esercizi implementati nel *software Fit Brains®*.

Criteri di inclusione: i soggetti dovevano avere tra i 65 e gli 85 anni, aver completato il percorso di studi fino alle scuole superiori e ottenere un punteggio al MMSE di 24 punti o superiore.

Criteri di esclusione: soggetti che sono stati diagnosticati con una demenza di qualsiasi tipo; hanno una malattia neurodegenerativa che causa indebolimento cognitivo; assumono una terapia farmacologica che può influenzare le funzioni cognitive, come anticolinergici, tranquillanti o anticonvulsivanti; non sono fisicamente in grado di sostenere i 15 minuti di camminata.

In questo studio sono stati predisposti 3 gruppi. I soggetti del gruppo *Fit Brains® Training* (FBT) (n=41) svolgevano 3 sessioni di 60 minuti a settimana al centro di ricerca e altre 3 sessioni di 60 minuti a settimana a casa. I soggetti usavano un iPad e il CCT era composto da 38 giochi che andavano ad agire su uno di questi 6 domini: concentrazione, velocità di elaborazione, memoria, abilità visuospaziali, *problem solving* e linguaggio.

I partecipanti al gruppo *Exercise + Fit Brains Training* (Ex-FBT) (n=41) si recavano al centro di ricerca 3 volte a settimana per 60 minuti, suddivisi in 15 minuti di passeggiata valutata come impegnativa (13-14 punti al *Borg's Rating of Perceived Exertion scale*),

seguiti da 45 minuti di training cognitivo computerizzato. A casa dovevano ripetere la stessa procedura per altre 3 volte a settimana, per 8 settimane.

Nel gruppo *Balanced and Tone* (BAT) (n=42) i soggetti svolgevano 3 sessioni a settimana di 60 minuti l'una al centro di ricerca per 8 settimane. In particolare, hanno svolto 8 ore di esercizi simil cognitivi (disegni e giochi con le parole, esercizi di creatività), 8 ore di simil esercizi fisici (stretching, esercizi di equilibrio e di rafforzamento del core), e 8 ore di educazione riguardo la salute cerebrale (letture sul sonno, sul raggiungimento degli obiettivi, *mindfulness* e progetti educativi). Ai soggetti veniva chiesto anche di svolgere dei compiti a casa.

L'esito principale osservato dagli autori è l'apprendimento e l'abilità di ritenzione del materiale verbale, misurata con il *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVTL). Per quanto riguarda le funzioni esecutive, la capacità di inibizione della risposta è stata misurata con lo *Stroop Test*, mentre l'abilità di *shifting* con il *Trail Making Test* (parti A e B). Sono state poi effettuate due ulteriori misurazioni prese dal *Cognition battery of the National Institute of Health Toolbox*, cioè il *Flanker Inhibitory Control and Attention Test* e il *Dimensional Change Card Sort Test* (DCCS).

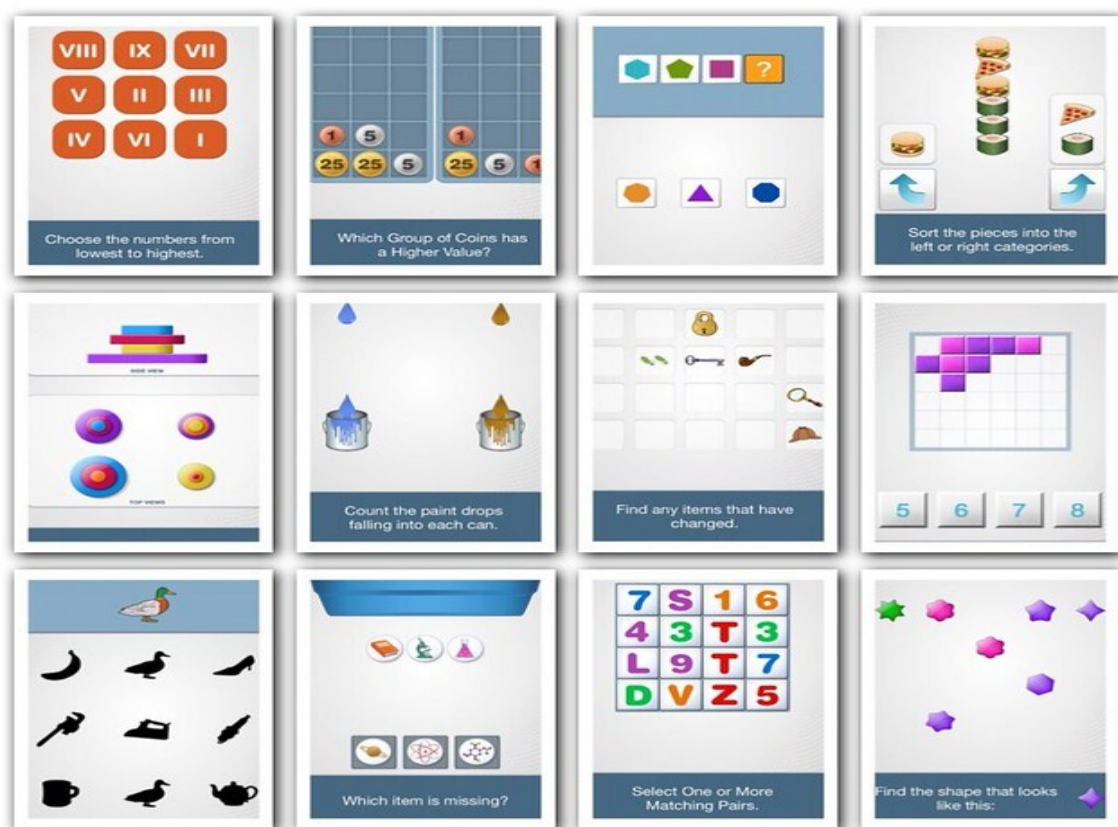
I risultati di questo studio suggeriscono che in una popolazione di adulti tra i 65 e gli 85 anni un programma CCT di 8 settimane ha migliorato l'inibizione della risposta rispetto ad un gruppo che svolgeva un *training* cognitivo e dei finti esercizi fisici. Inoltre una passeggiata di 15 minuti a passo svelto precedentemente al CCT portava un miglioramento anche alla capacità di *shifting*. Non sono stati trovati effetti maggiori del CCT, con o senza esercizio fisico, per quanto riguarda la memoria verbale e l'apprendimento.

In una *review* precedente (Lampit, Hallock, Valenzuela, 2014) sono stati segnalati degli

effetti positivi sul dominio della memoria, risultati che contrastano con quelli di questo studio. La maggior parte degli studi inclusi nella *review* includevano CCT basati sul migliorare la memoria oppure, se erano interventi multi-dominio, la componente di esercizi volti a rafforzare la memoria era molto abbondante. Il training con *Fit Brains*®, invece, non aveva un focus improntato sulla memoria, ma era uno dei sei domini che il training andava a coinvolgere. Il tempo impiegato in esercizi mnemonici era quindi maggiore negli studi inclusi nella *review* e gli autori suggeriscono che questo potrebbe spiegare la discrepanza nei risultati.

Questi risultati dimostrano l'importanza, per un invecchiamento sano, dello stile di vita. In una *review* recente (Basso e Suzuki, 2017) viene riportato che l'esercizio fisico migliora i processi cognitivi regolati dalla corteccia prefrontale, come le funzioni esecutive. In un altro studio (Luger et al. 1987) si dimostra che l'esercizio fisico, svolto prima di una sessione di training cognitivo, stimola l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che si traduce in livelli di cortisolo più alti. Il cortisolo stimola l'apprendimento e la memoria e il livello rimane elevato fino a 2 ore dopo l'attività fisica. Ciò che conta quindi è essere indipendenti e rimanere attivi, in più modi possibili: sia cognitivamente che fisicamente. I CCT potrebbero quindi rappresentare una buona soluzione dal momento che oltre ai benefici che l'anziano riceve dal training in sé possono aumentare la familiarità con dispositivi come il computer, lo smartphone o il tablet che possono essere usati per svolgere compiti della vita quotidiana e aumentare così l'indipendenza.

Figura 2 – schermata di *Fit brains* in cui viene mostrata una panoramica di alcuni degli esercizi disponibili nell'applicazione.



(2.4) Fattori che influiscono sull'efficacia dell'intervento: la partecipazione dei soggetti

Anche se l'efficacia dei CCT non è ben definita, i risultati sono promettenti e potrebbero rappresentare uno strumento da poter affiancare al *training* cognitivo tradizionale. I soggetti devono però svolgere regolarmente gli esercizi perché l'intervento possa essere efficace. Non esistono indicazioni precise su una quantità minima di esercizio cognitivo per poter ottenere dei risultati, ma è molto probabile che più spesso ci si dedica al *training* e maggiori saranno i benefici. È possibile che alcuni fattori demografici, psicologici, sociali e cognitivi possano influenzare la partecipazione dei soggetti al CCT e quindi la possibilità di trarne beneficio. Individuare questi fattori diventa importante quindi per

un'eventuale implementazione di questo tipo di interventi sull'anziano.

In uno studio con gli anziani su un intervento cognitivo non computerizzato, una maggior partecipazione è stata correlata con un'educazione più elevata, una maggiore indipendenza e un miglior livello generale di salute (Bagwell e West, 2008). In un altro studio (Choi e Twamley, 2013) è stata rilevata una minore partecipazione al *training* cognitivo in soggetti con deficit di memoria episodica e delle funzioni esecutive, sintomi depressivi, isolamento sociale e scarsa indipendenza.

Per quanto riguarda i CCT, lo studio di Turunen e colleghi (Turunen et al. 2019) ha investigato i fattori che favoriscono la partecipazione ad un CCT di anziani a rischio di demenza e identificato le caratteristiche dei soggetti che si associano ad una maggior partecipazione. Questo studio è parte del *FINnish GERiatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability* (FINGER). Il FINGER è uno studio multicentrico randomizzato con lo scopo di ridurre il rischio di indebolimento cognitivo negli anziani più a rischio, svolto in Finlandia. L'intervento è durato 2 anni ed era multi-modale, ovvero consisteva in una combinazione di linee guida sull'alimentazione, esercizio fisico, *training* cognitivo, attività sociali e gestione dei fattori di rischio metabolici e vascolari. I soggetti che hanno fatto parte del gruppo di intervento intensivo sono stati sottoposti a tutti i tipi di intervento. I soggetti del gruppo di controllo hanno ricevuto regolarmente consigli sulla salute. La performance cognitiva è stata misurata con la *Neuropsychological Test Battery* (NBT). I risultati hanno indicato che l'esperimento multi-modale ha avuto un effetto positivo sulla cognizione.

Per partecipare allo studio i soggetti dovevano avere un'età compresa tra i 60 e i 77 anni e avere un punteggio CAIDE (*Cardiovascular Risk Factors, Aging and Incidence of Dementia*) uguale o maggiore a 6, che indica la presenza di alcuni fattori di rischio per la demenza. I criteri di esclusione riguardano condizioni che possono ostacolare la

partecipazione all'intervento: presenza di malattie maligne, depressione maggiore, demenza o sostanziale declino cognitivo rilevato nel colloquio clinico, MMSE < 20, sintomatologia cardiovascolare, rivascolarizzazione entro un anno, grave perdita della vista, udito o della capacità comunicativa, condizioni giudicate di intralcio alla cooperazione secondo lo studio medico locale, infine la partecipazione ad un altro intervento.

Il *training* cognitivo si concentrava su quattro domini: velocità di elaborazione, *working memory*, funzioni esecutive e memoria episodica. L'intervento iniziava con una fase introduttiva di 6 sessioni di gruppo in cui i partecipanti venivano istruiti ad usare i *software*, successivamente veniva chiesto di continuare ad utilizzarli indipendentemente a casa. Il *training* svolto in modo indipendente consisteva di due blocchi di 72 sessioni l'uno, da svolgere tre volte a settimana per una durata di 10-15 minuti a sessione. La durata di ogni blocco era di 6 mesi, con una pausa di 3-6 mesi tra l'uno e l'altro. I vari compiti venivano presentati in sequenza, in modo che il soggetto doversi terminare il precedente per poter passare all'esercizio successivo. La partecipazione veniva misurata in base al numero di sessioni completate, su un massimo di 144.

Il 63% ha partecipato al CCT almeno una volta, il 20% ha completato almeno la metà degli esercizi ed il 12% li ha svolti tutti. I soggetti che hanno completato almeno una sessione sono più giovani, sposati o conviventi, la maggior parte sono donne e rispetto a chi non ha completato nemmeno una sessione hanno un livello di educazione più elevato. Inoltre la *performance* cognitiva era maggiore, avevano più familiarità con l'uso del computer, avevano condizioni fisiche migliori e aspettative più alte nei confronti dell'intervento. I soggetti che non hanno completato nemmeno una sessione avevano, in media, più sintomi depressivi. Tra i soggetti che hanno portato a termine almeno una sessione l'età più bassa, il genere femminile, essere un non fumatore e avere livelli di

glucosio più bassi era associato con un maggior numero di sessioni completate. All'epoca questo studio era il più lungo mai condotto con i CCT e gli autori ipotizzano che il livello di partecipazione possa essere maggiore con interventi più brevi. Inoltre il CCT è stato pensato per essere cognitivamente impegnativo e questo può aver limitato la partecipazione. Avere già esperienza con l'uso del computer, una migliore memoria, essere sposati o convivere e aspettative migliori verso l'intervento sono tutte caratteristiche associate con una maggiore possibilità di iniziare il CCT. L'esperienza con il computer è la caratteristica maggiormente associata sia con il numero di sessioni portate a termine, sia con la possibilità di iniziare il *training*.

Attualmente non è chiara la quantità di esercizi necessaria per ottenere benefici cognitivi, ma i risultati positivi dello studio FINGER suggeriscono che anche un basso grado di partecipazione possa essere sufficiente. Tuttavia il FINGER è uno studio multi-dominio (indicazioni sull'alimentazione, esercizio fisico, *training* cognitivo e attività sociali) e non è chiaro il contributo dei singoli interventi sui risultati finali.

(2.5) Gli effetti dei CCT si mantengono nel tempo?

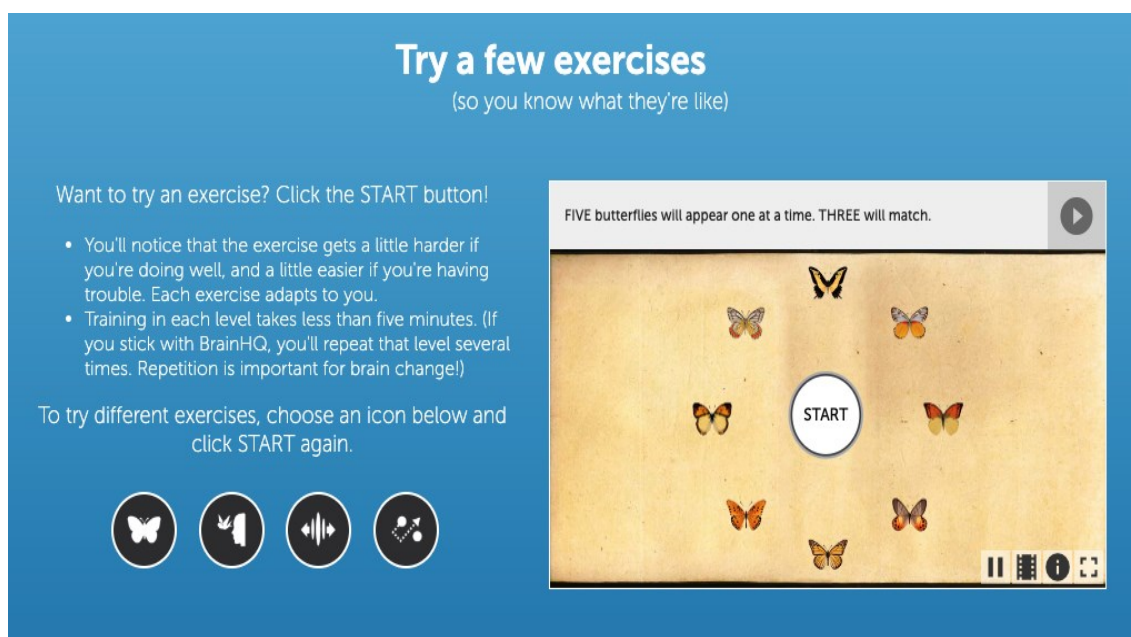
Nel *follow-up* dello studio IMPACT sono state osservate differenze significative tra gruppo sperimentale e di controllo nei domini sottoposti al training 3 mesi dopo l'intervento. Nello studio ACTIVE sono state trovate differenze tra gruppo sperimentale e di controllo relativamente ai domini sottoposti a training 5 anni dopo l'intervento. Nel *follow-up* di 10 anni dello stesso studio gli autori hanno osservato che il training sul ragionamento e sulla velocità di elaborazione avevano mantenuto il loro effetto, al contrario del training sulla memoria. Il training era stato parzialmente svolto con un software che è ora disponibile in commercio (*Brain HQ*). Per fare in modo di mantenere i miglioramenti nel tempo, sono state effettuate 4 sessioni da 75 minuti l'una a 1 e 3 anni

distanza. Nella Figura 3 viene mostrata una schermata di *Brain HQ* con un esempio di esercizio e diversi suggerimenti per il soggetto

Questi risultati suggeriscono che i *training* cognitivi computerizzati potrebbero essere utilizzati, almeno parzialmente, per mantenere i miglioramenti ottenuti con il training cognitivo tradizionale.

In un altro studio (Requena, Turrero e Ortiz, 2016) è stato utilizzato un diverso approccio per cercare di mantenere i benefici, ovvero effettuare un intervento sul lungo periodo (192 sessioni in 192 settimane). L'intervento sul lungo periodo si è dimostrato più efficace di quello sul breve periodo nel mantenere i benefici del training nel tempo.

Figura 3 – schermata di *Brain HQ* con un esempio di esercizio di percezione visiva.



(2.6) Qualità dei risultati

La ricerca sul *training* cognitivo, in particolare la ricerca sui CCT, essendo una metodologia recente, riporta risultati contrastanti. Le metanalisi non sono sempre

concordi le une con le altre rispetto ai risultati, che a volte sono anche negativi (Lampit 2014; Papp 2009). Le critiche che più spesso vengono fatte agli studi clinici riguardano il compito del gruppo di controllo, il rigore metodologico, l'ampiezza del campione, la modalità di assegnazione dei soggetti ai gruppi, la quantità limitata di test cognitivi, che risulta insufficiente per determinare eventuali effetti di *transfer* alle abilità cognitive non allenate, e la mancanza di *follow-up* per determinare quanto a lungo vengano mantenuti i benefici.

È importante quindi, quando si valuta l'efficacia di un intervento cognitivo computerizzato, indagare eventuali fonti di eterogeneità statistica e *bias* metodologici.

A questo proposito si può citare una rassegna molto recente di Gates e colleghi (Gates et al. 2020), che indaga l'efficacia dei *training* cognitivi computerizzati nell'anziano in salute. Gli autori si sono concentrati sul mantenimento della funzione cognitiva nell'anziano in salute.

Sono stati inclusi 8 studi RCT che indagano gli effetti di CCT della durata di almeno 12 settimane sulla *performance* cognitiva, la qualità della vita e l'indipendenza. Almeno l'80% dei partecipanti doveva avere un'età superiore ai 65 anni ed essere classificati come “cognitivamente sani”. I soggetti venivano messi a confronti con controlli attivi o passivi. Per controllo attivo si intende un gruppo di soggetti che riceve un trattamento la cui efficacia è nota e che si vuole paragonare con l'efficacia del trattamento a cui viene sottoposto il gruppo sperimentale. Il gruppo di controllo passivo invece non viene sottoposto ad alcun trattamento. La scelta di stabilire la soglia delle 12 settimane è arbitraria, ed è stata considerata come un *cut-off* accettabile perché l'intervento abbia degli effetti a livello biologico. Per esempio, nello studio di Li e colleghi (Li et al. 2016), con la tecnica della risonanza magnetica funzionale vengono effettivamente rilevate delle modificazioni plastiche a livello della connettività funzionale neurale, dopo un *training*

cognitivo di 12 settimane.

Nella rassegna di Gates e colleghi (Gates et al. 2020) sono state prese in considerazione le misure di funzionamento cognitivo globale, memoria episodica, velocità di elaborazione, funzioni esecutive, attenzione/*working memory*, qualità della vita/benessere psicologico, funzionamento nella vita di tutti i giorni, numero di partecipanti che ha sperimentato avvenimenti negativi.

I risultati indicano che per quanto riguarda il confronto con i controlli attivi sono stati trovati risultati di bassa qualità che suggeriscono che i CCT possono migliorare leggermente la funzione cognitiva alla fine di 12 settimane di *training*, risultato che però non viene mantenuto ad un *follow-up* 12 mesi dopo l'intervento. I CCT possono avere un effetto molto piccolo sulla memoria episodica e sulla *working memory*. La qualità dei risultati per quanto riguarda la velocità di elaborazione e le funzioni esecutive era molto bassa per cui non è stato possibile trarre delle conclusioni. Riguardo al paragone con i controlli passivi sono stati trovati risultati di bassa qualità che suggeriscono che i CCT possono migliorare leggermente la memoria episodica, oltre ad avere un effetto molto piccolo sulle funzioni esecutive, *working memory* e fluenza verbale. La qualità dei risultati per quanto riguarda la velocità di elaborazione era troppo bassa per poter trarre delle conclusioni.

Ciò che emerge quindi dalla rassegna è una bassa qualità dei risultati, che non permette di essere certi riguardo alle conclusioni riportate in questo capitolo. Sono quindi necessari studi di maggiore qualità per poter interpretare con certezza i dati. Per esempio un elemento importante in uno studio che valuta l'efficacia di un CCT potrebbe essere la cecità dei partecipanti, data la pubblicità e la commercializzazione dei giochi cognitivi.

Tabella 1 – *Software* di riferimento

Nome del <i>software</i>	Sito di riferimento	Abilità coinvolte	Disponibile in italiano
<i>Brain HQ</i>	www.brainhq.com/?v4=true&fr=y	Attenzione, velocità di elaborazione, memoria, abilità sociali, orientamento, intelligenza	Sì
<i>Fit Brains</i>	www.fit-brain.com	Percezione, logica, velocità di elaborazione, memoria, concentrazione	No
<i>Peak Brain Training</i>	https://www.peak.net/	Concentrazione, memoria, <i>problem solving</i> , velocità di elaborazione	Sì

Tabella 2 – Studi sull’anziano in salute

Autore	Tipologia di studio	N. soggetti	Tipo d'intervento	Frequenza e durata	Outcome	Risultati
Bonnechère, Langley e Sahakian 2020	Metanalisi	16 studi, 1543 soggetti, 774 nel gruppo sperimentale e 769 nel gruppo di controllo	Training con giochi cognitivi per computer disponibili in commercio	La durata mediana degli interventi è di 28 sessioni di 40 minuti l'una	Analisi statistiche	È stato rilevato un effetto modesto sulla velocità di elaborazione e un effetto lieve su <i>working memory</i> , funzioni esecutive e memoria verbale
Brinke et al. 2019	RCT a singolo cieco	124 soggetti, divisi in 3 gruppi	CCT e esercizio fisico	3 sessioni di 60 minuti a settimana al centro di ricerca e altre 3 sessioni di 60 minuti a settimana a casa, per 8 settimane	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test, Stroop Test, Trail Making Test</i> (parti A e B), <i>Flanker Inhibitory Control and Attention Test</i> e il <i>Dimensional Change Card Sort Test</i>	Per quanto riguarda l'inibizione della risposta con lo <i>Stroop test</i> sono state trovate differenze significative nel gruppo FBT ed Ex-FBT rispetto al gruppo BAT, mentre il <i>Flanker test</i> ha rilevato una differenza significativa solo nel gruppo Ex-FBT, rispetto al BAT. Per le abilità di <i>shifting</i> si è visto un miglioramento significativo con il TMT nel gruppo Ex-FBT rispetto al BAT, e gli stessi risultati sono stati ottenuti con il DCCS.
Gates et al. 2020	Revisione sistematica	8 studi RCT per un totale di 1183 partecipanti	CCT	Dalle 12 alle 26 settimane	Funzionamento cognitivo globale, memoria episodica, velocità di elaborazione, funzioni esecutive, attenzione/ <i>working memory</i> , qualità della vita/benessere psicologico, funzionamento nella vita di tutti i giorni.	Paragonato ad un controllo attivo il CCT può migliorare leggermente la funzione di elaborazione, velocità di elaborazione, funzioni esecutive, attenzione/ <i>working memory</i> . Rispetto ad un controllo passivo può migliorare leggermente la memoria episodica ed avere un effetto molto piccolo sulle funzioni esecutive, <i>working memory</i> e fluenza verbale
Turunen et al. 2019	RCT. Questo studio fa parte del FINGER (<i>FINnish GERiatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability</i>).	631 soggetti dal gruppo sperimentale del FINGER	CCT	Due blocchi di 72 sessioni l'uno, da svolgere tre volte a settimana per una durata di 10-15 minuti a sessione. La durata di ogni blocco era di 6 mesi, con una pausa di 3-6 mesi tra l'uno e l'altro.	Numero di sessioni completate	I soggetti che hanno completato almeno una sessione sono più giovani, sposati o conviventi, la maggior parte sono donne e hanno un livello di educazione più elevato, la <i>performance</i> cognitiva era migliore, avevano più familiarità con l'uso del computer, avevano condizioni fisiche migliori e aspettative più alte nei confronti dell'intervento. Tra i soggetti che hanno portato a termine almeno una sessione l'età più bassa, il genere femminile, essere un non fumatore e avere livelli di glucosio più bassi era associato con un maggior numero di sessioni completate.
Vaportzis et al. 2017	RCT	22 soggetti nel gruppo tablet e 21 nel gruppo di controllo.	Training cognitivo con il tablet	Lezioni di 2 ore a settimana per 10 settimane consecutive e in aggiunta esercizi per casa.	WAIS-IV: <i>block design, similarities, digit span, matrix reasoning, vocabulary, arithmetical, simple search, visual puzzles, information, coding.</i>	Miglioramento significativo per i soggetti del gruppo tablet, rispetto al gruppo di controllo, per quanto riguarda la velocità di elaborazione.

(3) IL TRAINING COGNITIVO COMPUTERIZZATO NELL'ANZIANO CON MCI

Attualmente la demenza costituisce indubbiamente una sfida importante per la salute pubblica. Recenti studi hanno dimostrato che l'incidenza della malattia di Alzheimer (AD) sia destinata a raddoppiare ogni 20 anni generando, da un lato, un maggior grado di disabilità e comorbidità e, dall'altro, un crescente bisogno di risorse economiche, sociali e sanitarie. Le demenze neurodegenerative, una volta evidenziate clinicamente, vengono affrontate attraverso i farmaci, i quali trattano quasi esclusivamente il piano sintomatico senza riuscire ad intaccare, se non in misura del tutto marginale, la progressione della malattia. Tutto ciò sottolinea quanto sia fondamentale la prevenzione in questo ambito, il riconoscimento precoce e il trattamento di condizioni pre-morbose, come il decadimento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment – MCI). In questo capitolo verranno analizzati i risultati di alcuni studi che hanno utilizzato un *training* cognitivo computerizzato per il trattamento dell'anziano con MCI (Tabella 1 per un riassunto).

(3.1) I pazienti che possono beneficiare maggiormente dell'intervento

I prodromi dell'AD iniziano a manifestarsi diversi anni prima della diagnosi di demenza e possono essere suddivisi in almeno due fasi. I soggetti con SCD (*Subjective Cognitive Decline*) riferiscono dei problemi cognitivi che però non vengono evidenziati con i test neuropsicologici. Nei soggetti con MCI invece il declino viene rilevato dai punteggi dei test. Gli interventi cognitivi durante queste fasi precoci dell'AD possono arrestare o almeno rallentare il processo neurodegenerativo.

Il MCI inoltre, è un'entità clinica eterogenea, che racchiude diversi profili cognitivi, con diverse possibili patologie cerebrali sottostanti e che può evolvere in diversi modi. Una

domanda potrebbe essere per quali pazienti l'intervento con un CCT sia più efficace.

Una metanalisi del 2019 di Hu e colleghi (Hu et al. 2019) ha analizzato i risultati disponibili in letteratura riguardanti l'efficacia dei CCT in pazienti con SCD (*Subjective Cognitive Decline*), MCI (*Mild Cognitive Impairment*) e demenza. Inoltre si è cercato di determinare quali tipi di CCT fossero i più efficaci.

Criteri di inclusione: studi che avessero come soggetti individui di 60 anni o più, con una diagnosi di SCD, MCI o demenza; il metodo di intervento doveva essere un CCT, studi che proponessero il CCT in combinazione con altri tipi di intervento sono stati esclusi; il gruppo di controllo doveva svolgere un CCT aspecifico, un training cognitivo tradizionale o un placebo (gruppo di controllo passivo); dovevano essere studi randomizzati e controllati. Sono stati inclusi anche alcuni studi pilota, data la grande numerosità del campione. Sono invece stati esclusi studi che: erano quasi-sperimentali; avevano tra i soggetti individui il cui declino cognitivo non era direttamente collegato all'età, ma era invece dovuto a disturbi depressivi, ictus o altre patologie psichiatriche o neurologiche.

Il risultato principale che gli autori hanno voluto analizzare è la funzione cognitiva globale, e i risultati secondari alcuni domini cognitivi come la memoria, l'apprendimento, l'attenzione, il linguaggio e le funzioni esecutive, inoltre sono stati tenuti in considerazione i sintomi neuropsichiatrici, la funzionalità fisica e gli effetti a lungo termine.

Sono stati inclusi 12 studi, per un totale di 461 soggetti, 245 sono stati sottoposti al training cognitivo computerizzato e 216 facevano parte del gruppo di controllo. L'età media era compresa tra i 70.4 e i 78.8 anni.

I risultati della metanalisi indicano che, considerando la funzione cognitiva globale, il CCT si è dimostrato più efficace se paragonato ad un CCT aspecifico, oppure al placebo, ma non è stata trovata alcuna differenza rispetto ad un *training* cognitivo tradizionale. Per

quanto riguarda i soggetti con MCI si è riscontrato un effetto moderato ($g=0.502$), l'entità dell'effetto era molto maggiore nei soggetti con SCD ($g=0.926$), mentre non è risultato significativo per gli individui con demenza. È stato trovato un effetto significativo del CCT sul recupero mnemonico differito, e non significativo per la memoria verbale, visiva e la *working memory*. Il miglioramento non è risultato significativo rispetto al gruppo di controllo nemmeno per i domini dell'attenzione, del linguaggio e delle funzioni esecutive. È stato osservato un miglioramento significativo a livello dei sintomi neuropsichiatrici. Non sono stati notati miglioramenti a livello della capacità fisica e nemmeno riguardo agli effetti a lungo termine del CCT.

Alcuni studi hanno proposto che l'iperintensità della sostanza bianca, o WMH (*White Matter Hyperintensity*) possa contribuire allo sviluppo di MCI e AD (Boyle et al. 2016; Brickman et al. 2012). Studi di neuroimmagine hanno dimostrato che la WMH può causare un'interruzione dei circuiti fronto-sottocorticali con possibile decadimento delle funzioni esecutive, dell'attenzione, della velocità di elaborazione e della memoria. Inoltre, la WMH è stata osservata in individui con MCI sia del sottotipo amnestico che del sottotipo non amnestico (Lam, Yiend e Lee, 2017).

Uno studio (Djabelkhir-Jemmi et al. 2018) ha esplorato i diversi effetti di un CCT, in soggetti anziani con MCI, suddivisi in base alla gravità dell'iperintensità della sostanza bianca. Si tratta di uno studio quasi-sperimentale in singolo cieco.

Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano avere una diagnosi di MCI che soddisfacesse i criteri di Petersen ed essere stati sottoposti a risonanza magnetica per poter accertare la gravità dell'iperintensità della sostanza bianca. La WMH è stata valutata da un neurologo con la *Fazekas Scale*, fornendo due misure distinte per la WMH periventricolare e WMH profonda.

Criteri di esclusione: presenza di malattie psichiatriche o neurologiche; precedente abuso

di alcol o altre sostanze; deficit motori o sensoriali che possano interferire con l'uso di uno strumento digitale; partecipazione ad un altro intervento.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti allo stesso CCS (*Computerized Cognitive Stimulation*), sviluppato seguendo i concetti della stimolazione cognitiva, un approccio basato sullo svolgimento di esercizi cognitivi in un *setting* di gruppo, che mira quindi a stimolare la funzione cognitiva e allo stesso tempo a promuovere le relazioni sociali. Le sessioni avevano una durata di 90 minuti con una cadenza di due volte a settimana, per 3 mesi (24 sessioni in totale). Gli esercizi cognitivi sono stati sottoposti tramite il *software* KODRO per andare a coinvolgere diversi domini cognitivi: flessibilità mentale, velocità di elaborazione, *working memory*, categorizzazione, attenzione, pianificazione, inibizione della risposta e abilità visuospatiali. Venivano svolti tramite un tablet.

I pazienti sono stati valutati con dei test cognitivi e psicosociali prima di iniziare l'intervento, immediatamente dopo l'intervento e ad un *follow-up* di 3 mesi. Sono stati inoltre raccolti i dati sociodemografici come l'età, il sesso, il livello di educazione e di intelligenza premorbosa, misurata tramite il *National Adult Reading Test*. Inoltre, è stata tenuta in considerazione l'eventuale presenza di atrofia ippocampale. I test usati per la valutazione della funzione cognitiva erano: il MMSE (funzione cognitiva globale), il RAVLT (memoria episodica), il test di apprendimento di coppie di parole (memoria associativa) e il test di memoria logica dal *Cognitive Efficiency Profile*, il TMT parti A e B (attenzione, velocità di elaborazione e funzioni esecutive), il SDMT dalla WAIS-IV (attenzione e velocità di elaborazione), *Digit Span* inverso dalla WAIS-IV (*working memory*), test di fluenza verbale, *Rey–Osterrieth Complex Figure* (pianificazione e memoria visiva). Sono stati poi sottoposti i seguenti test psicosociali: *Cognitive Difficulties Scale* (problemi di memoria soggettivi), *Geriatric Depression Scale* (sintomi depressivi), *Goldberg Anxiety Scale* (sintomi d'ansia), *Quality of Life Scale* (qualità di

vita), *Rosenberg Self-esteem Scale* (autostima), e una scala Likert su 20 punti per misurare la motivazione a partecipare all'intervento (0 = per niente motivato, 20 = molto motivato). Sono stati reclutati 58 pazienti, di cui 7 non hanno completato l'intervento. Ventinove soggetti sono stati assegnati al gruppo MCI-non-WMH e 22 al gruppo MCI-WMH. Non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda il sesso, il livello di educazione e di intelligenza premorbosa, e atrofia ippocampale. Tuttavia i soggetti del gruppo MCI-WMH avevano un'età significativamente più elevata.

Nell'*assessment* pre-intervento sono state trovate differenze significative, in favore del gruppo MCI-non-WMH, nei punteggi del MMSE, RAVLT (richiamo immediato e differito) e nel tempo di completamento della *Rey-Osterrieth Complex Figure* (ROCF).

Dopo aver completato l'intervento, il gruppo MCI-WMH è migliorato significativamente nei punteggi del MMSE, test di apprendimento di coppie di parole, TMT-A, TMT-B e nel livello di motivazione. Il gruppo MCI-non-WMH ha migliorato il punteggio del test di apprendimento di coppie di parole, TMT-A, *Digit Span* inverso, SDMT, ROCF copia e ROCF riproduzione a memoria, fluenza fonemica e fluenza categoriale, e livello di motivazione.

Nel *follow-up* di 3 mesi, rispetto alla condizione pre-intervento, nel gruppo MCI-WMH sono stati rilevati miglioramenti nei punteggi del RAVLT, test di apprendimento di coppie di parole e copia della figura complessa di Rey-Osterrieth. Il gruppo MCI-non-WMH ha mantenuto i miglioramenti al *follow-up* nel test di apprendimento di coppie di parole, TMT-A, ROCF copia e ROCF riproduzione a memoria, test di fluenza verbale per categoria e livello di motivazione.

Al termine dell'intervento, mettendo a confronto i benefici ottenuti dai soggetti dei due gruppi, il CCS ha avuto un effetto maggiore sul gruppo MCI-non-WMH per quanto riguarda i punteggi al test di fluenza verbale per categoria. Al *follow-up* una differenza

significativa è stata trovata nei punteggi del test di apprendimento di coppie di parole e di fluency verbale per categoria, in favore del gruppo MCI-non-WMH.

Considerati complessivamente, i risultati dello studio di Djabelkhir-Jemmi e colleghi (2018) suggeriscono che i pazienti con iperintensità della sostanza bianca hanno beneficiato meno del programma di stimolazione cognitiva rispetto al gruppo di pazienti con MCI ma senza WMH. Tuttavia, nonostante i minori benefici, il gruppo MCI-WMH ha comunque migliorato la prestazione in alcuni test cognitivi, risultato che suggerisce che un certo grado di plasticità cognitiva e cerebrale è ancora presente in questi pazienti.

(3.2) *Il training sul controllo dell'attenzione*

Ci sono diversi motivi per proporre un intervento con lo scopo di migliorare l'attenzione. Innanzitutto l'evidenza che il controllo attenzionale è una delle prime funzioni che va incontro a decadimento nell'AD e nel MCI (Logie et al. 2004). Inoltre, è stato suggerito che migliorare l'attenzione possa portare dei benefici anche ad altri domini cognitivi. Secondo alcuni studi il deficit dell'attenzione è la causa della difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane in pazienti con AD, e che possa anche aumentare la gravità dei problemi mnemonici in quanto interferisce con i processi strategici e di organizzazione della memoria (Perry e Hodges, 1999). Alcuni interventi cognitivi sul dominio della memoria non hanno riportato effetti positivi in pazienti con MCI (Martin et al. 2011) e una possibile spiegazione è che il *training* non andasse ad intervenire sul controllo dell'attenzione.

Lo studio di Gagnon e Belleville (Gagnon e Belleville, 2012) è un RCT in doppio cieco con lo scopo di valutare l'efficacia di un *training* cognitivo computerizzato per il controllo dell'attenzione su adulti con indebolimento cognitivo lieve (MCI) con deficit

alle funzioni esecutive. Inoltre, vuole verificare se i benefici del training si estendano ad altri domini cognitivi.

Per poter partecipare i soggetti dovevano soddisfare i criteri di Petersen per il MCI: lamentare un declino cognitivo; punteggio ad un test cognitivo più basso di almeno 1.5 deviazioni standard rispetto alla media degli individui di pari età ed educazione; punteggio al MMSE maggiore rispetto al *cut-off* per la demenza, in base ad età e livello di educazione; l'indipendenza dell'individuo non risulta limitata dai deficit cognitivi; non soddisfa i criteri per la demenza. Oltre a questi criteri, sono stati selezionati solo pazienti con deficit alle funzioni esecutive, definito come un punteggio inferiore di almeno 1.5 deviazioni standard rispetto alla media degli individui di pari età ed educazione, ad uno o più dei seguenti test: *Stroop Test*, copia della figura di Rey, *Digit Symbol* (WAIS), uno dei subtest per le funzioni esecutive della *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS).

Criteri di esclusione: problemi di alcolismo; anestesia generale nei 6 mesi precedenti all'intervento; grave malattia psichiatrica; TBI (*Traumatic Brain Injury*); disturbi neurologici; ictus; AD o altri tipi di demenza.

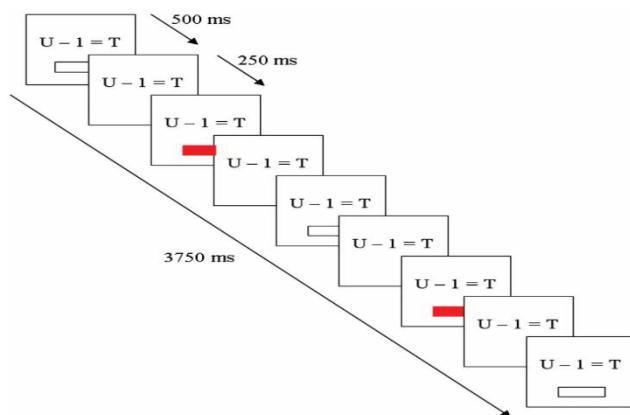
Sono stati inclusi 24 soggetti, di cui 18 presentavano un deficit nelle funzioni esecutive e nella memoria, e 6 al solo dominio delle funzioni esecutive.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti, prima di ricevere l'intervento, ad un *assessment* clinico e neuropsicologico (MDRS, MMSE, *Geriatric Depression Scale*, *Functional Autonomy Measurement System*, test della Figura Complessa di Rey, *Free and Cued Word Recall Test*, *Boston Naming Test*, *Stroop Test*, *Digit Symbol Test*).

Il CCT consisteva in un compito di attenzione divisa: un compito di identificazione visiva e un compito di giudizio alfa-numerico. Nel primo venivano presentati dei quadrati neri o rossi per un massimo di 500 ms, intervallati da 250 ms tra uno e l'altro, e veniva richiesto ai soggetti di premere un tasto sul computer quando avessero visto un quadrato rosso. Nel

secondo venivano presentati una lettera (dalla M alla Z) e un numero (da 1 a 9), per un massimo di 3750 ms. I partecipanti dovevano giudicare la veridicità dell'equazione e premere uno di due tasti, il tasto a sinistra per rispondere “falso”, il tasto a destra per rispondere “vero”. Per esempio, l'equazione “U-1 = T” è vera, in quanto la lettera U precede la lettera T nell'alfabeto. Per ogni blocco venivano presentate 20 equazioni, 10 vere e 10 false. Durante ogni equazione, apparivano 5 rettangoli, di cui potevano esserne rossi un numero variabile tra 1 e 3 (Figura 1).

Figura 1 – Compito di attenzione divisa nello studio di Gagnon e Belleville (2012)



Il compito di attenzione divisa poteva essere svolto in due condizioni: *Fixed Priority (FP)* e *Variable Priority (VP)*. Nella condizione VP, prima di ogni blocco, ai partecipanti veniva chiesto di prestare più o meno attenzione ad uno dei due compiti. C'erano tre possibili condizioni: 80/20, 50/50, 20/80. Nella condizione 80/20 i soggetti dovevano dare l'80% di attenzione al compito visivo e il 20% a quello alfa-numeric. Nella condizione 50/50 dovevano dividere equamente l'attenzione tra i due compiti. Nella condizione 20/80 dovevano dare il 20% di attenzione al compito visivo e l'80% al compito alfa-numeric. Al termine di ogni blocco ricevevano un *feedback* da uno sperimentatore così che si

rendessero conto se avessero rispettato la proporzione richiesta.

Nella condizione FP invece, ai soggetti veniva semplicemente chiesto di svolgere entrambi i compiti simultaneamente.

Per la misurazione dei risultati è stata usata una versione modificata del *task* utilizzato nel training. Ai partecipanti veniva chiesto di dare la stessa attenzione ad entrambi i compiti. Per evitare l'effetto pratica, venivano usate le lettere dalla "A" alla "L".

È stata poi pensata un'altra variante, che combina un compito di identificazione visiva con il classico *span* di cifre. Con questa versione gli autori dello studio hanno voluto verificare se il *training* avesse prodotto degli effetti di generalizzazione in un esercizio di attenzione divisa che combinasse compiti diversi da quelli originali. Nel compito visivo i soggetti dovevano fissare un punto verde al centro dello schermo e tenere premuto un tasto finché non fosse apparso un cerchio nero (bersaglio) e un cerchio bianco (distrattore). A questo punto dovevano rilasciare il tasto e premerne un altro a destra o a sinistra, a seconda che il bersaglio fosse apparso a destra o a sinistra del punto verde. Nel frattempo uno sperimentatore presentava a voce le cifre per il compito di *span*.

Inoltre, sono stati usati tre subtest del *Test of Everyday Attention (Telephone Search, Telephone Search While Counting, Visual Elevator)*, il TMT (parti A e B), il *Divided Attention Questionnaire (DAQ)* e la *Well-Being Scale*.

I soggetti sono stati assegnati in modo semi-casuale ad uno dei due gruppi (VP o FP), in modo che fossero bilanciati per età e livello di educazione. Sono stati poi sottoposti a 6 sessioni di un'ora, distribuite in due settimane. All'inizio della sessione dovevano svolgere i due compiti separatamente, poi gli venivano presentati 9 blocchi di esercizi nella condizione di attenzione divisa.

Nell'analisi dei risultati si è tenuto conto sia dei tempi di reazione che dell'accuratezza delle risposte. Per quanto riguarda il compito di identificazione visiva è stata rilevata una

differenza significativa nell'accuratezza delle risposte in favore del gruppo VP, rispetto al gruppo FP. Solo il gruppo VP è migliorato rispetto alla condizione pre-intervento. Non sono state riscontrate differenze significative a livello dei tempi di reazione.

Entrambi i gruppi di soggetti hanno migliorato la prestazione, rispetto alla condizione pre-intervento nel compito alfa-numerico, sia per quanto riguarda l'accuratezza che per i tempi di reazione. Non ci sono differenze significative tra i gruppi.

Nella condizione compito visivo + span di cifre nessuno dei due gruppi ha avuto miglioramenti significativi dopo l'intervento.

Sono state trovate differenze significative rispetto al pre-intervento nel *Telephone Search While Counting*, nel *Visual Elevator*, nel TMT parte A, e nel *Divided Attention Questionnaire*, ma nessuna differenza significativa tra i gruppi.

Infine, nel gruppo VP, è stata osservata una correlazione tra l'età e i miglioramenti nel compito di attenzione visiva: i soggetti più anziani erano quelli che hanno beneficiato maggiormente del training. Inoltre, i soggetti con indebolimento leggermente più grave prima del training sono quelli che hanno migliorato di più i punteggi al MMSE.

(3.3) Dati di neuroimmagine

Uno studio del 2019 di Li e colleghi (Li et al. 2019) ha valutato l'efficacia di un CCT multi-dominio su soggetti con MCI. Si tratta di uno studio pilota randomizzato e controllato svolto presso il Rui Jin Hospital di Shanghai, Cina. I risultati sono stati valutati sia con i classici test neuropsicologici che con la risonanza magnetica funzionale.

I pazienti sono stati valutati con il MMSE, la *Zung Self-rating Anxiety Scale* e la *Zung Self-rating Depression Scale*. La diagnosi di MCI è stata fatta in base alla storia clinica, esami neurologici, punteggi alla *Clinical Dementia Rating Scale* e atrofia del lobo temporale mediale.

Criteri di esclusione: ictus, morbo di Parkinson, infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), disturbi dell'umore, trattamenti in corso con benzodiazepine, antipsicotici o antiepilettici, gravi problemi alla vista o all'udito.

Sono stati inclusi 160 pazienti, assegnati in modo casuale al gruppo sperimentale o di controllo.

I pazienti sono stati sottoposti all'*assessment* neuropsicologico prima dell'intervento, a 6 mesi e a 18 mesi dall'inizio del *training*. I ricercatori che hanno svolto la valutazione non sapevano a quale gruppo appartenessero i pazienti. I test utilizzati sono: l'*Addenbrooke's cognitive examination-revised* (ACER), l'*auditory verbal learning test* (AVLT), il *shape trail test* (STT, parte A e B), il *Rey-Osterrieth complex figure test* (CFT), il *symbol digit substitution test* (SDS), e il *Stroop Color-Word Test* (SCWT).

Prima dell'intervento e dopo 6 mesi, 34 pazienti (15 dal gruppo sperimentale e 19 dal gruppo di controllo) sono stati sottoposti alla risonanza magnetica.

Il *training* cognitivo veniva svolto a casa dai pazienti con un software che andava a coinvolgere 5 domini cognitivi: memoria episodica, *working memory*, abilità visuospatiali, velocità di calcolo e ragionamento.

Ai soggetti del gruppo sperimentale veniva chiesto di svolgere 3-4 sessioni di circa 40 minuti l'una alla settimana, per 6 mesi. Per iniziare la sessione dovevano collegarsi ad un sito web così che gli sperimentatori potessero controllare l'effettivo svolgimento degli esercizi da parte dei soggetti. Qualora non avessero svolto la quantità di esercizi richiesta a settimana venivano contattati telefonicamente.

Un totale di 141 pazienti ha completato tutti i 6 mesi di intervento, 78 nel gruppo sperimentale, 63 nel gruppo di controllo. Sette pazienti in totale hanno ricevuto una diagnosi di AD, 3 nel gruppo sperimentale e 4 nel gruppo di controllo. 63 soggetti hanno accettato di continuare ad essere seguiti per altri 12 mesi, 33 nel gruppo sperimentale e

30 nel gruppo di controllo. I gruppi non presentavano differenze per quanto riguarda l'età e livello di educazione e della funzione cognitiva globale (punteggio MMSE).

I risultati indicano un miglioramento per il gruppo sperimentale nella fluenza verbale e nelle abilità visuospaziali con il test ACER, e un miglioramento nella memoria misurata con il CFT e il SDS. Al *follow up* 6 mesi dopo l'intervento è stata trovata una differenza significativa tra i gruppi nei punteggi al MMSE, con una differenza media di 0.73 SD. In particolare, il gruppo sperimentale è migliorato di 0,23 SD, mentre il gruppo di controllo è peggiorato di 0,5 SD, rispetto alla valutazione pre-intervento. Altre differenze significative sono state registrate per i punteggi al SCWT (inibizione della risposta), ACER (attenzione e memoria) e CFT (memoria e funzioni esecutive). Trentatré pazienti del gruppo sperimentale e 30 del gruppo di controllo hanno acconsentito a partecipare ad un ulteriore *follow up* di 12 mesi. Non è stata trovata alcuna differenza significativa tra i gruppi.

Nel *follow up* di 6 mesi dopo l'intervento una sottopopolazione di pazienti è stata sottoposta a risonanza magnetica funzionale. I risultati indicano una maggiore attivazione a livello del lobo temporale bilateralmente, dell'insula bilateralmente e del giro paraippocampale sinistro per il gruppo sperimentale, rispetto al gruppo di controllo.

Il lobo temporale è la sede della conoscenza semantica, e la sua attivazione è stata correlata anche con il recupero dalla memoria (Chadwick et al. 2016). Le regioni ventrali del lobo temporale e il giro paraippocampale sono stati collegati con la conoscenza semantica delle rappresentazioni visive (Peelen e Caramazza, 2012). Inoltre, l'integrità dell'ippocampo e del giro paraippocampale si associa ad una maggior attivazione emotiva durante il recupero dalla memoria (Kumfor et al. 2014).

La corteccia dell'insula è connessa con la corteccia cingolata anteriore, il lobo temporale, la corteccia prefrontale, l'opercolo frontale e l'opercolo parietale, l'ippocampo e la

corteccia entorinale. L'insula e il giro angolare sono coinvolti in vari processi cognitivi e legati all'umore, e le connessioni con l'ippocampo sono collegate a processi attentivi di tipo visivo (Loitfelder et al. 2012). La maggiore attivazione dell'insula potrebbe riflettere la consolidazione di un network compensativo, in quanto non è una struttura che normalmente risulta danneggiata nei pazienti con MCI o nelle prime fasi dell'AD.

(3.4) Accettabilità e praticabilità degli interventi cognitivi computerizzati

Nonostante non esistano indicazioni precise sulla quantità minima di esercizio necessaria per ottenere dei risultati, è plausibile che maggiore è la partecipazione ad un intervento e maggiori saranno i benefici che i soggetti ne possono ricavare. Un modo per assicurare una partecipazione adeguata è proporre degli interventi che vengono giudicati accettabili. Molti soggetti anziani potrebbero non avere familiarità con gli strumenti tecnologici e questo potrebbe influire sulla partecipazione.

Lo studio di Djabelkhir e colleghi (Djabelkhir et al. 2017) è un RCT in singolo cieco con lo scopo di valutare l'accettabilità di un programma computerizzato di stimolazione cognitiva (*Computerized Cognitive Stimulation -CCS-*) e di un programma computerizzato di coinvolgimento cognitivo (*Computerized Cognitive Engagement -CCE-*) e paragonarne i risultati, in pazienti con MCI.

Criteri di inclusione: soddisfare i criteri di Petersen per la diagnosi di MCI: avere un'età di 60 anni o più; avere un punteggio maggiore di 24 al MMSE; lamentare una perdita di memoria; avere un punteggio minore di almeno 1.5 SD rispetto alla media dei soggetti di pari età ed educazione in uno o più test cognitivi; preservata funzionalità nelle attività quotidiane; assenza di demenza.

Criteri di esclusione: presenza di disturbi psichiatrici o neurologici; precedente abuso di alcol o altre sostanze; deficit motori o sensoriali che possono creare problemi con l'uso di

un tablet o di un PC.

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo CCS o al gruppo CCE.

I soggetti di entrambi i gruppi hanno svolto una sessione di gruppo a settimana per 3 mesi.

Ogni sessione aveva una durata di 90 minuti e veniva svolta sotto la supervisione di un neuropsicologo.

Il programma CCS era pensato per stimolare diversi domini cognitivi con esercizi computerizzati e l'interazione sociale tra i partecipanti. Gli esercizi cognitivi sono stati selezionati da KODRO, una piattaforma *online* che mette a disposizione diverse applicazioni.

Per l'intervento sono stati usati 3 dispositivi. Un iPad a disposizione del neuropsicologo per selezionare gli esercizi e adattarne la difficoltà alla prestazione del gruppo. Alla fine di ogni sessione il neuropsicologo era in grado di monitorare la prestazione dei soggetti, grazie ad una analisi statistica automatica degli errori dei partecipanti per ogni esercizio. In questo modo, per la sessione successiva, la difficoltà veniva adeguata secondo la prestazione dell'intero gruppo. Una TV veniva collegata all'iPad del neuropsicologo per mostrare le istruzioni relative ad ogni esercizio. Infine, ad ogni partecipante veniva dato un tablet per svolgere gli esercizi, al termine dei quali veniva fornito un feedback.

Il programma CCE è stato pensato per insegnare ai partecipanti ad usare un tablet e favorire le interazioni sociali. Veniva proposto un argomento per ogni sessione. I partecipanti imparavano poi ad usare diverse applicazioni relative all'argomento proposto. Per esempio, per il tema “compensazione dei problemi di memoria” i soggetti imparavano ad usare il calendario e registrare gli appuntamenti. Durante le sessioni i partecipanti venivano incoraggiati a suggerire degli argomenti per le sessioni successive.

Per misurare la praticabilità gli autori hanno deciso di usare il tasso di reclutamento, definito come il numero di persone che soddisfano i requisiti per essere ammessi allo

studio e che acconsentono a partecipare, diviso il numero di candidati proposto dai clinici del Broca Hospital di Parigi, la struttura in cui è stato svolto l'intervento. L'accettabilità dell'intervento è stata misurata con il numero di pazienti che ha effettivamente completato l'intervento, il numero di sessioni completate e il livello di motivazione riguardo la partecipazione allo studio. Il livello di motivazione è stato misurato con una scala Likert su 7 punti. I test usati per valutare la funzione cognitiva erano il MMSE (funzione cognitiva globale), il TMT parti A e B (funzioni esecutive), test di fluenza verbale (lettera P, 2 minuti; animali, 2 minuti), lo span di cifre (*working memory*), il RL-RI-16 *free and cued recall test* (memoria episodica) e il test di memoria visuospatiale dal *Cognitive Efficiency Profile*. Infine, sono stati effettuati dei test psicosociali: *Goldberg anxiety and depression scale* (sintomi d'ansia e depressivi), *Cognitive Difficulties Scale* (deficit percepito di memoria), *Rosenberg Self-esteem Scale* (autostima), scala di valutazione per la qualità di vita degli anziani adattata alla popolazione francese e il *Technology Acceptance Questionnaire* (accettabilità delle tecnologie utilizzate).

L'*assessment* cognitivo e psicosociale è stato svolto prima, e al completamento dell'intervento.

I risultati indicano che dei 53 pazienti proposti per l'intervento ne sono stati esclusi 33. Il tasso di reclutamento era quindi del 38% (20/53). Dieci pazienti sono stati assegnati al gruppo CCS e 10 al gruppo CCE. Un soggetto del gruppo CCS non ha completato l'*assessment* post-intervento. Nessuno dei pazienti ha lasciato mentre l'intervento era in corso.

L'accettabilità dell'intervento è stata elevata per entrambi i gruppi. Tutti i soggetti hanno partecipato ad ogni sessione. Il livello di motivazione era elevato prima dell'intervento con un punteggio mediano di 6 sulla scala Likert per il gruppo CCS e di 6 anche per il gruppo CCE. Anche alla fine dell'intervento la motivazione è rimasta elevata, con un

punteggio mediano di 6 per il gruppo CCS e di 5.5 per il gruppo CCE. La motivazione principale, riferita dai pazienti, che li ha spinti a partecipare è stata la volontà di rallentare l'insorgenza della demenza e superare la solitudine. Gli autori sottolineano che i soggetti di entrambi i gruppi hanno riferito di trovare molto stimolante il fatto che le sessioni venissero condotte in gruppo e che la maggior parte abbia espresso il desiderio di continuare l'intervento su base settimanale. Inoltre, 8 partecipanti hanno riferito di aver comprato lo stesso tablet che hanno usato per svolgere gli esercizi.

Per quanto riguarda il gruppo CCS si è visto un miglioramento nella memoria episodica nei punteggi del RL/RI-16 e una significativa riduzione degli errori al TMT parte B (funzioni esecutive). È stato rilevato anche un miglioramento dell'autostima (*Rosenberg Self-esteem Scale*). Il gruppo CCE ha mostrato una riduzione significativa del tempo impiegato per completare il TMT parte A, migliorando quindi la velocità di elaborazione, oltre a un miglioramento nel test di memoria visuospaziale. Sono migliorati anche i punteggi del *Technology Acceptance Questionnaire* e del *Rosenberg Self-esteem Scale*, anche se i punteggi rimangono un *range* tale per cui l'autostima può essere definita bassa. I risultati di questo studio (Djabelkhir et al. 2017) indicano che entrambi gli interventi sono stati ben accettati dai pazienti, come indicato dall'alto tasso di partecipazione, la bassa percentuale di ritiri e la mancanza di testimonianze di effetti negativi. Inoltre, i soggetti hanno dimostrato alti livelli di motivazione, che sono rimasti elevati per tutta la durata dell'intervento.

Tabella 1 – Studi sull’anziano con MCI

Autore	Tipologia di studio	N. soggetti	Tipo di intervento	Frequenza e durata	Outcome	Risultati
Djabelkhir et al. 2017	RCT in singolo cieco	20 pazienti con MCI	CCS (<i>Computerized Cognitive Stimulation</i>) e CCE (<i>Computerized Cognitive Engagement</i>)	Una sessione di 90 minuti a settimana per 3 mesi (12 sessioni)	Tasso di reclutamento, numero di pazienti che ha completato l'intervento, numero di sessioni completate, livello di motivazione (scala Likert), oltre a test cognitivi e psicosociali.	Entrambi gli interventi sono stati ben accettati dai pazienti. Miglioramenti nei test di memoria e delle funzioni esecutive.
Djabelkhir-Jemmi et al. 2018	Studio quasi-sperimentale in singolo cieco	51 pazienti, 22 con WMH e 29 senza WMH	CCS (<i>Computerized Cognitive Stimulation</i>)	Due sessioni di 90 minuti a settimana per 3 mesi (24 sessioni)	MMSE, RAVLT, <i>Cognitive Efficiency Profile</i> , TMT parti A e B, SDMT, <i>Digit Span</i> inverso, test di fluenza verbale, <i>Rey-Osterrieth Complex Figure</i> , <i>Cognitive Difficulties Scale</i> , <i>Geriatric Depression Scale</i> , <i>Goldberg Anxiety Scale</i> , <i>Quality of Life Scale</i> , <i>Rosenberg Self-esteem Scale</i> .	I pazienti con iperintensità della sostanza bianca hanno beneficiato meno del programma di stimolazione cognitiva rispetto al gruppo di pazienti con MCI ma senza WMH.
Hu et al. 2019	Metanalisi	12 studi per un totale di 461 soggetti	CCT	Almeno 30 ore in totale	Analisi statistiche	Effetto moderato ($g=0.502$) nei soggetti con MCI, l'entità dell'effetto era molto maggiore nei soggetti con SCD ($g=0.926$), mentre non è risultato significativo per gli individui con demenza.
Li et al. 2019	Studio pilota	141 pazienti	CCT multi-dominio	3-4 sessioni di circa 40 minuti l'una alla settimana, per 6 mesi	ACER, AVLT, STT parte A e B, CFT, SDS, SCWT	Miglioramento per il gruppo sperimentale nei punteggi dei test ACER, CFT e SDS. Risultati mantenuti al <i>follow-up</i> di 6 mesi ma non a quello di 12 mesi.
Gagnon e Belleville, 2012	RCT in doppio cieco	24 pazienti	CCT	6 sessioni di un'ora, distribuite in due settimane	Prestazione in due versioni modificate dell'esercizio, più <i>Test of Everyday Attention</i> , TMT (parti A e B), DAQ e <i>Well-Being Scale</i>	Sono state trovate differenze significative rispetto al pre-intervento nel <i>Telephone Search While Counting</i> , nel <i>Visual Elevator</i> , nel TMT parte A, e nel <i>Divided Attention Questionnaire</i> , ma nessuna differenza significativa tra i gruppi.

(4) IL TRAINING COGNITIVO COMPUTERIZZATO NEI PAZIENTI CON INDEBOLIMENTO COGNITIVO VASCOLARE

L'importanza dello studio e del trattamento della condizione di indebolimento cognitivo di origine vascolare risiede nel fatto che gli eventi vascolari sono il secondo fattore di rischio, dopo l'età avanzata, nello sviluppo della demenza.

In questo capitolo verranno discussi alcuni studi in cui il CCT viene applicato a pazienti con VCI. La tabella 1 contiene un riassunto degli studi discussi nel capitolo. La tabella 2 elenca i *software* che verranno citati.

(4.1) Confronto tra CCT e *training* cognitivo tradizionale

La ricerca ha cercato di definire quali fossero gli interventi più indicati per migliorare la funzione cognitiva in pazienti con indebolimento cognitivo vascolare. Gli interventi di riabilitazione cognitiva post-ictus includono il *training* cognitivo con insegnamento di strategie di compensazione, la terapia farmacologica e la terapia con l'esercizio fisico. È stato dimostrato che si possono ottenere risultati positivi con i metodi di riabilitazione tradizionali, ma i CCT sono accessibili e personalizzabili e per questo l'interesse per questo tipo di interventi sta aumentando. L'efficacia dei CCT in alcuni specifici domini cognitivi, in pazienti con ictus, è stata dimostrata da alcuni studi e revisioni sistematiche (Nousia et al., 2019; Pichiorri et al., 2016; Svaerke et al., 2019).

Nonostante alcune linee guida suggeriscono che l'uso di *training* computerizzati possa essere utile nella riabilitazione post-ictus (*Clinical Guidelines for Stroke Management*, 2019), le evidenze dell'efficacia dei CCT rimane ancora controversa e i risultati non sono definitivi (van de Ven et al. 2016).

Uno studio recente di Ye e colleghi (Ye et al. 2020) è una revisione sistematica e una

metanalisi il cui scopo è analizzare i risultati degli studi RCT degli ultimi 10 anni, per valutare l'efficacia degli interventi con *training* cognitivo computerizzato, mettendoli a confronto con interventi di riabilitazione cognitiva tradizionali.

Per essere inclusi nella revisione gli studi dovevano: essere RCT; avere come soggetti degli adulti con indebolimento cognitivo di origine vascolare; usare un *training* cognitivo computerizzato come modalità di intervento riabilitativo nel gruppo sperimentale; usare un *training* cognitivo tradizionale nel gruppo di controllo; avere una misurazione della funzione cognitiva globale tra i risultati; essere pubblicati in inglese.

Sono stati esclusi studi che: non erano RCT; avevano soggetti il cui indebolimento cognitivo non era di origine vascolare; non avevano un gruppo di controllo; non avevano tra i risultati una misurazione della funzione cognitiva globale; non erano pubblicati in inglese.

Sono stati selezionati 10 studi per la rassegna sistematica, per 6 dei quali gli autori hanno messo a disposizione i dati per essere inclusi nella metanalisi. Complessivamente, tra i 10 studi, si contano 600 soggetti, 305 nel gruppo sperimentale e 295 nel gruppo di controllo. Sette studi hanno svolto l'intervento di riabilitazione nella fase cronica del decorso dell'ictus, due nella fase acuta e uno studio non lo ha specificato.

Per quanto riguarda i software utilizzati, 3 studi hanno usato RehaCom, mentre gli altri sette hanno usato Erica, Lumosity Inc.®, CoTras, programmi da www.braingymmer.com, e altri programmi di *training* personalizzati. Nella Figura 1 si può vedere una schermata del *software* Lumosity Inc.® in cui vengono presentati tre esercizi diversi come esempio.

La durata dell'intervento era sempre la stessa tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo, tra i vari studi poteva variare da 7 a 60 ore. Per la maggior parte degli studi le sessioni duravano 30 minuti, per 5 volte a settimana.

Per la valutazione dell'efficacia degli interventi gli strumenti più utilizzati sono il MoCA

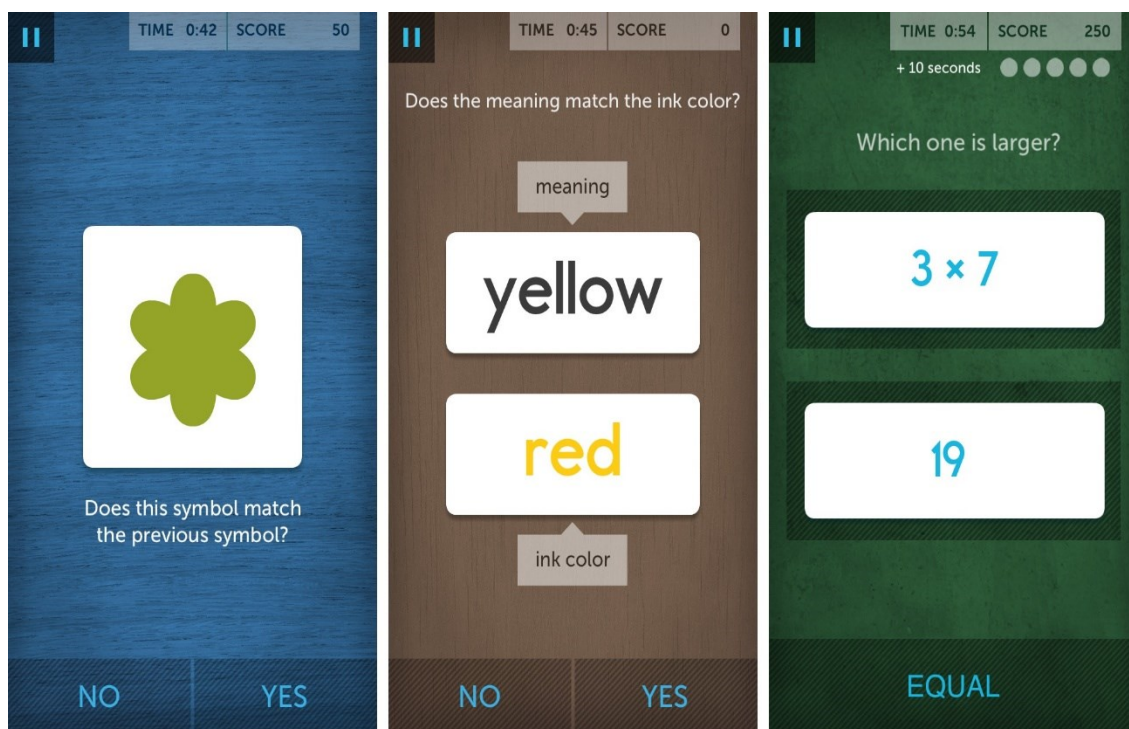
e il MMSE, che misurano la funzione cognitiva globale e sono stati usati in 4 studi. In 2 studi, per la funzione cognitiva globale, è stato utilizzato il *Cognitive Failure Questionnaire* e in uno il *Lowenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment*. Inoltre alcuni studi hanno misurato anche alcuni domini cognitivi specifici con test come le matrici attentive, il *Trail Making Test* e altri.

Per quanto riguarda gli effetti della riabilitazione, 3 studi su 10 hanno riportato una maggiore efficacia del training computerizzato sulla funzione cognitiva globale. Quattro studi hanno riportato una maggiore efficacia sul singolo dominio della memoria, due studi sul dominio dell'attenzione, uno sulle funzioni esecutive e uno sulle abilità visuospatiali. Infine, tre studi non hanno rilevato differenze significative tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo.

L'analisi dei risultati dei 6 studi inclusi nella metanalisi ha suggerito che su pazienti con indebolimento cognitivo di origine vascolare i benefici apportati da un CCT non sono significativamente diversi da quelli che si possono ottenere tramite un training cognitivo tradizionale.

I risultati dello studio di Ye e colleghi (2020) quindi non supportano l'ipotesi per cui i CCT siano superiori ai *training* cognitivi tradizionali nella riabilitazione post-ictus. Tuttavia, non sono stati individuati nemmeno effetti negativi dei CCT, in quanto hanno effettivamente portato dei benefici ai pazienti. Inoltre, i vantaggi nella praticità d'uso e il risparmio di tempo con questo tipo di interventi sono da tenere in considerazione (Nyberg et al. 2018).

Figura 1 – schermata di Lumosity. Da sinistra, un esercizio di riconoscimento, un esercizio di linguaggio e percezione visiva e un esercizio di calcolo.



(4.2) ERICA: un software italiano

Il *software* ERICA propone una collana di esercizi informatizzati per la riabilitazione cognitiva, dedicati alla riabilitazione di abilità specifiche: Attenzione, Cognizione Spaziale, Memoria, Funzioni Esecutive Verbali, Funzioni Esecutive Non verbali. È pensato per pazienti con deficit neuropsicologici conseguenti a lesione cerebrale, disturbi evolutivi, patologie degenerative e patologie psichiatriche. Il progetto ERICA si basa sul presupposto che l'esercizio debba essere sempre calibrato sulle difficoltà specifiche di ogni paziente e debba consentire livelli di attività di complessità crescente. Tutti gli esercizi della collana permettono al riabilitatore di variare molteplici parametri per poter adeguare ogni seduta ai minimi miglioramenti del paziente pur mantenendo costante il livello di lavoro stabilito: *forma, colore, dimensione* (per gli stimoli grafici);

appartenenza a classi semantiche, caratteristiche strutturali (per gli stimoli lessicali); *discrepanza tra target e distrattori, numero di stimoli, colore dello sfondo, tempo di permanenza, durata delle pause tra uno stimolo e l'altro, luogo di comparsa, modalità di presentazione, modalità di studio* (per esercizi di memoria); *tempo massimo per la risposta*, ecc. Ogni livello di lavoro dispone di una quantità di materiale sufficiente a garantire la non ripetitività dei compiti, per evitare che il paziente diventi più efficiente nell'utilizzo del materiale oggetto dell'esercizio, senza ottenere un effettivo miglioramento della prestazione. ERICA prevede una gerarchia di complessità crescente: la difficoltà è modulabile a piccoli passi per adeguare l'esercizio ai progressivi cambiamenti delle prestazioni del paziente. Nella Figura 1 si può vedere una schermata in cui sono presentati vari esempi di esercizi.

Uno studio italiano del 2018 (De Luca et al. 2018), svolto presso l'Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Neurolesi di Messina, si è proposto di valutare gli effetti di un training cognitivo, svolto tramite il software ERICA, sui pazienti sopravvissuti ad ictus.

Sono state valutate sia le funzioni cognitive che le attività della vita quotidiana. Gli esercizi si sono concentrati su 5 domini cognitivi: attenzione, cognizione spaziale, memoria, funzioni esecutive verbali, funzioni esecutive non verbali.

Lo studio è in cieco singolo e ha coinvolto 35 pazienti, tutti in fase cronica (3-6 mesi dall'ictus) e che, secondo la valutazione medica e neuropsicologica, necessitavano di un intervento di riabilitazione cognitiva. I soggetti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo sperimentale (n=20) o al gruppo di controllo (n=15). Criteri di inclusione: diagnosi di danno cerebrale di origine vascolare, di natura sia emorragica che ischemica; compromissione moderata della funzione cognitiva (punteggio MMSE compreso tra 12 e 20 punti); assenza di spasticità grave (punteggio minore di 3 con la *Ashworth Scale*);

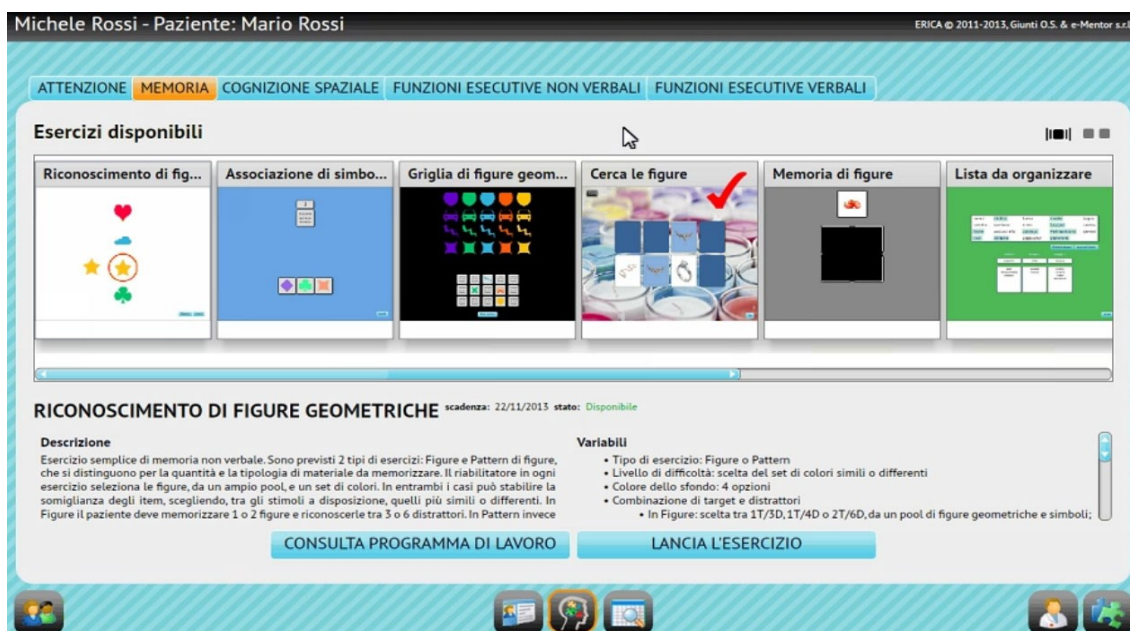
assenza di gravi alterazioni sensoriali (perdita della vista o dell'udito) e di malattie psichiatriche, secondo i criteri del DSM-IV e dell'ICD-10.

Ogni paziente è stato sottoposto ad una valutazione neuropsicologica completa prima e dopo l'intervento di riabilitazione. L'*assessment* ha riguardato la funzione cognitiva globale (MMSE) e diversi sottodomini cognitivi valutati con test specifici, tra cui: *Category Verbal Fluency* (CVF), *Letter Verbal Fluency*, *Reversal Motor Learning* (RML), *Attentive Matrices* (AM), *Boston Naming Test* (BNT) e il *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT). Sono state sottoposte anche delle scale di valutazione funzionale: *Basic Activities of Daily Living* (ADL) e *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL), *Levels of Cognitive Functioning* (LCF), e *Barthel Index* (BI). Infine sono state presentate anche delle scale di valutazione per i sintomi depressivi e d'ansia (*Hamilton Rating Scale for Anxiety* - HRS-A - and for *Depression* - HRS-D -).

Tutti i partecipanti hanno svolto 6 sessioni di 45 minuti l'una a settimana, per 8 settimane (48 sessioni in totale). Il gruppo di controllo è stato sottoposto al solo training cognitivo tradizionale. Il gruppo sperimentale ha svolto 24 sessioni di training cognitivo tradizionale e 24 con il software Erica.

Prima dell'intervento l'*assessment* non ha evidenziato differenze significative tra gruppo sperimentale e di controllo. Non sono state trovate differenze significative tra i gruppi nemmeno dopo l'intervento. Entrambi i gruppi però avevano migliorato i loro punteggi dopo il training rispetto alla valutazione pre-intervento. In particolare sono stati rilevati dei miglioramenti con il MMSE, CVT, AM, BNT, HRS-A e HRS-D.

Figura 2 – schermata del *software* ERICA in cui si vedono gli esercizi per la memoria disponibili nell'applicazione.



(4.3) Il CCT in combinazione con l'esercizio fisico

I benefici dell'esercizio fisico sulla cognizione sono ampiamente riconosciuti da studi sugli animali (Langdon e Corbett, 2012) e da studi sugli anziani, con o senza indebolimento cognitivo (Law et al. 2014). I risultati di una revisione sistematica della letteratura di Cumming e colleghi (2012), hanno suggerito che l'attività fisica ha un effetto protettivo contro il declino cognitivo e può migliorare l'attività cognitiva in seguito ad ictus. È stato suggerito che gli effetti benefici potrebbero derivare da un aumento della perfusione cerebrale, aumento dell'*arousal*, maggior produzione di fattori di crescita e riduzione dei sintomi depressivi (Perrey, 2013).

La revisione sistematica di van de Ven e colleghi (2016) ha esaminato i risultati degli studi sui CCT sulle funzioni esecutive in pazienti sopravvissuti ad ictus e i risultati suggeriscono che il *training* cognitivo ha avuto effetti positivi. Uno studio del 2015 (Yoo

et al. 2015) ha dimostrato gli effetti positivi dei CCT sulla funzione cognitiva e sulle attività quotidiane in pazienti con indebolimento cognitivo vascolare.

L'esercizio fisico e i CCT presi singolarmente possono quindi essere efficaci per questo tipo di pazienti. Verranno ora esposti i risultati di uno studio che ha proposto un intervento con una combinazione di esercizio aerobico e *training* cognitivo computerizzato. L'ipotesi è che il *training* combinato possa portare benefici alle funzioni cognitive superiori rispetto ad un intervento con uno solo dei due componenti.

Lo studio di Yeh, Chan e Wu (2019) è un RCT in singolo cieco con lo scopo di analizzare gli effetti di una combinazione di training cognitivo svolto tramite computer ed esercizio aerobico sulla funzione cognitiva di pazienti sopravvissuti ad ictus.

Sono stati inclusi nello studio pazienti con indebolimento cognitivo vascolare che presentavano le seguenti caratteristiche: ictus ischemico o emorragico verificatosi almeno 6 mesi prima del *training*; un punteggio al MMSE di almeno 19 punti; un punteggio al MoCA minore di 26 punti; punteggio minore o uguale a 0.5 alla *Clinical Dementia Rating scale*; capaci di seguire le istruzioni del *training*; una funzione cardiopolmonare adeguata per essere in grado di eseguire l'esercizio aerobico; in grado di camminare senza strumenti di supporto. Sono stati invece esclusi dallo studio pazienti con una condizione clinica instabile, come può essere per esempio un infarto in epoca recente, oppure disturbi neurologici come il morbo di Parkinson, la sclerosi amiotrofica laterale, la sclerosi multipla, oppure che stavano già partecipando ad un altro intervento.

I soggetti sono stati divisi in gruppo sperimentale (*SEquential training -SEQ*) e in un gruppo di controllo attivo. Lo studio è stato svolto su 30 pazienti, divisi equamente tra i due gruppi, ai quali venivano assegnati casualmente. Non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda età, sesso, tempo trascorso dall'ictus e punteggi al MMSE, MoCA e *National Institute of Health Stroke Scale*. Tutti i partecipanti

effettuavano sessioni da 60 minuti per 2 o 3 volte alla settimana per un totale di 36 sessioni. La durata dell'intervento era quindi compresa tra le 12 e le 18 settimane.

I partecipanti al gruppo SEQ, per ogni sessione, venivano innanzitutto sottoposti ad una sessione di 30 minuti di esercizio aerobico, seguito da 30 minuti di training cognitivo al computer. L'esercizio aerobico veniva svolto con una bicicletta statica, come in uno studio di Quaney e colleghi (Quaney et al. 2009). Nello specifico venivano svolti 3 minuti di riscaldamento, seguiti da 25 minuti di esercizio aerobico e infine 2 minuti di defaticamento, per un totale di 30 minuti. L'intensità dell'esercizio aerobico veniva progressivamente aumentata durante il corso dell'intervento. Dopo la sessione di esercizio fisico i partecipanti venivano sottoposti al *training* cognitivo che veniva svolto con il programma *BrainHQ*. Le funzioni cognitive oggetto del *training* erano attenzione, riconoscimento, identificazione di colori e forme, calcolo, abilità visuospatiali e funzioni esecutive. Il programma modificava automaticamente la difficoltà in base alla *performance* dei soggetti.

I soggetti del gruppo di controllo venivano sottoposti a 30 minuti di esercizio fisico non aerobico tra cui esercizi di equilibrio, di flessibilità e di rafforzamento muscolare. In seguito dovevano impegnarsi in un'attività mentale aspecifica, che non andava a coinvolgere un dominio cognitivo in particolare. Potevano scegliere se leggere giornali o riviste, oppure guardare dei video su argomenti riguardanti la salute. Alla fine della sessione gli venivano poi sottoposte delle domande sulle attività svolte.

La funzione cognitiva globale veniva misurata con il MoCA e la *Wechsler Memory Scale* (terza edizione) veniva usata per valutare l'apprendimento verbale e la memoria (*Verbal Paired Associates*) e le funzioni visuospatiali (*Spatial Span*).

I risultati indicano una differenza significativa tra i gruppi, in seguito al *training*, nei punteggi del MoCA (funzione cognitiva globale) e nel subtest di span spaziale della WSM

(abilità visuospatiali). Non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi nel subtest di associazioni di coppie di parole della WSM (apprendimento verbale e memoria).

Questi risultati possono essere spiegati alla luce del fatto che la memoria spaziale era uno dei domini coinvolti nel training cognitivo, a differenza dell'apprendimento verbale. Il training sembrerebbe quindi aver portato dei miglioramenti specifici ai domini allenati, effetti che non sono stati trasferiti agli altri domini cognitivi.

Una possibile spiegazione della validità del trattamento multimodale fisico e cognitivo è quella per cui l'esercizio fisico aumenta l'*arousal*, facilita la neurogenesi e migliora il consolidamento della memoria, andando quindi a migliorare i benefici del training cognitivo. In uno studio del 2013, Marzolini e colleghi hanno dimostrato che l'esercizio fisico (esercizi aerobici e di resistenza) era in grado di migliorare significativamente i punteggi al MoCA in pazienti sopravvissuti ad ictus con indebolimento cognitivo (Marzolini et al. 2013). Nello studio di Ye e colleghi appena discusso (Ye, Chan e Wu, 2019), il miglioramento nel punteggio del MoCA era maggiore rispetto allo studio di Marzolini e colleghi. Questi risultati complessivamente sembrerebbero suggerire che, per pazienti con indebolimento cognitivo vascolare, l'esercizio fisico ha un effetto positivo sulla funzione cognitiva globale, ma l'effetto può essere migliorato ulteriormente se viene seguito da un training cognitivo.

(4.4) La partecipazione dei pazienti

Un trattamento che punta a ristabilire una funzione cognitiva che ha subito un declino in seguito ad ictus consiste in una stimolazione ad alta intensità, ripetuta frequentemente, della suddetta funzione. Si tratta quindi di un *training* particolarmente impegnativo, per cui i clinici prescrivono un regime di esercizi molto intenso. Tuttavia, secondo uno studio

del 2006, solo il 31% dei pazienti svolge effettivamente tutti gli esercizi richiesti (Shaughnessy, Resnik e Macko, 2006). La possibilità di includere i CCT potrebbe rendere il *training* più attrattivo per i pazienti, in quanto, offrendo una varietà di esercizi diversi e fornendo un *feedback* sulla prestazione, va a ridurre la monotonia dell'intervento (Lumsden et al. 2016). Tuttavia i risultati degli studi che indagano l'efficacia della riabilitazione con i CCT sono ancora contraddittori e spesso sono ostacolati da un basso tasso di partecipazione dei soggetti (Connor e Standen, 2012).

Una revisione della letteratura di Kelders e colleghi ha suggerito che l'interazione regolare con un consulente era un predittore di una partecipazione significativamente maggiore con un intervento basato su esercizi da svolgere *online*, in diversi gruppi di pazienti (Kelders et al. 2012).

Uno studio di Wentink e colleghi (Wentink et al. 2018) ha cercato di valutare la partecipazione ad un programma di *training* cognitivo online in pazienti sopravvissuti ad ictus. In particolare gli autori hanno voluto verificare se effettuare degli interventi di supervisione da parte di un professionista potesse essere un fattore in grado di aumentare la partecipazione dei soggetti al *training* cognitivo.

Questo studio fa parte di un altro studio RCT che aveva lo scopo di valutare l'efficacia di un CCT di 8 settimane sulla funzione cognitiva, qualità della vita ed efficacia percepita, rispetto ad un gruppo di controllo passivo (Moher et al. 2010). I risultati non hanno evidenziato differenze significative tra i gruppi, se non un effetto limitato a carico della *working memory* e della velocità di elaborazione.

Lo studio di Wentink e colleghi (Wentink et al. 2018) mette a confronto i pazienti del gruppo sperimentale dello studio originale, che hanno ricevuto 8 interventi di supervisione (S8), con il gruppo di controllo, che è stato sottoposto al CCT successivamente allo studio originale, ed è stato sottoposto agli interventi di supervisione

per due volte (S2).

Per partecipare allo studio i pazienti dovevano: avere un'età compresa tra i 45 e i 75 anni; aver ricevuto la diagnosi di ictus 12-36 mesi prima; avere indebolimento cognitivo vascolare; avere accesso a internet; avere la possibilità di raggiungere il centro di riabilitazione. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che: fanno uso di antidepressivi; seguivano un altro programma di riabilitazione; avevano una grave afasia; non erano capaci di usare il computer; non parlavano olandese; erano in cura per problemi psicologici.

In totale, sono stati selezionati 142 pazienti idonei, 58 dei quali sono stati assegnati in modo casuale al gruppo S8 e 57 al gruppo S2. Del gruppo S8 hanno completato l'intervento 50 pazienti, mentre nel gruppo S2 52 pazienti hanno accettato di essere sottoposti all'intervento di riabilitazione, dopo aver fatto parte del gruppo di controllo nello studio originale.

La durata del CCT è stata impostata a 8 settimane. Per svolgere il *training* è stato scelto il software Lumosity Inc.®. In totale sono stati selezionati 16 giochi che andavano a coinvolgere 5 domini cognitivi: attenzione, velocità di elaborazione, memoria, capacità di *shifting* e *problem solving*. Il tempo di gioco minimo che veniva richiesto ai pazienti era 600 minuti. I soggetti venivano incoraggiati a completare almeno una sessione al giorno (di circa 15-20 minuti), per almeno 5 giorni alla settimana. Per ogni sessione venivano assegnati 3 giochi al paziente, scelti in modo casuale, ognuno della durata di circa 5 minuti. Se i soggetti lo desideravano, era possibile continuare a giocare anche dopo la fine della sessione. Per ogni gioco, tutti i pazienti iniziavano allo stesso livello di difficoltà, che veniva poi adattata automaticamente dal *software* in base alla prestazione del singolo individuo.

Il primo giorno, al centro di ricerca, i soggetti di entrambi i gruppi hanno partecipato ad

un breve incontro con il proprio supervisore, dal quale hanno ricevuto alcune informazioni sul *training* che sarebbero andati a svolgere. In seguito il gruppo S8 ha ricevuto supporto da parte del supervisore una volta a settimana tramite il telefono. Il supervisore durante l'intervento di supporto doveva: fornire assistenza al paziente su eventuali problemi che gli rendessero difficoltoso svolgere le sessioni di training cognitivo; fornire strategie che permettessero una partecipazione maggiore; mantenere motivato il paziente. Inoltre, i partecipanti potevano contattare il loro supervisore tramite telefono o *e-mail* ogni volta che lo avessero ritenuto necessario. Il gruppo S2 invece, oltre al primo incontro prima dell'inizio del *training*, è stato contattato telefonicamente una sola volta, dopo quattro settimane dall'inizio dell'intervento. Anche i soggetti del gruppo S2 sono stati incoraggiati a contattare il proprio supervisore in caso di problemi o difficoltà con il *software*.

Per misurare la partecipazione gli autori hanno fatto in modo che i soggetti dovessero effettuare il *log-in* ad un sito web prima di poter effettuare una sessione. Il tempo di gioco era misurato in minuti ed era suddiviso per i vari domini cognitivi che i diversi giochi andavano a coinvolgere.

Sono state registrate, oltre alle informazioni demografiche (sesso, età e livello di educazione), la situazione abitativa (vive da solo/ con il coniuge/ con altre persone), il livello di funzionamento (dipendente/ indipendente), attività lavorativa (si/no). Sono state anche indagate le caratteristiche dell'ictus: emisfero coinvolto (destra/ sinistra/ altro), tipo di ictus (ischemico/ emorragico) e tempo trascorso dall'episodio. Le caratteristiche fisiche e psicologiche sono state misurate con: *Stroke Specific Quality of Life Questionnaire* (SSQoL), *25-item Cognitive Failures Questionnaire* (CFQ), *general self-efficacy scale* (SES).

I risultati indicano che su 105 pazienti, 21 non hanno completato neanche una sessione.

Le ragioni riferite ai supervisori sono state: problemi tecnici con il computer (n=6), problemi di salute (n=4), vacanza (n=3), ricovero in ospedale (n=1), *training* giudicato come troppo impegnativo (n=1). Dei restanti 84 soggetti che hanno completato almeno una sessione, 46 (87%) facevano parte del gruppo S8 e 38 (73%) del gruppo S2. Il tempo mediano di gioco nella popolazione totale era di 424 minuti. Il tempo mediano di gioco nel gruppo S8 era 528 minuti, rispetto ai 193 minuti del gruppo S2. Nel totale di 84 pazienti con almeno una sessione completata, 24 hanno giocato per più di 600 minuti, 19 (36%) facevano parte del gruppo S8 e 5 (10%) del gruppo S2.

Per l'analisi statistica il livello di partecipazione è stato dicotomizzato in medio/alto (almeno 300 minuti) e basso (meno di 300 minuti).

La caratteristica che più di tutte si associa con un livello di partecipazione medio/alto è stata l'aver ricevuto una supervisione con cadenza settimanale (gruppo S8), seguono il livello di educazione, la qualità di vita percepita, il punteggio al SES, il punteggio al CFQ e l'età più bassa.

Solo 24 pazienti su 105 (23%) hanno completato i 600 minuti richiesti per il training cognitivo. La partecipazione però era significativamente più elevata per il gruppo S8 rispetto al gruppo S2. L'interazione regolare tra un supervisore e il paziente potrebbe quindi aumentare il livello di partecipazione ad un *training* cognitivo computerizzato svolto autonomamente da pazienti con indebolimento cognitivo vascolare.

(4.5) La qualità di vita

Fino al 92% dei pazienti sopravvissuti ad ictus lamenta un declino cognitivo, a livello, per esempio, delle funzioni esecutive, dell'attenzione, della memoria e della velocità di elaborazione (van Rijsbergen et al. 2015). La percezione del declino può rimanere presente per tempi molto lunghi, ed è stata associata con una minore probabilità di

riprendere l'attività lavorativa, mortalità più elevata, un peggior funzionamento cognitivo in base ai punteggi dei test neuropsicologici, e presenza di sintomi depressivi (Kielbergerova et al. 2015). Rispetto alla popolazione generale i pazienti riferiscono una più bassa qualità di vita dopo l'ictus e una minor partecipazione alle attività sociali, professionali e di svago (Blomer et al. 2015). Uno studio (Katona et al. 2015) ha dimostrato che migliorare il benessere psicologico durante la riabilitazione portava a una migliore qualità di vita per i pazienti e che un elemento fondamentale per questo risultato è un miglior funzionamento cognitivo percepito.

Lo studio di van de Ven e colleghi (van de Ven et al. 2017) è un RCT in doppio cieco che vuole valutare gli effetti di un CCT sulla capacità cognitiva percepita e sulla qualità della vita di pazienti sopravvissuti ad ictus.

Per venire inclusi nello studio i pazienti dovevano: aver avuto un ictus nei 5 anni precedenti all'intervento; avere un'età compresa tra i 30 e gli 80 anni; avere già ricevuto un intervento di riabilitazione; avere un indebolimento cognitivo come rilevato dall'*assessment* neuropsicologico o da un neurologo o un altro clinico esperto; avere la possibilità di accedere ad un computer con connessione Internet e una fonte sonora (casse o cuffie); essere in grado di spedire una *e-mail*.

Sono stati esclusi pazienti che: avevano una diagnosi di una malattia neurodegenerativa, epilessia, gravi malattie psichiatriche (diversi episodi psicotici, psicosi acuta, depressione maggiore), qualunque malattia che causasse gravi problemi cognitivi, dipendenza da alcol o droghe, grave discromatopsia, grave afasia, neglect, perdita della vista o dell'udito, ritardo mentale; non avevano abbastanza familiarità con il computer per poter svolgere il training; punteggio al *Telephone Interview Cognitive Status* (TICS) minore di 26; avevano problemi fisici che gli impedissero di svolgere le 12 settimane di training.

I pazienti che non fossero stati in grado di capire le istruzioni o, che per un qualsiasi

motivo, non avessero iniziato il training durante la prima settimana venivano esclusi e rimpiazzati con altri soggetti.

Sono stati selezionati 97 pazienti che sono stati assegnati casualmente a uno di tre gruppi: sperimentale (n=38), controllo attivo (n=35) e controllo passivo (n=24). Non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda età, livello di educazione, sesso, tempo trascorso dall'ictus, punteggi nei test cognitivi, esperienza con il computer.

I soggetti non sono stati informati del fatto che uno dei due training era fittizio (gruppo attivo), gli è però stato comunicato che i due interventi sarebbero stati messi a confronto.

Gli è stato chiesto di svolgere in tempi diversi alcuni questionari online: prima dell'intervento (T0), dopo 6 settimane di training (T1), alla fine dello stesso per il gruppo sperimentale e il controllo attivo o dopo 12 settimane (T2) per il gruppo in lista di attesa (controllo passivo) e, infine, 4 settimane dopo il termine del training (T3). Inoltre è stato chiesto a T0 e a T2 di dare un giudizio per quanto riguarda le loro impressioni sul recupero cognitivo, tramite una VAS (*Visual Analog Scale*).

Il training veniva svolto con una frequenza di 5 volte a settimana, per un totale di 58 sessioni di 30 minuti l'una. I soggetti venivano contattati telefonicamente ogni 1-2 settimane e gli veniva chiesto della loro esperienza con il programma. Gli veniva inoltre inviata una *mail* ogni qualvolta non si fossero esercitati per due giorni di fila.

Sia il gruppo sperimentale che il gruppo di controllo attivo hanno svolto il *training* su www.braingymmer.com, un sito che propone esercizi cognitivi pensati sia per l'anziano che per i pazienti con indebolimento cognitivo vascolare. Il gruppo sperimentale doveva svolgere 10 esercizi che andavano a coinvolgere i domini dell'attenzione, della memoria e del ragionamento. Ogni 3 minuti veniva presentato un nuovo esercizio. Gli autori dello studio hanno ipotizzato che il rapido cambiamento da un esercizio all'altro sarebbe stato in grado di stimolare la flessibilità cognitiva. La difficoltà degli esercizi veniva adattata

automaticamente in base alla *performance* del soggetto. Il gruppo di controllo attivo doveva svolgere 3 esercizi, ognuno della durata di 10 minuti. Gli autori hanno valutato che gli esercizi proposti a questo gruppo di pazienti avrebbero stimolato solo in minima parte le funzioni esecutive. Per questo gruppo la difficoltà degli esercizi veniva mantenuta la stessa per 1-2 settimane e poteva essere aumentata solo dopo intervalli di tempo prestabiliti.

Le scale utilizzate per i risultati principali sono il *Cognitive Failure Questionnaire* (CFQ) per valutare la capacità cognitiva percepita, il *Dysexecutive Functioning Questionnaire* (DEX) per le capacità esecutive percepite, il livello di indipendenza percepita con la scala IADL di Lawton e Brody, la qualità di vita percepita con la *Short Form Health Survey* (SF-36) e il livello di partecipazione sociale con la *Utrecht Scale for Evaluation of Rehabilitation-Participation* (USER-P).

Per i risultati secondari invece sono stati utilizzati i punteggi di una VAS, per valutare il recupero soggettivo dall'ictus, dove 0 era mancanza totale di recupero e 100 un recupero completo; i miglioramenti cognitivi percepiti dai pazienti venivano misurati con un questionario di 4 *item* (funzione cognitiva globale, attenzione, ragionamento e memoria) in cui il paziente dava una valutazione da 1 (“non ho migliorato per niente”) a 5 (“ho migliorato molto”); i sintomi depressivi con la *Hospital Anxiety Depression Scale - depression subscale*; il livello di fatica percepita con la *Checklist Individual Strength-Fatigue subscale*.

I risultati indicano che a T0 non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda le variabili cliniche e demografiche. L'unica eccezione era la fatica percepita, leggermente più elevata nel gruppo sperimentale.

È stato trovato un effetto significativo per la durata del *training*, ma non per il gruppo di appartenenza. Infatti tutti i gruppi hanno migliorato la propria percezione della funzione

cognitiva e delle funzioni esecutive, incluso il gruppo di controllo passivo, seppur non fosse stato sottoposto a nessun intervento, risultati mantenuti al *follow-up*. Gli autori suggeriscono che i miglioramenti riscontrati potrebbero essere attribuiti alla ripetizione dei test, ad un effetto placebo o all'effetto di Hawthorne (percepire un miglioramento per il semplice fatto di partecipare ad uno studio scientifico).

Per quanto riguarda le misure secondarie non è stato rilevato un effetto significativo né della durata e né del gruppo di appartenenza.

Nonostante i soggetti abbiano chiaramente migliorato la loro *performance* negli esercizi cognitivi la relazione con la percezione soggettiva di miglioramento era debole e non significativa.

Considerando sia il gruppo sperimentale che il controllo attivo, 20 pazienti non hanno completato l'intervento. Gli autori hanno ripetuto le analisi statistiche con i soli pazienti che hanno completato l'intervento e i risultati non sono cambiati, sia per le misure primarie che per le secondarie. Questo risultato suggerisce che il miglioramento non è stato maggiore per chi ha completato l'intervento rispetto a chi non lo ha completato.

Tabella 1 – Studi con i CCT su soggetti con indebolimento cognitivo vascolare

Autore	Tipologia di studio	N. soggetti	Tipo di intervento	Frequenza e durata	Outcome	Risultati
Yeh, Chan e Wu, 2019	RCT in singolo cieco	30, di cui 15 nel gruppo sperimentale e 15 nel gruppo di controllo	CCT + esercizio aerobico	Sessioni da 60 minuti per 2 o 3 volte alla settimana. La durata dell'intervento era compresa tra le 12 e le 18 settimane.	MoCA e i subtest <i>Verbal Paired Associates</i> e <i>Spatial Span</i> della <i>Wechsler Memory Scale</i> (terza edizione)	Differenza significativa a livello della funzione cognitiva globale e delle funzioni visuospatiali
De Luca et al. 2018	Studio in cieco singolo	35 pazienti, 20 nel gruppo sperimentale e 15 nel gruppo di controllo	CCT con il software Erica	6 sessioni di 45 minuti l'una a settimana, per 8 settimane (48 sessioni in totale)	CVF, LVF, RML, AM, BNT, RAVLT, ADL IADL, LCF, BI, HRS-A, HRS-D.	Non sono state trovate differenze significative tra i gruppi. Entrambi i gruppi avevano migliorato i loro punteggi rispetto alla valutazione pre-intervento nel MMSE, CVT, AM, BNT, HRS-A e HRS-D.
Ye et al. 2020	Revisione sistematica e metanalisi	600 soggetti, 305 nel gruppo sperimentale e 295 nel gruppo di controllo	CCT	Da 7 a 60 ore. Per la maggior parte degli studi le sessioni duravano 30 minuti, per 5 volte a settimana.	Analisi statistiche	Nessuna differenza significativa tra CCT e training tradizionale
Wentink et al. 2018	RCT. Fa parte di uno studio di Moher e colleghi del 2010	142 pazienti, 58 nel gruppo S8 e 57 nel gruppo S2	CCT con supervisione	Sessioni di 15-20 minuti per 5 volte alla settimana. 8 settimane in totale.	Minuti trascorsi svolgendo gli esercizi cognitivi	L'interazione regolare tra un supervisore e il paziente potrebbe aumentare il livello di partecipazione ad un training cognitivo computerizzato svolto autonomamente da pazienti con indebolimento cognitivo vascolare
van de Ven et al. 2017	RCT in doppio cieco	97 soggetti divisi in gruppo sperimentale (n=38), controllo attivo (n=35) e controllo passivo (n=24)	CCT	30 minuti, 5 volte alla settimana. 12 settimane in totale	CFQ, DEX, IADL, USER-P, SF-36, VAS, <i>Hospital Anxiety Depression Scale - depression subscale, Checklist Individual Strength- Fatigue subscale</i>	Nessuna differenza significativa tra i gruppi

Tabella 2 – *Software* di riferimento

Nome del <i>software</i>	Sito di riferimento	Abilità coinvolte	Disponibile in italiano
Braingymer	www.braingymer.com	Memoria, attenzione, velocità di elaborazione, percezione, ragionamento.	No
BrainHQ	it.brainhq.com/?v4=true&fr=y	Attenzione, velocità di elaborazione, memoria, abilità sociali, orientamento e intelligenza.	Sì
ERICA	erica.giuntios.it/it/	Attenzione, cognizione spaziale, memoria, funzioni esecutive verbali, funzioni esecutive non verbali.	Sì
Lumosity	www.lumosity.com/en/	Velocità di elaborazione, memoria, attenzione, flessibilità cognitiva, <i>problem solving</i> , linguaggio, calcolo.	Sì
RehaCom	hasomed.de/en/products/rehacom/	Attenzione, memoria, funzioni esecutive, percezione, abilità visuomotorie.	Sì

BIBLIOGRAFIA

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). *CoDAS*, 25(2), 191–192. <https://doi.org/10.1590/s2317-17822013000200017>

Bagwell DK, West RL, (2008) Assessing compliance: Active versus inactive trainees in a memory intervention. *Clin Interv Aging*; 3:371–382. PMID: 18686759

Baltes PB. (1987) Theoretical propositions of life-span developmental psychology: On the dynamics between growth and decline. *Dev Psychol*; 23:611–626.

Basso JC, Suzuki WA, (2017). The effects of acute exercise on mood, cognition, neurophysiology, and neurochemical pathways: a review. *Brain Plast.* 2:127–152. <https://doi.org/10.3233/BPL-160040>

Blomer AV, van Mierlo ML, Visser-Meily JM, van Heugten C, Post MW. (2015). Does the frequency of participation change after stroke and is this change associated with the subjective experience of participation? *Arch Phys Med Rehabil*; 96: 456-463. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.09.003> PMID: 25264108

Bonnechère, B., Langley, C., & Sahakian, B. J. (2020). The use of commercial computerised cognitive games in older adults: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 10(1), 1–14.

Boyle PA, Yu L, Fleischman DA, et al. (2016). White matter hyperintensities, incident mild cognitive impairment, and cognitive decline in old age. *Ann Clin Transl Neurol*;3(10):791–800.

Brickman AM, Provenzano FA, Muraskin J, et al. (2012). Regional white matter hyperintensity volume, not hippocampal atrophy, predicts incident Alzheimer disease in the community. *Arch Neurol*;69(12): 1621–1627.

Canevelli, M., Grande, G., Lacorte, E., Quarchioni, E., Cesari, M., Mariani, C., Bruno, G., & Vanacore, N. (2016). Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(10), 943–948. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.020>

Carlson MC, Saczynski JS, Rebok GW, et al. (2008): Exploring the effects of an

“everyday” activity program on executive function and memory in older adults: Experience Corps. *Gerontologist*; 48:793–801

Cesari, M., Prince, M., Thiyagarajan, J. A., De Carvalho, I. A., Bernabei, R., Chan, P., Gutierrez-Robledo, L. M., Michel, J. P., Morley, J. E., Ong, P., Rodriguez Manas, L., Sinclair, A., Won, C. W., Beard, J., & Vellas, B. (2016). Frailty: An Emerging Public Health Priority. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(3), 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.12.016>

Chadwick, M.J., et al, (2016). Semantic representations in the temporal pole predict false memories. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113 (36), 10180–10185.

Choi J, Twamley EW. Cognitive rehabilitation therapies for Alzheimer’s disease: A review of methods to improve treatment engagement and self-efficacy. *Neuropsychol Rev.* 2013; 23:48–62. <https://doi.org/10.1007/s11065-013-9227-4> PMID: 23400790

Turunen, M., Hokkanen, L., Bäckman, L., Stigsdotter-Neely, A., Hänninen, T., Paaianen, T., ... Ngandu, T. (2019). Computer-based cognitive training for older adults: Determinants of adherence. *PLoS ONE*, 14(7), 1–12.

Clinical Guidelines for Stroke Management. (2019). 2019-07-11 [2020-03-23]. <https://informme.org.au/en/Guidelines/Clinical-Guidelines-for-Stroke-Management>

Colcombe S, Kramer AF. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychol Sci*; 14:125–130.

Connor BB, Standen PJ. (2012) So much technology, so little time: Factors affecting use of computer-based brain training games for cognitive rehabilitation following stroke. *Proc 9th Int Conf Disabil Virtual Reality Assoc Tech*: 53–59.

Cumming TB, Tyedin K, Churilov L, Morris ME, Bernhardt J. (2012) The effect of physical activity on cognitive function after stroke: a systematic review. *Int Psychogeriatrics*; 24:557-67.

Cummings, J. L., Morstorf, T., & Zhong, K. (2014). Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's research & therapy*, 6(4), 37. <https://doi.org/10.1186/alzrt269>

De Luca, R., Leonardi, S., Spadaro, L., Russo, M., Aragona, B., Torrisi, M., ... Calabrò, R. S. (2018). Improving Cognitive Function in Patients with Stroke: Can Computerized Training Be the Future? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(4), 1055–1060. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.008>

Denise C. Park, Patricia Reuter-Lorenz. (2009). The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annu Rev Psychol.* 2009; 60: 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>.

Djabelkhir-Jemmi, L., Wu, Y. H., Boubaya, M., Marlats, F., Lewis, M., Vidal, J. S., Rigaud, A. S. (2018). Differential effects of a computerized cognitive stimulation

program on older adults with mild cognitive impairment according to the severity of white matter hyperintensities. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 1543–1554.
<https://doi.org/10.2147/CIA.S152225>

Gagnon, L. G., & Belleville, S. (2012). Training of attentional control in mild cognitive impairment with executive deficits: Results from a double-blind randomised controlled study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 22(6), 809–835.
<https://doi.org/10.1080/09602011.2012.691044>

Garrett, K. D., Browndyke, J. N., Whelihan, W., Paul, R. H., DiCarlo, M., Moser, D. J., Cohen, R. A., & Ott, B. R. (2004). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment--no dementia: comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 19(6), 745–757.
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.09.008>

Gates, N. J., Rutjes, A. W. S., Di Nisio, M., Karim, S., Chong, L. Y., March, E., ... Vernooij, R. W. M. (2020). Computerised cognitive training for 12 or more weeks for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in late life. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(2).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012277.pub3>

Gates, N. J., Valenzuela, M., Sachdev, P. S., Singh, N. A., Baune, B. T., Brodaty, H., Suo, C., Jain, N., Wilson, G. C., Wang, Y., Baker, M. K., Williamson, D., Foroughi,

N., & Fiatarone Singh, M. A. (2011). Study of Mental Activity and Regular Training (SMART) in at risk individuals: a randomised double blind, sham controlled, longitudinal trial. *BMC geriatrics*, *11*, 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-19>

Gates, N., & Valenzuela, M. (2010). Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. *Current Psychiatry Reports*, *12*(1), 20–27. <https://doi.org/10.1007/s11920-009-0085-y>

Grau-Olivares, M., Arboix, A., Junqué, C., Arenaza-Urquijo, E. M., Rovira, M., & Bartrés-Faz, D. (2010). Progressive gray matter atrophy in lacunar patients with vascular mild cognitive impairment. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, *30*(2), 157–166. <https://doi.org/10.1159/000316059>

Hachinski, V. C., Lassen, N. A., & Marshall, J. (1974). Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet (London, England)*, *2*(7874), 207–210. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91496-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91496-2)

Hu, M., Wu, X., Shu, X., Hu, H., Chen, Q., Peng, L., & Feng, H. (2019). Effects of computerised cognitive training on cognitive impairment: a meta-analysis. *Journal of Neurology*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09522-7>

Hughes, M. G., Day, E. A., Wang, X., Schuelke, M. J., Arsenault, M. L., Harkrider, L. N., & Cooper, O. D. (2013). Learner-controlled practice difficulty in the training of a complex task: cognitive and motivational mechanisms. *The Journal of applied*

psychology, 98(1), 80–98. <https://doi.org/10.1037/a0029821>

Huntley, J. D., Gould, R. L., Liu, K., Smith, M., & Howard, R. J. (2015). Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ open*, 5(4), e005247. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005247>

Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Perrig WJ. (2008) Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*; 10:1–5.

Jokinen, H., Kalska, H., Mäntylä, R., Pohjasvaara, T., Ylikoski, R., Hietanen, M., Salonen, O., Kaste, M., & Erkinjuntti, T. (2006). Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77(1), 28–33. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069120>

Jones S, Nyberg L, Sandblom J, Stigsdotter Neely A, Ingvar M, Petersson K, et al. (2006). Cognitive and neural plasticity in aging: General and task-specific limitations. *Neurosci Biobehav Rev.*; 30:864–871.

Katona M, Schmidt R, Schupp W, Graessel E. (2015). Predictors of health-related quality of life in stroke patients after neurological inpatient rehabilitation: A prospective study. *Health Qual Life Outcomes*; 13: 58-015-0258-9.

Kelders SM, Kok RN, Ossebaard HC, Van Gemert-Pijnen JE. (2012) Persuasive system design does matter: A systematic review of adherence to webbased

interventions. *J Med Internet Res*;14(6):152.

Kielbergerova L, Mayer O Jr, Vanek J, Bruthans J, Wohlfahrt P, Cifkova R. (2015). Quality of life predictors in chronic stable post-stroke patients and prognostic value of SF-36 score as a mortality surrogate. *Transl Stroke Res*; 6: 375-383. <https://doi.org/10.1007/s12975-015-0418-6> PMID: 26271301

Kramer, J. H., Reed, B. R., Mungas, D., Weiner, M. W., & Chui, H. C. (2002). Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 72(2), 217–220. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.2.217>

Kumfor, F., et al, (2014). Frontal and temporal lobe contributions to emotional enhancement of memory in behavioral-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 225.

Lam CLM, Yiend J, Lee TMC. (2017). Imaging and neuropsychological correlates of white matter lesions in different subtypes of mild cognitive impairment: a systematic review. *Neuro Rehabilitation*;41(1): 189–204.

Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. (2014). Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med*;11:e1001756. [Hyyps://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001756](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001756)

Langdon KD, Corbett D. (2012) Improved working memory following novel

combinations of physical and cognitive activity. *Neurorehabil Neural Repair*;26:523-32.

Law LLF, Barnett F, Yau MK, Gray MA. (2014) Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev*; 15:61-75.

Leila Djabelkhir, Ya-Huei Wu, Jean-Sébastien Vidal, Victoria Cristancho-Lacroix, Fabienne Marlats, Hermine Lenoir, Ariela Carno, Anne-Sophie Rigaud. (2017). Computerized cognitive stimulation and engagement programs in older adults with mild cognitive impairment: comparing feasibility, acceptability, and cognitive and psychosocial effects, 1967–1975.

Li T, Yao Y, Cheng Y, Xu B, Cao X, Waxman D, Feng W, Shen Y, Li Q, Wang J, Wu W, Li C, Feng J. (2016). Cognitive training can reduce the rate of cognitive aging: a neuroimaging cohort study. *BMC Geriatr*. Jan 14;16:12. doi: 10.1186/s12877-016-0194-5. PMID: 26762334; PMCID: PMC4712458.

Li, B. Y., He, N. Y., Qiao, Y., Xu, H. M., Lu, Y. Z., Cui, P. J., ... Chen, S. Di. (2019). Computerized cognitive training for Chinese mild cognitive impairment patients: A neuropsychological and fMRI study. *NeuroImage: Clinical*, 22(January), 101691. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101691>

Liu, Q., Zhu, Z., Teipel, S. J., Yang, J., Xing, Y., Tang, Y., & Jia, J. (2017). White Matter

Damage in the Cholinergic System Contributes to Cognitive Impairment in Subcortical Vascular Cognitive Impairment, No Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 47. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00047>

Logie, R. H., Cocchini, G., Della Sala, S., & Baddeley, A. D. (2004). Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18(3), 504–513.

Luger A, Deuster PA, Kyle SB, et al. (1987). Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. *Physiologic adaptations to physical training*. *N Engl J Med*. 316:1309–1315. <https://doi.org/10.1056/NEJM198705213162105>

Lumsden J, Edwards EA, Lawrence NS, Coyle D, Munafò MR. (2016) Gamification of cognitive assessment and cognitive training: A systematic review of applications and efficacy. *JMIR Serious Games*;4(2).

Marzolini S, Oh P, McIlroy W, Brooks D. (2013) The effects of an aerobic and resistance exercise training program on cognition following stroke. *Neurorehabil Neural Repair*;27:392-402.

Mercado E. (2008). Neural and cognitive plasticity: From maps to minds. *Psychol Bull*; 134:109–137.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*;63(8): e1–e37.

Nakaoku, Y., Oishi, N., Hase, Y., Hase, M., Saito, S., Mitsueda, T., Matsui, M., Toyoda, K., Nagatsuka, K., Kalaria, R. N., Fukuyama, H., Ihara, M., & Takahashi, R. (2018). Montreal Cognitive Assessment score correlates with regional cerebral blood flow in post-stroke patients. *Clinical neurology and neurosurgery*, 174, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.09.004>

Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., ... Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 385(9984), 2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)

Nousia, A., Martzoukou, M., Siokas, V., Aretouli, E., Aloizou, A.-M., Folia, V., Peristeri, E., Messinis, L., Nasios, G., & Dardiotis, E. (2019). Beneficial effect of computer-based multidomain cognitive training in patients with mild cognitive impairment. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1–10. Published Online First: 2019/12/31. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1692842>

Nyberg, C. K., Nordvik, J. E., Becker, F., Rohani, D. A., Sederevicius, D., Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2018). A longitudinal study of computerized cognitive training in stroke patients - effects on cognitive function and white matter. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 25(4), 241–247. Published Online First: 2018/02/27. <https://doi.org/10.1080/10749357.2018.1443570>

Nyenhuis, D. L., Gorelick, P. B., Geenen, E. J., Smith, C. A., Gencheva, E., Freels, S., & deToledo-Morrell, L. (2004). The pattern of neuropsychological deficits in Vascular Cognitive Impairment-No Dementia (Vascular CIND). *The Clinical neuropsychologist*, 18(1), 41–49. <https://doi.org/10.1080/13854040490507145>

Owen AM, Hampshire A, Grahn JA, Stenton R, Dajani S, Burns AS, Howard RJ, Ballard CG. (2010). Putting brain training to the test. *Nature*. Jun 10;465(7299):775-8. doi: 10.1038/nature09042. PMID: 20407435; PMCID: PMC2884087.

Papp KV, Walsh SJ, Snyder PJ, (2009). Immediate and delayed effects of cognitive interventions in healthy elderly: a review of current literature and future directions. *Alzheimer's and Dementia*; 5(1):50-60.

Park DC, Lodi-Smith J, Drew L, et al. (2013): The impact of sustained engagement on cognitive function in older adults: the Synapse Project. *Psychol Sci*; 25:103–112

Peelen, M.V., Caramazza, A., (2012). Conceptual object representations in human

anterior temporal cortex. *J. Neurosci.* 32 (45), 15728–15736.

Perrey S. Promoting motor function by exercising the brain. (2013) *Brain Sci*; 3:101-22.

Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122 (Pt 3), 383–404.

Petersen R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3), 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>

Pichiorri, F., Mrachacz-Kersting, N., Molinari, M., Kleih, S., Kübler, A., & Mattia, D. (2016). Braincomputer interface based motor and cognitive rehabilitation after stroke – state of the art, opportunity, and barriers: Summary of the BCI meeting 2016 in Asilomar. *Brain-Computer Interfaces*, 4(1-2), 53–59. <https://doi.org/10.1080/2326263X.2016.1246328>

Pino, O. (2017). *Ricucire i ricordi*. Mondadori Università: Firenze

Price, C. C., Garrett, K. D., Jefferson, A. L., Cosentino, S., Tanner, J. J., Penney, D. L., Swenson, R., Giovannetti, T., Bettcher, B. M., & Libon, D. J. (2009). Leukoaraiosis severity and list-learning in dementia. *The Clinical neuropsychologist*, 23(6), 944–961. <https://doi.org/10.1080/13854040802681664>

Quaney BM, Boyd LA, McDowd JM, et al. (2009) Aerobic exercise improves cognition and motor function poststroke. *Neurorehabil Neural Repair*;23:879-85.

Reed, B. R., Eberling, J. L., Mungas, D., Weiner, M., Kramer, J. H., & Jagust, W. J. (2004). Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Archives of neurology*, 61(10), 1545–1550. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.10.1545>

Requena, C., Turrero, A. & Ortiz, T., (2016). Six-year training improves everyday memory in healthy older people. Randomized controlled trial. *Front. Aging Neurosci.* <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00135>.

Román, G. C., Sachdev, P., Royall, D. R., Bullock, R. A., Orgogozo, J. M., López-Pousa, S., Arizaga, R., & Wallin, A. (2004). Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*, 226(1-2), 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.016>

Sachdev, P. S., Brodaty, H., Valenzuela, M. J., Lorentz, L., Looi, J. C., Wen, W., & Zagami, A. S. (2004). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment

in stroke and TIA patients. *Neurology*, 62(6), 912–919.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000115108.65264.4b>

Sachdev, P., Kalaria, R., O'Brien, J., Skoog, I., Alladi, S., Black, S. E., Blacker, D., Blazer, D. G., Chen, C., Chui, H., Ganguli, M., Jellinger, K., Jeste, D. V., Pasquier, F., Paulsen, J., Prins, N., Rockwood, K., Roman, G., Scheltens, P., & International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (2014). Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer disease and associated disorders*, 28(3), 206–218. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>

Savulich, G. et al. (2019) Improvements in attention following cognitive training with the novel ‘Decoder’ game on an iPad. *Front. Behav. Neurosci.* 13, 2.

Schaie KW, Willis SL. (1986). Can decline in adult intellectual functioning be reversed? *Dev Psychol.*; 22:223–232.

Shaughnessy M, Resnick BM, Macko RF. (2006) Testing a model of poststroke exercise behavior. *Rehabil Nursing Official J Assoc Rehabil Nurses*;1:15–21.

Sperling, R. A., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Karlawish, J., Donohue, M., Salmon, D. P., & Aisen, P. (2014). The A4 study: stopping AD before symptoms begin?. *Science translational medicine*, 6(228), 228fs13. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007941>

Stine-Morrow EAL, Parisi JM, Morrow DG, et al. (2008): The effects of an engaged

lifestyle on cognitive vitality: a field experiment. *Psychol Aging*; 23:778–786.

Svaerke, K., Niemeijer, M., Mogensen, J., & Christensen, H. (2019). The effects of computerbased cognitive rehabilitation in patients with visuospatial neglect following stroke: A systematic review. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 26(3), 214–225. Published Online First: 2018/12/21. <https://doi.org/10.1080/10749357.2018.1556963>

Ten Brinke, L. F., Best, J. R., Chan, J. L. C., Ghag, C., Erickson, K. I., Handy, T. C., & Liu-Ambrose, T. (2020). The effects of computerized cognitive training with and without physical exercise on cognitive function in older adults: An 8-week randomized controlled trial. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 75(4), 755–763.

Tranter LJ, Koutstaal W, (2008): Age and flexible thinking: an experimental demonstration of the beneficial effects of increased cognitively stimulating activity on fluid intelligence in healthy older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*;15:184– 207.

van de Ven RM, Murre JM, Veltman DJ, Schmand BA. (2016) Computerbased cognitive training for executive functions after stroke: a systematic review. *Front Hum Neurosci*;10:150.

van de Ven, R. M., Murre, J. M. J., Buitenweg, J. I. V., Veltman, D. J., Aaronson, J. A., Nijboer, T. C. W., Kruiper-Doesborgh, S. J. C., van Bennekom, C. A. M.,

Ridderinkhof, K. R., Schmand, B., & Quinn, T. J. (2017). The influence of computer-based cognitive flexibility training on subjective cognitive well-being after stroke: A multi-center randomized controlled trial. *PLoS One*, 12(11), e0187582. Published Online First: 2017/11/18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187582>

van Rijsbergen MWA, Mark RE, de Kort PLM, Sitskoorn MM. (2015). Prevalence and profile of poststroke subjective cognitive complaints. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases.*; 24: 1823-1831.

Vaportzis, E., Martin, M., & Gow, A. J. (2017). A Tablet for Healthy Ageing: The Effect of a Tablet Computer Training Intervention on Cognitive Abilities in Older Adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(8), 841–851.

Vaportzis, E., Martin, M., & Gow, A. J. (2017). A Tablet for Healthy Ageing: The Effect of a Tablet Computer Training Intervention on Cognitive Abilities in Older Adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(8), 841–851. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.11.015>

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. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 3(1), 320–332. <https://doi.org/10.1159/000354370>

Wentink, M. M., Meesters, J., Berger, M. A. M., de Kloet, A. J., Stevens, E., Band, G.

P. H., ... Vliet Vlieland, T. P. M. (2018). Adherence of stroke patients with an online brain training program: the role of health professionals' support. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 25(5), 359–365. <https://doi.org/10.1080/10749357.2018.1459362>

Wilson, R. S., Mendes De Leon, C. F., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*, 287(6), 742–748. <https://doi.org/10.1001/jama.287.6.742>

Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*, 256(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>

Ye, M., Zhao, B., Liu, Z., Weng, Y., & Zhou, L. (2020). Effectiveness of computer-based training on post-stroke cognitive rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychological Rehabilitation*, 0(0), 1–17. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1831555>

Yeh, T. ting, Chang, K. chou, & Wu, C. yi. (2019). The Active Ingredient of Cognitive Restoration: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Sequential Combination

of Aerobic Exercise and Computer-Based Cognitive Training in Stroke Survivors With Cognitive Decline. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 100(5), 821–827. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.12.020>

Yoo C, Yong MH, Chung J, Yang Y. (2015) Effect of computerized cognitive rehabilitation program on cognitive function and activities of living in stroke patients. *J Phys Ther Sci*; 27:2487-9.