



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE
COGNITIVE

TITOLO DELLA TESI

**Il carico allostatico e la compromissione cognitiva lieve. Studio di
validazione di un software basato sulla valutazione della memoria
prospettica.**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa: OLIMPIA PINO

Controrelatore:

Chiar.ma Prof.ssa: ANNALISA PELOSI

Laureando:

PAOLO DILETTO

ANNO ACCADEMICO 2020 - 2021

Abstract

Con il termine *Mild Cognitive Impairment* (MCI) si indica una condizione con sintomatologia omogenea che coinvolge vari domini, nel quale il decadimento cognitivo si pone in uno stadio intermedio tra l'invecchiamento normale e quello patologico. Ricerche recenti mostrano come l'analisi dei biomarcatori di carico allostatico (AL) possano predire con largo anticipo i cambiamenti cerebrali compatibili con la diagnosi di MCI. Inoltre, lo studio della memoria prospettica (PM), sulla base di tasks con *cue* focali/non focali, sembra essere particolarmente utile se usata come *marker* precoce per studiare l'evoluzione del declino cognitivo di natura amnesica.

All'interno di questo lavoro di ricerca sono stati reclutati 57 partecipanti ai quali è stata sottoposta una batteria di test di *screening* neuropsicologici per dividere il campione nei gruppi senza compromissione (SNC) e con compromissione (SC) e, successivamente, un web *software* (Crono) costruito appositamente per lo studio dei processi attentivi alla base della PM, al fine di validarne la capacità discriminativa. Attraverso l'utilizzo della regressione logistica, abbiamo potuto constatare come il software, nei due test di PM Parole Bisillabiche e Memoria di Prosa, non sia sufficientemente sensibile, poiché complessivamente Crono detiene il 63% di veri negativi. Confrontando le prestazioni medie dei due gruppi è comunque emersa una differenza significativa, nello specifico, i partecipanti con compromissione hanno riportato performance significativamente decrementate rispetto a quelli cognitivamente sani.

Il gruppo SNC, indagato specificatamente in questo lavoro di ricerca, è stato in grado di individuare correttamente un 76% di individui senza compromissione (come confermato dalla batteria neuropsicologica iniziale) e 24% di falsi negativi.

In conclusione, non è stato possibile raggiungere una sufficiente capacità discriminativa da parte di Crono, sulla quale si intende lavorare come obiettivo futuro.

Abstract

The term *Mild Cognitive Impairment* (MCI) refers to a condition with homogeneous symptoms involving various domains, in which cognitive impairment is at an intermediate stage between normal and pathological ageing. Recent research shows how the analysis of allostatic load (AL) biomarkers can predict brain changes compatible with the diagnosis of MCI well in advance.

Moreover, the study of prospective memory (PM), based on tasks with focal/non-focal cues, seems to be particularly useful if used as an early marker to study the evolution of cognitive decline of an amnesic nature.

In this research, 57 participants were recruited and subjected to a battery of neuropsychological screening tests to divide the sample into groups without impairment (SNC) and with impairment (SC) and, subsequently, a web software (Crono) built specifically for the study of attentional processes underlying the PM, to validate its discriminative capacity. Using logistic regression, we were able to ascertain that the software, in the two tests of PM Bisyllabic Words and Prose Memory, is not sufficiently sensitive, since overall Crono has 63% true negatives. Comparing the average performance of the two groups, however, a significant difference emerged; specifically, participants with impairment reported significantly decreased performance compared to cognitively healthy participants.

The SNC group, specifically investigated in this research work, was able to correctly identify 76% of individuals without impairment (as confirmed by the initial neuropsychological battery) and 24% of false negatives.

In conclusion, it was not possible to achieve a sufficient discriminative capacity on the part of Crono, on which we intend to work as a future objective.

Indice

Parte Prima

1	Concettualizzare il <i>Mild Cognitive Impairment</i> (MCI)	
1.1	Introduzione	7
1.1.1	<i>Sottotipi</i>	7
1.1.2	<i>Incidenza</i>	8
1.2	Evoluzione del costrutto	9
1.2.1	<i>DSM-V</i>	11
1.3	Pre-MCI	12
1.3.1	<i>Biomarcatori</i>	14
1.3.2	<i>Alterazioni strutturali e funzionali</i>	15
2	Prevedere il declino cognitivo: carico allostatico.	
2.1	Carico allostatico	19
2.1.1	<i>Indici di carico allostatico</i>	21
2.1.2	<i>Operazionalizzare gli indici di carico allostatico</i>	23
2.2	L'azione dei mediatori primari sul declino cognitivo	24
2.2.1	<i>Glucocorticoidi</i>	25
2.2.2	<i>Deidroepiandrosterone</i>	26
2.2.3	<i>Citochine pro-infiammatorie</i>	27
2.3	L'azione dei mediatori secondari sul declino cognitivo	28
2.3.1	<i>Lipoproteine ad alta densità</i>	28

2.3.2	<i>Indice di massa corporea</i>	30
2.4	Alterazione strutturale	32
3	Memoria Prospettica	
3.1	Cosa è la memoria prospettica	36
3.1.1	<i>Performance in funzione dell'età</i>	38
3.2	Correlati Neuroanatomici	39
3.3	Deficit nella PM come indice di MCI	42
3.3.1	<i>Cue focale e Cue non focale</i>	45
	 Parte seconda	
4	Indagine Sperimentale	
4.1	Base teorica	50
4.2	Obiettivi	51
4.2.1	<i>Ipotesi</i>	52
4.2.2	<i>Studio pilota</i>	53
4.3	Partecipanti	54
4.3.1	<i>Etica</i>	55
4.4	Materiali	56
4.4.1	<i>Crono</i>	57
4.5	Procedura	60
4.5.1	<i>Valutazione neuropsicologica</i>	60

4.5.2	<i>Crono: i cinque compiti</i>	63
4.6	Disegno sperimentale	67
4.7	Analisi dei dati	69
4.8	Risultati	69
4.9	Discussione	76
4.10	Conclusione	78

Bibliografia

Concettualizzare il *Mild Cognitive Impairment* (MCI)

1.1 Introduzione

Negli ultimi venti anni sono stati compiuti molti sforzi nel campo dell'invecchiamento, dedicando numerosi studi al fine di identificare segni e sintomi che potrebbero predire, quanto più affidabilmente possibile, lo sviluppo di demenza, così da intervenire nelle fasi iniziali per modificare il normale decorso della malattia (Petersen et al., 2014). Tra le varie definizioni proposte, quella di *Mild Cognitive Impairment* (MCI), o *Compromissione cognitiva lieve* è quella di maggior successo e durata (Petersen et al., 2014). Con essa si intende una disfunzione delle funzioni cognitive, superiore a quello che si vede nel normale declino legato all'età, ma comunque non significativo da compromettere le normali funzioni quotidiane. Tra le funzioni di alto livello maggiormente soggette a cambiamenti nel corso del tempo, la memoria è quella maggiormente compromessa, anche se altri domini, quali apprendimento, linguaggio, funzionamento sociale e visuospatiale, attenzione e funzioni esecutive, potrebbero potenzialmente essere interessati (Sanford, 2017). Il costrutto di MCI sembra porsi lungo un *continuum* (DSM-5, 2013) tra la demenza e un profilo cognitivamente intatto. Infatti, non è sempre un precursore di malattia, come l'Alzheimer (AD), così come potrebbe non progredire ulteriormente dalla compromissione cognitiva lieve (Petersen, 2016; Sanford, 2017).

1.1.1 Sottotipi. La prima sottocategoria identificabile nel costrutto di MCI riguarda la divisione in “amnesico” (aMCI), quando ci si riferisce alla sola compromissione della capacità di richiamare informazioni precedentemente memorizzate, evidenziabile dalle scarse prestazioni nei test neuropsicologici della memoria episodica; “non amnesico”(naMCI) quando

interessa uno o più dei restanti domini, il quale è meno comune rispetto alla forma amnesica ed è identificabile da test neuropsicologici che coprono domini cognitivi diversi dalla memoria, come le funzioni esecutive, abilità visuospatiali e linguaggio (Sanford, 2017). Un'ulteriore divisione si può effettuare sulla base del numero dei domini coinvolti: la compromissione potrebbe essere circoscritta ad un singolo dominio cognitivo (MCI singolo) o a diversi domini (MCI multiplo). Queste due classificazioni rendono i sottotipi clinici identificabili potenzialmente quattro: aMCI singolo dominio, aMCI dominio multiplo, naMCI singolo dominio e naMCI dominio multiplo, come indicato nella figura 1 (Sanford, 2017).

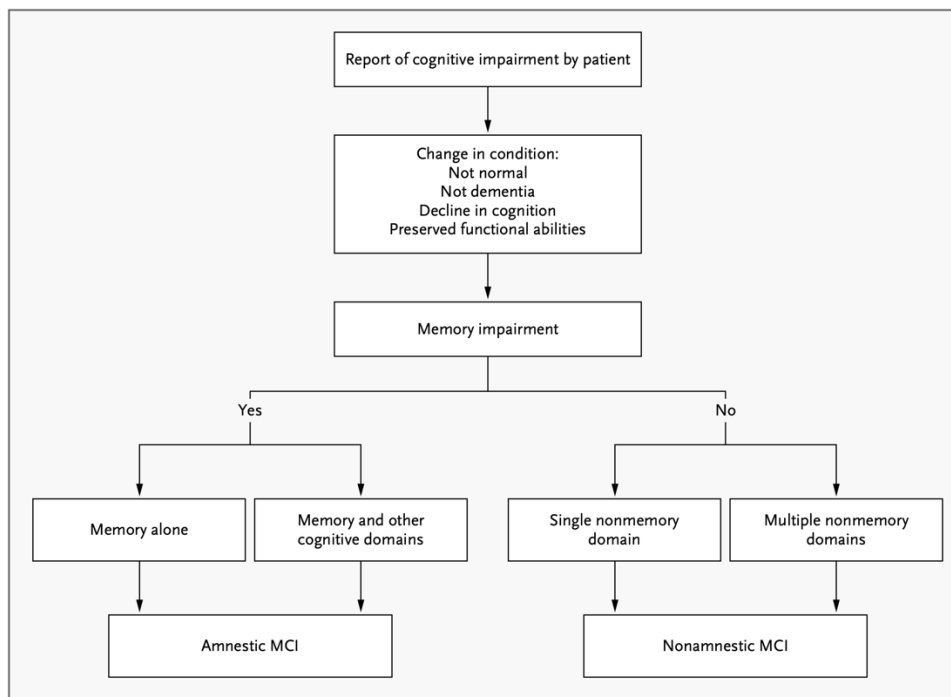


Figura 1: uno schema con i 4 possibili domini identificati nel MCI (Petersen, 2011)

1.1.2 Incidenza. Le stime riassuntive di una metanalisi condotta nel 2019, dal gruppo di Gillis e collaboratori (Gillis et al., 2019), i quali hanno condotto una revisione sistematica della letteratura, suggeriscono come l'incidenza di MCI (eterogenei nei sottogruppi amnesico e non

amnesico) per un campione di 1000 individui per ogni fascia di età, sia del 22.5% nel range 75-79 anni, 40.9% nel range 80-84 anni e 60.1% per l'età superiore a 80. Una precedente metanalisi del 2016 (Au et al., 2017) ha mostrato come in entrambe le condizioni aMCI/naMCI, non ci siano differenze nella prevalenza analizzando il genere degli individui. Questo dato apparentemente è in contraddizione con un fatto noto in letteratura: poiché le donne sono maggiormente colpite da AD (Association, 2015; Mielke et al., 2014) e l'aMCI ha maggiore probabilità di progredire verso quest'ultimo, si sarebbe dovuto trovare una maggiore incidenza nella popolazione femminile. Questi dati trovano una spiegazione nella possibilità che le donne decadano verso l'AD con un ritmo più veloce rispetto agli uomini; quindi, abbiano minore possibilità di essere colte nella fase di transizione di aMCI, poiché il lasso temporale sarebbe più breve (Holland et al., 2013).

1.2 Evoluzione del costrutto

Il termine *Mild Cognitive Impairment* venne introdotto nella prima volta agli inizi degli anni '80 da Reisberg e colleghi per identificare una serie di pazienti che presentavano un'alterazione cognitiva sulla base degli item della *Global Deterioration Scale 3* - minima compromissione funzionale – (Reisberg, 1988). Solo nel 1999, il costrutto venne sviluppato nella sua totalità per la prima volta da Petersen e i suoi collaboratori (Petersen et al., 1997), i quali fecero uno studio longitudinale su anziani della durata di 5 anni (reclutamento alla *Mayo Clinic Alzheimer's Disease Center*), i cui soggetti ricevettero uno screening iniziale basato su 4 criteri: lamentarsi di problemi di memoria, normali attività di vita quotidiana, funzionamento cognitivo nella norma e assenza di demenza. Annualmente, il 10-15% del campione analizzato che manifestava difficoltà cognitive, evolveva nella malattia di Alzheimer (AD), evidenziando una correlazione tra le prestazioni sui test di memoria iniziali e l'evolvere della malattia (Petersen et al., 1997). Era la prima volta che si identificava una zona grigia di compromissione, in precedenza non

catturata da nessuna definizione clinica, facendo emergere l'esigenza di mostrare qualcosa aldilà della categorizzazione binaria che definiva, fino ad allora, presenza o meno di demenza (Petersen, 2011).

Per anni il MCI venne considerato come un costrutto non del tutto separato né dal normale invecchiamento e né dalla malattia di Alzheimer nel suo stadio precoce, specialmente nel sottotipo amnestico (Winblad et al., 2004). Notando come non tutte le forme di MCI fossero precursori di AD, nel 2003 un gruppo internazionale di esperti si riunì a Stoccolma, nel primo simposio chiave sulla materia per riconsiderare i criteri ed ampliarli (figura 2), in modo tale da poter includere varie forme di compromissione cognitiva (e non solo strettamente legate alla memoria) che possano, eventualmente, precedere la demenza; le raccomandazioni generali a cui giunsero, nonostante si mantenne il focus nel sottotipo amnesico, vennero incluse successivamente nel NIA-AA *National Institute on Aging Alzheimer's Association* (Albert et al., 2011), i cui punti cardini furono: la persona non è né nella norma, né in una situazione di demenza conclamata; c'è una evidenza di alterazione cognitiva oggettiva, mostrato in modo obiettivo e continuativo nel tempo, da se stessi, oppure da un informatore esterno; le attività di vita quotidiana sono conservate e le funzioni strumentali complesse sono intatte o minimamente compromesse (Albert et al., 2011; Winblad et al., 2004). Il MCI divenne, così, un costrutto molto più ampio che si riferisce a una sindrome clinica con molteplici profili a seconda delle eziologie, relegando l'individuazione della sottostante malattia di AD, ad un solo sottotipo, l'aMCI (Petersen et al., 2014). L'esigenza di formalizzare i criteri derivò dal massiccio utilizzo di questi da parte di clinici e ricercatori, come è possibile rilevare nelle centinaia di articoli pubblicati nella prima metà degli anni duemila, influenzando in gran parte la ricerca dei meccanismi alla base dell'invecchiamento.

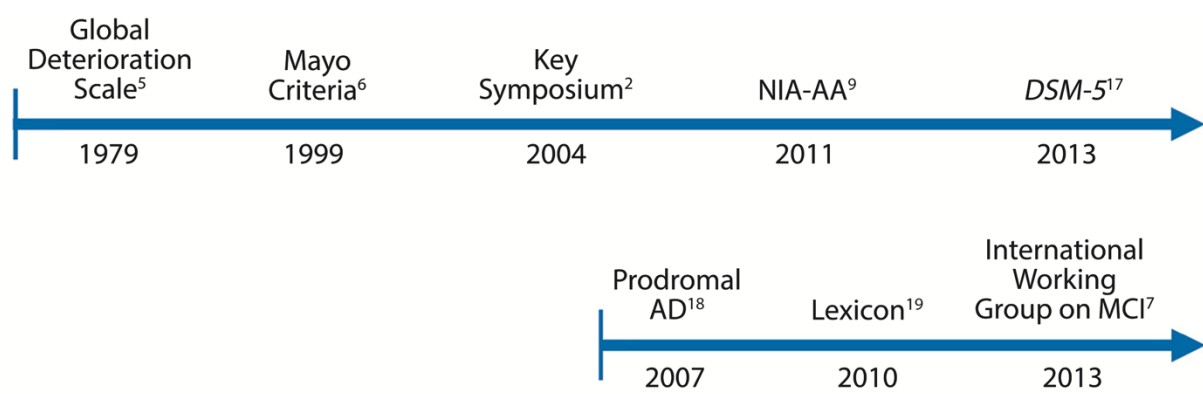


Figura 2: nell'immagine sono rappresentati temporalmente i principali step che hanno permesso la formalizzazione del costrutto di MCI per come lo conosciamo oggi. Si parte dalla descrizione dei criteri della GDS di Reisberg fino ad arrivare all'ultimo step avuto con la pubblicazione del DSM-V nel 2013. In parallelo si vedono anche le tappe principali in cui sono stati studiati indipendentemente i fattori prodromici dell'Alzheimer (Petersen, 2016).

1.2.1 DSM – V. Il manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi mentali, nella sua quinta edizione, definisce lo spettro del disturbo neurocognitivo come “Disturbo Neurocognitivo Lieve” il cui set di criteri è molto simile al MCI e il “Disturbo Neurocognitivo Maggiore”, a sua volta molto simile alla demenza (Petersen, 2016). I criteri specificano come ci debbano essere sia un declino soggettivo che oggettivo (test neuropsicologici standardizzati) all'interno di uno o più dei 6 domini cognitivi; tale compromissione non deve interferire con le attività strumentali di vita quotidiana, le quali, comunque, richiedono uno sforzo maggiore per essere svolte, eventualmente usufruendo di strategie compensative; la sintomatologia non deve verificarsi in concomitanza di altre condizioni come la depressione o da difficoltà non meglio specificate come il delirium. Sebbene molte delle ricerche condotte in questo ambito facciano riferimento alla popolazione geriatrica, nessuna delle definizioni comunemente utilizzate per il MCI, usa l'età come criterio.

Il DSM specifica se sono presenti alterazioni comportamentali clinicamente significative o meno (come disturbi psicotici, apatia, agitazione o altri sintomi comportamentali), così come una serie di entità causative patologiche sottostanti, che nel momento della diagnosi permettono

una distinzione sulla base eziologica, come il morbo di Alzheimer, la malattia di Huntington, oppure traumi o ictus (DSM-5, 2013).

Possono verificarsi alterazioni dell'umore nelle prime fasi del decorso, come depressione, ansia o euforia (anche se quest'ultima sembra verificarsi maggiormente nella degenerazione frontotemporale), così come l'apatia, caratterizzata da perdita di motivazione nelle attività quotidiane e ridotta reattività emotiva.

La diagnosi differenziale può essere fatta per distinguere una condizione di declino cognitivo lieve da uno in cui le funzioni sono preservate, sulla base di un'attenta anamnesi e valutazione oggettiva, può essere utile anche un'analisi longitudinale, considerando che l'MCI si pone lungo un continuum di compromissione cognitiva e funzionale. Va distinto dal Delirium, sulla base della differente modulazione dell'attenzione e dell'arousal; dal "Disturbo specifico dell'apprendimento e altri disturbi del neurosviluppo" sull'analisi dello status di base del paziente e infine sul "Disturbo depressivo maggiore" dove può essere utile l'analisi delle funzioni esecutive e della memoria, le cui lacune possono indirizzare il clinico verso una diagnosi di MCI, piuttosto che verso un disturbo depressivo in cui le prestazioni sono maggiormente aspecifiche (DSM-5, 2013).

1.3 Pre MCI

La condizione di pre-MCI viene utilizzata per descrivere soggetti che presentano sottili cambiamenti cognitivi e della personalità, senza alterazioni mnesiche rilevabili dagli esami neuropsicologici oggettivi (Duara et al., 2011). Gli individui che non hanno alcuna diagnosi, i quali mostrano la stessa positività ai biomarcatori presenti nella demenza di Alzheimer (AD), hanno un alto rischio di progredire in MCI (Chipi et al., 2019). Attualmente la condizione di MCI è l'unico stadio di pre-demenza clinicamente diagnosticato; saper cogliere ancor prima possibili indizi su eventuali esiti futuri, attraverso i marcatori patofisiologici di AD,

permetterebbe, quindi, una diagnosi tempestiva e un miglior trattamento in fase prodromica, specialmente nei casi in cui sottili deficit cognitivi (pre-MCI) vengono rilevati dai pazienti stessi. Le classificazioni più recenti individuano una serie di biomarcatori, quali l'accumulo di Amiloide- β rintracciabile nel liquido cerebrospinale (CSF) o attraverso la tomografia a emissione di positroni con appositi traccianti (PET); nella presenza della proteina tau fosforilata, rilevata anch'essa nel CSF oppure con i radiotraccianti nella PET; nella neurodegenerazione, individuabile con la risonanza magnetica (MRI). Inoltre, la categoria pre-MCI non va intesa sempre come una prima manifestazione clinica di AD, in quanto anch'essa presenta una sintomatologia eterogenea, la quale ha una maggiore possibilità di convertirsi verso la demenza. L'analisi dei biomarcatori in questa fase è fondamentale, proprio per escludere la possibilità che possa trattarsi di altro, infatti alcuni pazienti pre-MCI possono avere altre patologie non legate al AD, così come non evolvere in altro (Loewenstein et al., 2012). Risulta di particolare interesse, all'interno di questa fase prodromica, l'essere consapevoli o meno (definito insight) di avere un problema in atto: la sensazione di declino soggettivo, percepita, ad esempio, attraverso qualche dimenticanza nella quotidianità, non solo desta preoccupazione, ma sembra avere un esito prognostico peggiore. Inoltre, sembra essere associata a tassi più elevati di positività ai marcatori dell'amiloide (Molinuevo et al., 2017) aumentando le possibilità che si tratti di una fase precoce di AD; al contrario, una mancata associazione con i marcatori per l'amiloide, escluderebbe una traiettoria di AD (Amariglio et al., 2018; Knopman et al., 2012). Uno studio su 369 volontari condotto dal gruppo di Duara e colleghi (Duara et al., 2011) ha individuato come, nonostante non ci fossero rilevazioni da un punto di vista oggettivo nei test di memoria, il gruppo di soggetti pre-MCI presentasse punteggi significativamente più bassi, rispetto al gruppo di controllo, nei test di velocità di elaborazione, performance motoria e minori volumi ippocampali di sinistra. Inoltre, presentavano una maggiore apatia e in generale punteggi alle varie batterie a metà tra i soggetti normali e gli

MCI. Il follow-up ha mostrato come il 28,6% dei soggetti pre-MCI evolvesse in MCI nel giro di 3 anni, mostrando una progressione verso il declino cognitivo più rapida rispetto ai soggetti classificati come sani alla baseline (di cui solo il 5% progredi in MCI), ma più lenta rispetto ad aMCI/naMCI verso la demenza (Duara et al., 2011). Sembra che la progressione lungo il continuum tra una condizione di sottile declino cognitivo e una demenza come l'AD cominci lentamente nelle sue prime fasi e tenda a deteriorare sempre più velocemente, non mantenendo un andamento costante nel tempo.

1.3.1 Biomarcatori. L'analisi dei biomarcatori è obbligatoria per chiarire, in uno stadio così precoce come quello del pre-MCI, l'eziologia sottostante, in particolare per l'esclusione di un AD preclinico in assenza di esiti rilevabili dagli esami neuropsicologici. Il primo parametro preso solitamente in analisi è la composizione del CSF, per indagare la presenza di amiloide- β (A β 42), proteina tau totale (tau-t) e proteina tau fosforilata (tau-p; Chipi et al., 2019). La letteratura è concorde nel riferire come la compromissione cognitiva sia significativamente associata con A β 42 nelle prime fasi di AD, mentre nella fase di MCI risulta essere più robusta l'associazione con tau-t e tau-p (Grambaite et al., 2013; Rami et al., 2011). Inoltre, considerando come ulteriore parametro il declino cognitivo soggettivo (SCD) esperito in questa fase, il gruppo di Wolfsgruber e colleghi ha individuato come esso evolva nel 22% dei casi in MCI in due anni, ma la percentuale aumenta al 60% in coloro che hanno mostrato un profilo del CSF a rischio (Wolfsgruber et al., 2017). Considerando i dati rilevabili con la PET e gli appositi radiotraccianti per l'amiloide, i risultati maggiormente rilevabili riguardano gli studi longitudinali: SCD con positività al PET alla prima misurazione, mostra un significativo declino cognitivo valutato longitudinalmente, specialmente nei compiti di memoria episodica; SCD, inoltre, tende ad aumentare col tempo, fino ad un allineamento tra declino soggettivo e oggettivo (Donohue et al., 2017; Timmers et al., 2019).

Andando a considerare la condizione di MCI come di declino in atto, il gruppo di Sperling (Sperling et al., 2011) ha ulteriormente individuato tre fasi all'interno del pre-MCI, che eventualmente potrebbero evolvere in AD:

- Stadio 1 – Amiloidosi cerebrale asintomatica: attraverso il tracciante specifico della PET si individua la presenza di amiloide- β e/o bassi livelli di A β 42 nella composizione del CSF, ma nessuna presenza di neurodegenerazione corticale o alterazioni sottili del livello cognitivo e comportamentale;
- Stadio 2 – Positività all'amiloide + evidenza di disfunzione sinaptica e/o neurodegenerazione: in questa fase sono presenti sia segnali di positività all'amiloide ed elevata tau-t o tau-p nel CSF, ma anche evidenze di neurodegenerazione corticale (generalmente parietale laterale e mediale, cingolato posteriore, corteccia temporale laterale bilaterale) e ippocampale;
- Stadio 3 – Positività all'amiloide + evidenza di neurodegenerazione + sottile declino cognitivo: la somma di queste evidenze indurrebbe il soggetto nel confine dei criteri proposti per l'MCI. In questa fase di sottile decadimento cognitivo, sono risultate utili le misure sulla performance nella memoria episodica.

1.3.2 Alterazioni strutturali e funzionali. Attraverso gli strumenti di *neuroimaging* come la risonanza magnetica (MRI) è possibile individuare sottili alterazioni nel volume cerebrale fino a 10 anni prima dell'esordio di una demenza (Tondelli et al., 2012). Se il volume di alcune aree, quali l'ippocampo e l'amigdala, riflettono un decorso di declino cognitivo, la corteccia entorinale, invece, sembra essere utile come marker predittivo dell'insorgenza dei sintomi da MCI fino a AD fino a 8-10 anni prima (Schultz et al., 2015; Younes et al., 2014). Una significativa riduzione del volume entorinale è stata individuata nei soggetti che presentano SCD, così come un assottigliamento maggiore nella corteccia del cingolo posteriore, lobulo

parietale inferiore, giro fusiforme e amigdala (Meiberth et al., 2015; Schultz et al., 2015). I pazienti con SCD, inoltre, rispetto ai controlli, mostrano il pool parieto-temporale (la cui degenerazione è tipica nella demenza di AD) ben più sottile, predicendo così una traiettoria verso MCI entro un anno, specialmente se l'analisi strutturale è affiancata a quella dei biomarcatori del CSF (Verfaillie et al., 2016). Un recente studio sul connettoma cerebrale (come riportato nella figura 3), ha analizzato le proprietà funzionali dei cluster corticali implicati nel *Default Mode Network* (DMN), indagati attraverso gli indici di *Small-World pattern* (SW), per predire la progressione del MCI (Miraglia et al., 2020). Il DMN è un pool di regioni che mantengono un'attivazione metabolica elevata mentre un soggetto è sveglio, ma non esegue alcun compito e comprende: cingolo posteriore e anteriore ventrale, precuneo, corteccia parietale inferiore, corteccia orbitofrontale e prefrontale mediale, corteccia temporale inferiore, nucleo accumbens e mesencefalo (Greicius et al., 2003). Uno degli approcci maggiormente usati per l'estrazione delle caratteristiche di connettività funzionale è l'indice di SW, ovvero un modello topologico di organizzazione cerebrale (cablaggio composto da nodi e reticoli), nel quale l'architettura si districa prevalentemente tra connessioni locali ordinate e poche connessioni a lunga distanza casuali; si tratta di un modello matematico che ipotizza una rete intermedia tra un pattern ordinato e non, che si è dimostrato essere applicabile con successo all'analisi dell'elettroencefalogramma (EEG) e magnetoencefalografia (MEG) a più canali (Ferri et al., 2008)

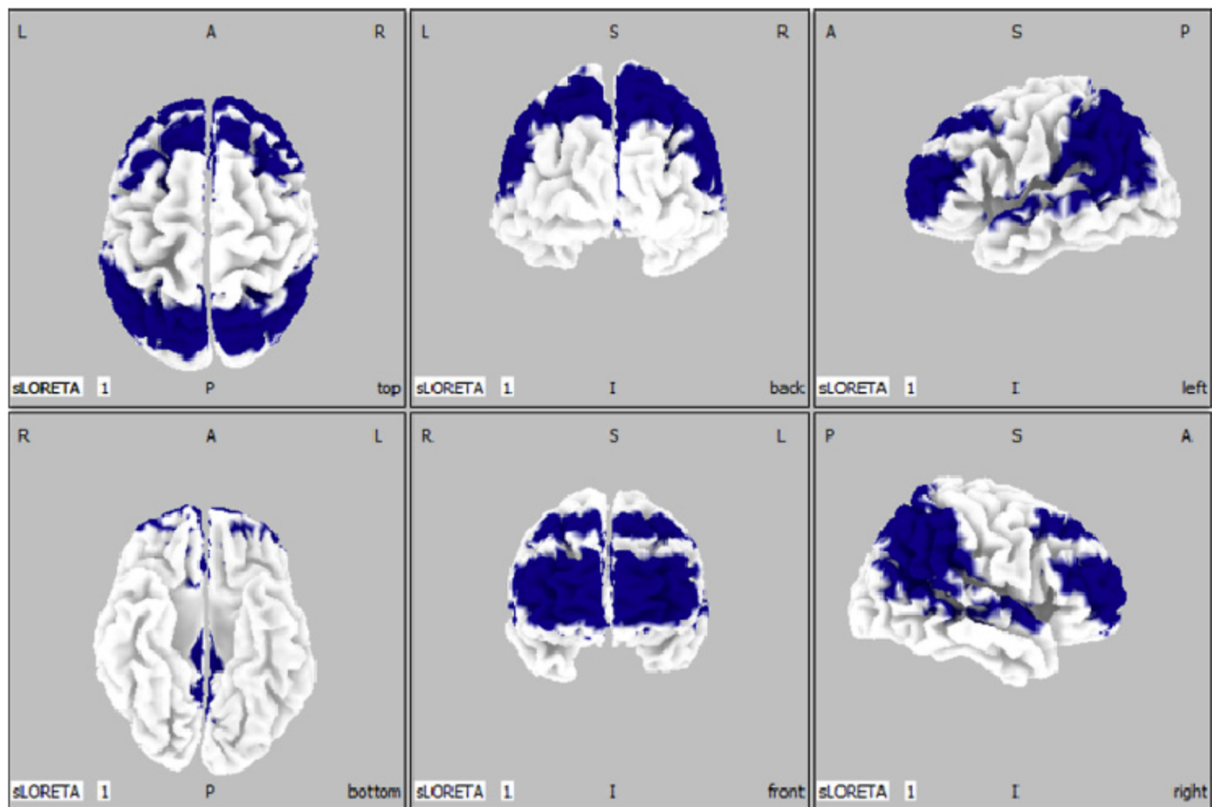


Figura 3: in immagine si possono vedere sei differenti prospettive della corteccia cerebrale, dove in blu sono rappresentate le aree che contribuiscono al *Default Mode Network*, nel quale è stato indagato l'indice di SW per l'analisi della connettività funzionale. In dettaglio si vedono: corteccia cingolata posteriore, anteriore e mediana (*bottom*); corteccia prefrontale dorsolaterale (*top, front*); lobo parietale inferiore (*right, left*); giro sovramarginale e angolare (*right, left*), precuneo (*back, bottom*; Miraglia et al., 2020).

Lo studio riportato, ha preso in analisi pazienti MCI multi-dominio (amnesici e linguistici / amnesici e disesecutivi), divisi a loro volta in MCI stabile (sMCI) e MCI convertibile (cMCI, verso la demenza) e ne ha tracciato l'EEG al fine di caratterizzare l'indice SW all'interno delle aree del DMN nei soggetti in cui il declino cognitivo tendeva a peggiorare, trattandosi di un network che mostra una riduzione della connettività nelle fasi precliniche della demenza (Song et al., 2014). I primi risultati individuati hanno mostrato un decremento significativo dell'indice di SW (minore connettività funzionale) durante la registrazione della banda gamma (30-45 Hz) nei soggetti con un declino cognitivo non stabilizzato, rispetto agli MCI stabili. Tale frequenza

è coinvolta nei processi di memoria episodica e attenzione; infatti, potrebbe essere considerato come un marcatore precoce prima che emergano eventuali sintomi. Andando in dettaglio a vedere i cMCI con compromissione linguistica essi hanno mostrato una significativa diminuzione di SW nella banda delta (2-4 Hz), mentre i soggetti con compromissione esecutiva hanno presentato una riduzione dell'indice SW non solo nella banda delta, ma anche gamma e un aumento sopra soglia nella banda alfa 1 (8-10.5 Hz). Le alterazioni in queste frequenze sono in linea con le ipotesi relative alla relazione tra alterazione del dominio esecutivo e rischio maggiore, rispetto al dominio linguistico, di sviluppare meccanismi neurodegenerativi. Comunque, per entrambi i domini, restano evidenti le alterazioni nella configurazione funzionale nelle frequenze gamma. In conclusione, sembrano rilevanti i risultati ottenuti con la banda alfa 1 nel dominio esecutivo, il cui indice SW mostra valori elevati, indicando un'architettura di rete più casuale, come descritto nel processo neurodegenerativo (Vecchio et al., 2014; Vecchio et al., 2016). Infatti, la banda alfa è coinvolta nei processi di invecchiamento e nelle prestazioni di memoria, la quale correla positivamente con la velocità di elaborazione (Klimesch, 1999), per questo gli autori sostengono che la funzione esecutiva potrebbe essere collegata al rallentamento esecutivo negli MCI precoci. Al contrario, la riduzione dell'indice SW nella banda delta riflette una maggiore regolarità dell'architettura, la quale perderebbe efficienza comunicativa attraverso una disconnessione globale, evidenziando un possibile deficit linguistico ed esecutivo alla base, precedendo la manifestazione neuropsicologica di un declino cognitivo già in atto (Miraglia et al., 2020).

Prevedere il declino cognitivo: carico allostatico

2.1 Il carico allostatico

Con il termine “allostasi” ci si riferisce al processo per cui un organismo mantiene la propria stabilità fisiologica, cambiando i parametri del suo ambiente interno, adattandoli adeguatamente alle richieste esterne (Sterling & Eyer, 1988). Tale costrutto venne sviluppato per la prima volta per comprendere e riconoscere la base fisiologica dei vari pattern di morbilità e mortalità che non risultavano direttamente spiegabili, come lo stile di vita o lo status socioeconomico. La risposta fisiologica allo stress dell’individuo a uno stimolo nel breve periodo è adattiva, ma se risulta cronica le conseguenti disregolazioni fisiologiche possono mutare in catalizzatori di un invecchiamento accelerato e malattie legate all’età. Le differenze individuali nelle reazioni del corpo ai fattori di stress ambientale e, a come il nostro cervello, di conseguenza reagisce, sono tuttavia i fattori determinanti della vulnerabilità o della resilienza contro le malattie legate allo stress (Lupien et al., 2009; McEwen, 1998b). La salute e l’invecchiamento di successo possono quindi essere concettualizzati come la capacità di adattarsi e rispondere efficacemente alle sfide dinamiche che la vita comporta. A incarnare questa nozione è il modello del carico allostatico – *allostatic load* (AL), proposto da McEwen e Stellar per definire l’impatto di una “usura” cumulativa sull’organismo, che potrebbe indurre, negli individui predisposti, ad un deterioramento cognitivo e fisico (McEwen & Stellar, 1993). Il costrutto di AL valuta le disregolazioni fisiologiche che si verificano quando il normale funzionamento omeostatico viene alterato verso intervalli anormali, attraverso la prolungata attivazione dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e del sistema nervoso autonomo (SNA), dove i successivi disadattamenti che questo sforzo esercita sui vari sistemi interdipendenti, i

quali tenderanno a sovracompensare e infine collassare, rendendo l'organismo maggiormente suscettibile a conseguenze fisiopatologiche come aumento di citochine pro-infiammatorie e ipertensione (McEwen, 1998b).

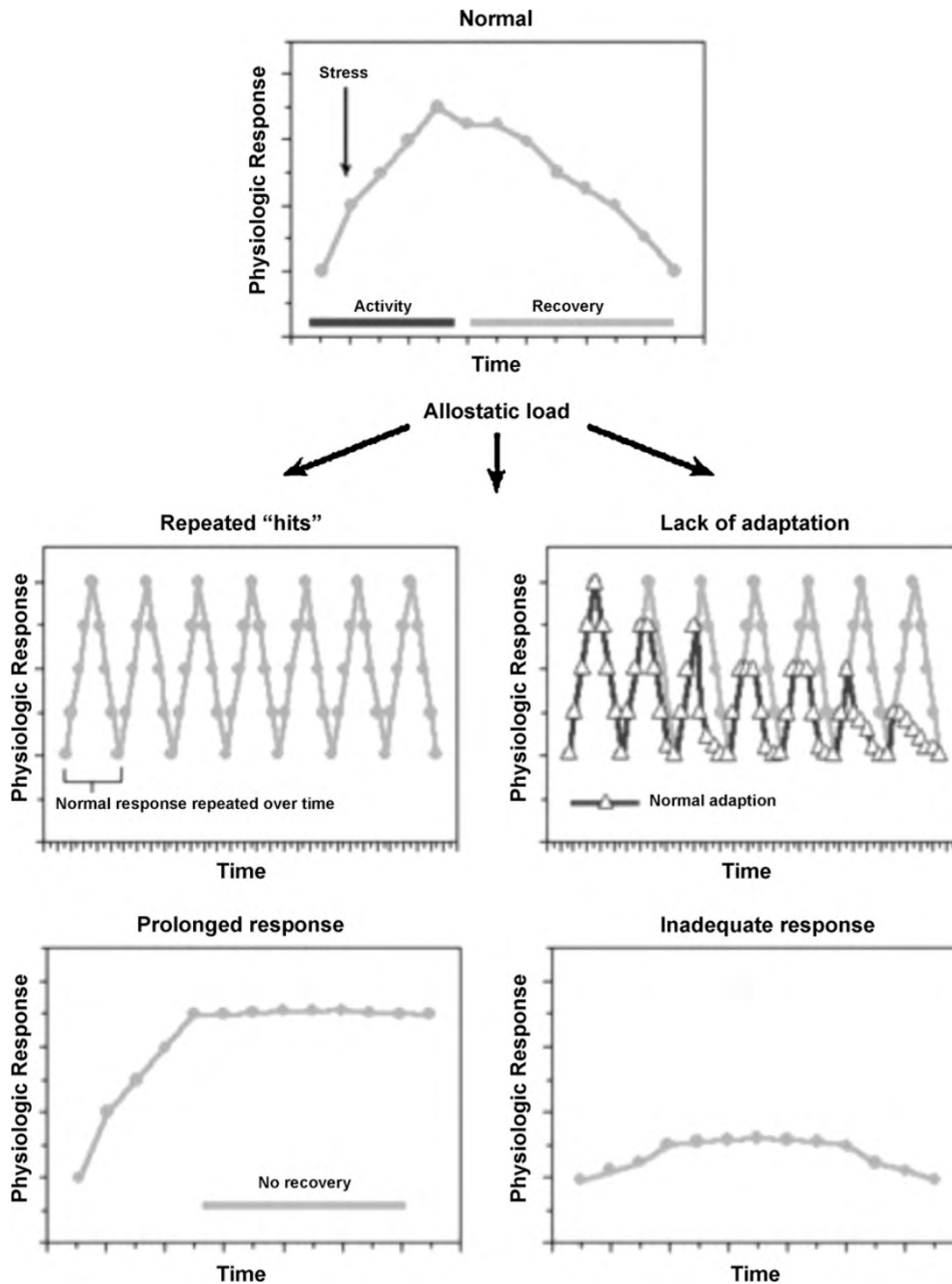


Figura 4: le condizioni allostatiche proposte nel modello originale, si vede in prima analisi la risposta fisiologica adattativa decadere col tempo dopo il picco. Invece, in una situazione non adattativa, vediamo: l'azione di molteplici stressors nel tempo, la totale mancanza di adattamento, la risposta prolungata mantenuta dopo il picco e infine, la condizione di ipoattivazione (McEwen, 1998b).

Ci sono quattro profili possibili, come riportato nella figura 4, che illustrano come il carico allostatico possa deviare una risposta di normale adattamento fisiologico:

- L'azione sequenziale di molteplici stressors, i quali causano continui picchi dei mediatori per periodi prolungati;
- La mancanza di adattamento, questo induce l'organismo ad una continua esposizione a mediatori quali cortisolo, mancando del fisiologico processo di abitudine che indurrebbe l'organismo ad attenuare la risposta;
- La risposta prolungata in maniera abnorme, ovvero mantenere un'attivazione continuativa nel tempo, non riuscendo a ridurre l'attivazione fisiologica dopo il picco;
- Lo stato ipoattivo, ovvero una inadeguata secrezione ormonale in vista dell'evento stressante.

L'ippocampo, l'amigdala e la corteccia prefrontale agiscono come regolatori della risposta allo stress, mentre l'asse HPA, i sistemi cardiovascolare, metabolico e immunitario sono gli effettori della risposta (Sindi et al., 2017).

I cambiamenti cerebrali associati allo stress cronico, come il rimodellamento dendritico, riduzione della neurogenesi e atrofia/ipertrofia strutturale, diminuiscono, inoltre, la capacità dell'organismo di elaborare cognitivamente una risposta agli stressors (Juster et al., 2010).

2.1.1 Indici di carico allostatico (AL). La prima operazionalizzazione del concetto di allostasi venne eseguita nel “*Mac Arthur Studies of Successful Aging*” (Seeman et al., 1997), dove vennero individuati 10 biomarkers: cortisolo urinario a 12 ore, epinefrina, norepinefrina, siero deidroepiandrosterone-solfato (DHEA-S), colesterolo totale, lipoproteine ad alta e bassa

intensità (HDL e LDL), emoglobina glicosilata, pressione sanguigna e rapporto vita-fianchi (*Waist to Hip Ratio* - WHR).

Successivamente venne condotta una review della letteratura da parte del gruppo di Juster e collaboratori (Juster et al., 2010), i quali analizzando 58 studi sull'argomento, stilano una classifica dei biomarcatori maggiormente citati nella letteratura, dividendoli per tipologia:

- Neuroendocrini: cortisolo, deidroepiandrosterone, epinefrina, norepinefrina, dopamina, aldosterone;
- Immunitari: interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale alfa, proteina-c reattiva, fattore di crescita insulino simile (IGF-1), fibrinogeno;
- Metabolici: lipoproteine ad alta e bassa intensità (HDL, LDL), trigliceridi, emoglobina glicosilata, insulina, livelli di glucosio, albumina, creatinina, omocisteina;
- Cardiovascolare e respiratori: pressione sanguigna sistolica/diastolica, picco nel flusso espiratorio, frequenza cardiaca;
- Antropometriche: rapporto vita-fianchi (WHR) e indice di massa corporea.

I marcatori neuroendocrini, fin dal modello iniziale (McEwen, 1998a; Seeman et al., 2001), vennero definiti successivamente come mediatori primari, la cui diretta influenza induce gli effetti primari a causa della loro correlazione con la funzione surrenalica, come lo stress ossidativo, risposta infiammatoria o neurotrofica. Gli altri biomarcatori sono definiti mediatori secondari, i cui effetti secondari sono da considerarsi come i processi integrati dei mediatori primari nei tessuti, come il rapporto vita-fianchi, la pressione sanguigna e l'emoglobina glicosilata; infine, i marcatori biologici di malattie derivanti da una condizione di AL sono definiti gli effetti terziari e possono includere varie malattie, tra cui il morbo di Alzheimer (von Känel et al., 2003)

Il modello AL propone che, misurando vari biomarcatori, si possono fare progressi nell'individuazione precoce di esiti terziari tra individui ad alto rischio (Juster et al., 2010).

2.1.2 Operazionalizzare gli indici di carico allostatico. Dopo aver definito una batteria di marcatori biologici, l'operazione più semplice per la previsione di possibili outcome consiste nell'individuare quali indici sono potenzialmente predittori di un rischio. Un modo consiste nel dividere i valori di ogni indice in percentili e assegnare un punteggio di 1 a chiunque rientri nel percentile ad alto rischio, ovvero oltre il 75°, mentre un punteggio di 0 se rientra nell'intervallo normale, quindi sommati successivamente in un indice di AL con range da 0 a 10, con eccezione per i marcatori positivi, come il DHEA-S e il colesterolo HDL, dove il 25° percentile indica un rischio più elevato (McEwen, 2015). In lavori successivi, gli stessi autori hanno individuato un "metafattore", ovvero aggregare sei sotto fattori che rappresentano aspetti dell'integrità fisiologica complessiva (asse HPA, metabolismo, infiammazione, variazione della frequenza cardiaca, pressione sanguigna), così da analizzare gli effetti (cumulativi o simultanei) su una serie di sistemi multipli. La struttura del metafattore è risultata essere in grado di catturare l'84% della varianza di tutte le associazioni a coppie tra i sottosistemi biologici (Seeman et al., 2010).

Un altro metodo di analisi consiste nel partizionamento ricorsivo. Uno studio ha usato questa modalità (Gruenewald et al., 2006) per identificare una serie di percorsi, composti da una serie di biomarcatori differenti, considerati predittivi di un alto tasso di mortalità, lungo un periodo di 12 anni in una coorte di 1189 soggetti tra i 70 e i 79 anni. Tra i 13 biomarcatori utilizzati, la maggior parte è entrato in uno o più dei percorsi considerati ad alto rischio, con la differenza che nei maschi sono apparsi con maggiore frequenza le combinazioni con marcatori neuroendocrini e immunitari, mentre nei percorsi femminili la pressione sanguigna sistolica è apparsa con maggiore frequenza nelle varie combinazioni.

2.2 L'azione dei mediatori primari sul declino cognitivo

Fin dalla prima convalida preliminare, basata sullo studio di MacArthur (Seeman et al., 1997), il quale monitorò longitudinalmente una coorte di 1179 anziani con età compresa tra i 70-79 anni nel corso di 7 anni, si vide che un indice di carico allostatico più elevato era correlato con un declino cognitivo maggiore, valutato in compiti di: linguaggio, astrazione, riconoscimento spaziale, task di nominazione e richiamo differito di storie; così come prestazioni fisiche più deboli (equilibrio, andatura e abilità manuale). Tali dati erano indipendenti dallo stato di salute di base e dalle caratteristiche socio anagrafiche. L'esito terziario in questo caso, non era spiegabile da nessun marcatore preso singolarmente, ma solo da un'analisi composta dell'azione sinergica di più d'uno. Tale studio, scomponendo ulteriormente i marcatori nelle loro tipologie, notò come il *pool* metabolico era in grado di prevedere ampiamente la scarsa performance cognitiva. I marcatori metabolici e neuroendocrini, invece, sono maggiormente in grado di prevedere il rischio di mortalità e marginalmente il declino fisico (Juster et al., 2010). L'azione prolungata dei mediatori primari inducono le strutture, quali ippocampo e corteccia prefrontale, a subire modificazioni funzionali e strutturali, ciò costituisce una condizione di rischio per la compromissione cognitiva, fino alla demenza. L'ipotesi che una condizione di carico allostatico prolungata possa essere un fattore di rischio, si basa sulla possibile sovrapposizione tra alcuni mediatori primari (cortisolo e glucosio, DHEAS-S, citochine proinfiammatorie) individuati sugli studi di AL e i meccanismi che innescano una situazione limite di MCI, fino alla demenza (Matos & Souza-Talarico, 2019):

- Un aumento del cortisolo e del glucosio che inducono una condizione iperglicemica e insulino resistente, i cui effetti si traducono come: danno cellulare, neuroinfiammazione e stress ossidativo, iperfosforilazione della proteina Tau, decremento neuroplastico, atrofia ippocampale e perdita di memoria (Popp et al., 2015; Souza-Talarico et al.,

2010). Gli individui MCI e con demenza di Alzheimer mostrano una relazione con l'effetto prolungato dei medesimi mediatori primari, che si traduce a loro volta con una modifica dell'asse HPA e quindi nella concentrazione del cortisolo. Il diabete di tipo 2, inoltre, ha associazione con un maggior rischio di sviluppare una demenza di Alzheimer (Ahtiluoto et al., 2010);

- Una diminuzione di deidroepiandrosterone (DHEAS-S), associato con disfunzioni immunologiche, i cui effetti si traducono come: minore protezione contro le formazioni di beta-amiloide, minori difese antiossidanti, declino della memoria. Pure in questo caso, una riduzione del DHEA-S è presente nei pazienti AD e negli MCI maggiormente compromessi;
- Un aumento delle citochine proinfiammatorie, che inducono un aumento dell'interleuchina 1 (IL-1) e interleuchina 6 (IL-6), i cui effetti si traducono come: modifiche nelle proteine precursori dell'amiloide, incremento di beta-amiloide, demielinizzazione, neurodegenerazione e disregolazione sinaptica. IL-6 è presente anch'essa in aumento nei pazienti AD (Fogal & Hewett, 2008; Lai et al., 2017).

2.2.1 Glucocorticoidi. I glucocorticoidi sono una classe di ormoni steroidei prodotti nel surrene, fondamentali nella regolazione del glucosio. Questi ormoni sono in grado di aumentare la produzione del glucosio attraverso specifici amminoacidi e diminuirne il suo utilizzo periferico. Tra i mediatori primari presi in analisi tra gli indici di carico allostatico, esso gioca un ruolo primario. La relazione tra la concentrazione di cortisolo e una diminuzione delle performance cognitive, è stata rilevata in numerosi studi in pazienti sia con MCI che AD (Souza-Talarico et al., 2010). Inoltre, è stato evidenziato come anziani sani sottoposti in età lavorativa ad intenso stress, avessero minori prestazioni sui task di memoria (Andel et al., 2011; Andel et al., 2015). Sempre in relazione al lavoro, i professionisti con un carico allostatico

prolungato, a 40 anni, corrono un maggiore rischio di sviluppare MCI e AD dopo 20 anni (Sindi et al., 2017). Uno studio longitudinale della durata di sei anni ha mostrato come anziani avessero peggiori prestazioni di memoria dichiarativa e un volume ippocampale minore, rispetto al gruppo di controllo con concentrazioni di cortisolo inferiori (Lupien et al., 2009), così come diversi studi hanno mostrato come tali concentrazioni siano più elevate nei pazienti MCI (nel quale la conversione in AD è correlata ad un aumento dello stesso), rispetto agli anziani cognitivamente sani (Csernansky et al., 2006; Souza-Talarico et al., 2010). Nel complesso, la relazione tra cortisolo più alto e ridotte performance cognitive in soggetti che si pongono nel continuum tra MCI e AD, suggerisce come esso non solo contribuisce all'insorgenza della malattia, ma risulta essere coinvolto nei meccanismi fisiologici alla sua base (Csernansky et al., 2006; Popp et al., 2015).

Sono stati effettuati, inoltre, studi sul modello animale, dimostrando come alte concentrazioni di glucocorticoidi (paragonabili a quelle osservate in situazioni di AL) sono associate ad un aumento della formazione di peptidi A β a causa di maggiori concentrazioni dell'enzima β -secretasi, ad un aumento della fosforilazione della proteina Tau nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale e infine, alla formazione di grovigli neurofibrillari. Vennero osservate anche prestazioni peggiori nei compiti di apprendimento e memoria (Green et al., 2006; Kulstad et al., 2005). Bloccando i recettori con un antagonista dei glucocorticoidi (mifepristone), si vede, inoltre, la riduzione dell'iperfosforilazione della proteina Tau e l'accumulo di peptidi, rafforzando ulteriormente l'ipotesi di una relazione causale tra glucocorticoidi e neuropatologia sottesa al declino cognitivo (Green et al., 2006).

2.2.2 Deidroepiandrosterone. Un altro mediatore primario, centrale in una possibile individuazione di fattori precoci sottostanti ad un declino cognitivo, è il deidroepiandrosterone (DHEA), presente anche sotto forma di solfato (DHEA-S). Esso è un androgeno prodotto dalle

ghiandole surrenali e agisce come antagonista verso gli effetti negativi dati dall'aumento del cortisolo: migliora il metabolismo lipidico, riduce il danno cerebrale da stress ossidativo e sopprime le citochine infiammatorie (Aldred & Mecocci, 2010). È noto, inoltre, che il DHEA protegga le cellule dell'ippocampo dalla tossicità provocata dall'accumulo di beta amiloide (Cardounel et al., 1999). Uno studio ha mostrato come i pazienti AD, fin dallo stadio precoce, mostravano livelli plasmatici di DHEA-S e DHEA, inferiori rispetto al gruppo di controllo (Aldred & Mecocci, 2010; Cho et al., 2006) e considerando il suo ruolo come antiossidante, potrebbe contribuire ad un declino cognitivo di natura vascolare (Aldred & Mecocci, 2010). Livelli circolanti maggiori di DHEA sono stati associati, al contrario, ad una migliore concentrazione, performance di memoria in adulti e anziani, così come una migliore funzione esecutiva (Davis et al., 2008).

2.2.3 Citochine pro-infiammatorie. Le citochine sono dei mediatori che esercitano varie funzioni, prevalentemente di tipo regolatorio su diverse tipologie di processi fisiologici come il controllo del sistema immunitario, l'emopoiesi e la risposta infiammatoria. Nella risposta infiammatoria sono coinvolte citochine con attività prevalentemente di tipo pro-infiammatorio, come l'interleuchina 1 (IL-1) e l'interleuchina 6 (IL-6). Nella composizione degli indici di carico allostatico, questi rientrano a loro volta nell'elenco dei mediatori primari. Alcuni autori sostengono la centralità delle citochine nell'eziologia del declino cognitivo, dai primi stadi, fino alla demenza (nello specifico, Alzheimer), poiché IL-6 e IL-1 sono associate ad un metabolismo alterato della proteina precursore (APP) dell' Amiloide- β (Cojocar et al., 2011). Uno studio ha dimostrato come in una situazione di declino cognitivo lieve che sfocerà in AD, le placche amiloidi sono localizzate in corrispondenza delle citochine proinfiammatorie (Eikelenboom et al., 2006). IL-1 e IL-6 sono associate, inoltre, al danno neuronale, alla neurodegenerazione, demielinizzazione e l'aumento di Amiloide β (Fogal & Hewett, 2008). Confrontando con la

popolazione sana i livelli di IL-6, si può vedere come quest'ultimo sia maggiore nel campione di pazienti compromessi, rispetto agli anziani sani e, inoltre, inversamente correlati con i punteggi del *Mini Mental State Examination* (Lai et al., 2017).

La riduzione dei livelli delle citochine può essere utile nella prevenzione (o nella riduzione della sintomatologia) di eventuali effetti terziari, come descritto nel modello del carico allostatico (Juster et al., 2010).

2.3 L'azione dei mediatori secondari sul declino cognitivo

L'azione integrata dei mediatori primari sui tessuti induce una serie di modificazioni individuabili attraverso ulteriori biomarcatori, definiti secondari. Gli effetti secondari che ne derivano, a loro volta, possono essere predittivi di una fragilità cognitiva in atto; quindi, è di particolare interesse predirne l'influenza sull'organismo (Juster et al., 2010).

2.3.1 Lipoproteine ad alta densità. Uno dei principali biomarcatori di AL, mediatore secondario i cui effetti di un'esposizione prolungata producono effetti secondari sull'organismo è la concentrazione alterata di lipoproteine ad alta densità (HDL), macromolecola fondamentale per il trasporto del colesterolo in eccesso dalla periferia al fegato per la loro secrezione. Concentrazioni maggiori nel sangue di HDL configurano un rischio ridotto di infarto e, secondo alcuni studi, correla positivamente con le performance cognitive (Atzmon et al., 2002; Hottman et al., 2014). Tale associazione è principalmente dovuta al ruolo dell'HDL nella regolazione del metabolismo e del deposito della proteina β – amiloide e alle sue proprietà antinfiammatorie (Hottman et al., 2014). Uno studio condotto su adulti di mezza età (55-61 anni) ha identificato un'associazione tra basse concentrazioni di HDL (classificate come < 40 mg/dL) e un progressivo declino della memoria nel corso di cinque anni, indipendentemente da altri fattori presi in considerazione in grado di alterare le prestazioni cognitive. Al contrario, gli individui

con concentrazioni maggiori mostravano performance migliori nei tasks di memoria e in genere una compromissione cognitiva minore (Singh-Manoux et al., 2008). Nello specifico, uno studio ha preso in analisi la bassa concentrazione delle Apolipoproteine, le principali componenti proteiche di HDL, lungo due anni, nei pazienti MCI (Thambisetty et al., 2010). Lo studio ha analizzato un campione di 664 individui 70 e i 90 anni, diviso in 257 MCI e 407 normali: chi successivamente sarebbe evoluto in MCI, mostrava alla baseline livelli plasmatici di apolipoproteina A-1 (Apo A-1) minori. Inoltre, questa risultava essere il fattore di rischio più forte del declino cognitivo rispetto alle altre proteine prese in analisi. Si tratta di osservazioni in linea con altri studi in letteratura, che hanno mostrato una marcata diminuzione dei livelli plasmatici di Apo A-1 nei pazienti AD in relazione all'avanzamento dello stato di demenza, fino al decesso (Kawano et al., 1995; Liu et al., 2006). Inoltre, attraverso uno studio condotto su un modello murino transgenico, il quale sovraesprimeva la proteina precursore dell'amiloide e Apo A-1, ha mostrato come quest'ultima fosse un fattore protettivo verso i deficit legati alla memoria e orientamento legati all'età, nonostante la continua produzione di Amiloide β (Lewis et al., 2010). Di rilevante interesse, risulta inoltre, l'apolipoproteina J (Apo-J) che mostra come la sua concentrazione plasmatica si alza precocemente, prima che la sintomatologia di demenza diventi clinicamente evidente, mostrando un pattern opposto rispetto ad Apo A-1. In questo caso, i livelli di Apo-J erano correlati negativamente con le performance cognitive globali e con il volume della materia bianca durante il follow-up due anni dopo. Non sono stati individuati livelli anomali nel plasma di Apo-J durante il follow-up; tuttavia, in letteratura viene riportato che un alto livello di questa sia associato alla progressione clinica di AD (Thambisetty et al., 2010).

In conclusione, questo studio indica come i livelli di apolipoproteine siano disregolati nel plasma dei soggetti MCI, nelle fasi più precoci del declino cognitivo, in particolare prima che sia possibile effettuare una diagnosi clinica di AD. Le componenti di HDL, Apo A-1 e Apo-J,

si possono considerare come eventuali biomarcatori per la compromissione cognitiva, specialmente come indicatori precoci e in futuro potrebbero essere target di trattamento o misure sanitarie preventive (Thambisetty et al., 2010).

2.3.2 Indice di massa corporea. Un parametro antropometrico, utilizzato come marcatore biologico, è l'indice di massa corporea (BMI). Si tratta di un dato molto pratico in grado di consentire di quanto, eventualmente, il peso si discosta dalla norma e si calcola dividendo il proprio peso (Kg) per la statura al quadrato (m). L'obesità è una condizione secondaria, associata ad elevate risposte cardiovascolari e di cortisolo nelle condizioni di carico allostatico, le quali a lungo andare possono aumentare il rischio di AD (Profenno et al., 2010). Una revisione sistematica applicata da Beydoun e collaboratori (Beydoun et al., 2008), su studi ad ampi campioni, con almeno un follow-up di 5 anni, ha indagato un'associazione ad "U" statisticamente significativa, che emergerebbe tra le prestazioni cognitive e le due estremità del BMI. Infatti, tale relazione sembra esserci sia in una condizione di anoressia che di obesità, le quali sembrerebbero avere un ruolo indipendente nell'eziologia del declino cognitivo (fino alla demenza conclamata, che negli studi presi in analisi sono sia demenza di Alzheimer, sia demenza vascolare). Una metanalisi condotta successivamente (Anstey et al., 2011) ha confermato la precedente revisione sistematica notando il medesimo andamento tra i due estremi del BMI, analizzato questa volta in particolare nella mezza età e il rischio di sviluppare una demenza molti anni dopo, in tarda età. Inoltre, il BMI in sovrappeso, nella mezza età, sembra aumentare il rischio del 33% di demenza vascolare in tarda età. Le analisi condotte separatamente per sesso, hanno mostrato come per le donne il rischio di sviluppare un AD con un indice BMI di obesità sia 3,08 maggiore, mentre per gli uomini 2,45 volte maggiore (Anstey et al., 2011).

Considerando il BMI nel suo estremo di sovrappeso, le modifiche all'organismo causate dalla secrezione di sostanze come le adipochine (leptina e adiponectina), inducono un'alterazione dell'omeostasi dell'organismo, andando ad inficiare i processi relativi al metabolismo energetico e immune. Le adipochine, infatti, sono considerate come dei mediatori chiave nella comunicazione tra periferia e SNC in salute e malattia, dove una loro alterazione può portare una disfunzione cognitiva fino ad un declino vero e proprio verso AD (Forny-Germano et al., 2019).

Per quanto riguarda l'adiponectina: nell'obesità si mantiene su bassi livelli circolanti (Forny-Germano et al., 2019). Diversi studi indicano come una sua carenza nel segnale snc-periferia, sia sufficiente per indurre un fenotipo simile AD nel modello murino: topi knockout a cui è stato silenziato il gene responsabile della produzione di adiponectina, mostrano vari aspetti di AD, tra cui l'aumento dei livelli di amiloide- β e la loro deposizione, iperfosforilazione della proteina Tau, neuroinfiammazione e apoptosi neuronale; al contrario, l'attivazione dei segnali di adiponectina riduceva la sintomatologia simil-AD (Kim et al., 2017; Ng et al., 2016).

Per quanto riguarda la leptina: l'obesità induce una condizione di resistenza (Forny-Germano et al., 2019). I livelli di leptina sono associati a diversi meccanismi neuroprotettivi nei modelli AD, sopprimendo l'accumulo e la neurotossicità di amiloide- β nel modello murino (Bonda et al., 2014; Fewlass et al., 2004). L'effetto anti amiloidogenico induce l'inibizione della proteina precursore dell'amiloide (APP) attraverso la riduzione dell'enzima di scissione Beta-secretase1 (Fewlass et al., 2004; Perez-Gonzalez et al., 2014). Il trattamento con leptina sembra migliorare le prestazioni di memoria in diversi modelli murini (Greco et al., 2010), così come la sua somministrazione cronica porta a migliorare la genesi ippocampale e preservare dalla compromissione indotta da amiloide- β (Tong et al., 2015). Le numerose evidenze suggeriscono come potrebbero essere prese in considerazioni potenziali applicazioni preventive e non solo

terapeutiche, attraverso l'analisi dei livelli di leptina e adiponectina (Forny-Germano et al., 2019).

2.4 Alterazione strutturale

I regolatori della risposta di carico allostatico e più in generale allo stress, sono strutture quali ippocampo, amigdala e corteccia prefrontale. Invece, gli effettori della risposta sono sistemi come l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), il sistema cardiovascolare, immunitario e metabolico (Sindi et al., 2017). Un recente studio (Ebmeier, 2018) ha indagato la relazione tra l'indice di carico allostatico (AL) e predittori multifattoriali di rischio di ictus, attraverso la *Framingham Stroke Risk Score* (FSRS), ovvero una valutazione specifica per il genere che mette in relazione i fattori di rischio cardiovascolare con la probabilità di ictus entro 10 anni e di diabete, attraverso la sindrome metabolica (MeTS), ovvero un quadro sintomatologico che comprende diversi componenti quali pressione alta, obesità addominale, colesterolo e lipoproteine ad alta densità. Lo studio si è basato sull'analisi morfometrica basata sui voxel, ovvero il minor volume osservabile in uno spazio tridimensionale, della materia grigia e l'integrità della materia bianca, osservata con gli indici di anisotropia frazionaria. Per quanto riguarda i due predittori multifattoriali presi in analisi, essi sono fattori indipendenti dal carico allostatico e comprendono misure cardio-metaboliche (alcune condivise tra di loro). I risultati hanno mostrato come tutti e tre i fattori (AL, FSRS e MeTS), siano associati ad una minore densità della materia grigia e risultino tutti e tre correlati positivamente (al crescere di un indice, crescono gli altri, come riportato nella figura 5). Il rischio di ictus di Framingham è l'unico legato ad una ridotta anisotropia frazionaria, quindi una minore integrità della materia bianca e ad una globale atrofia del volume ippocampale (Allan et al., 2012; Debette et al., 2011). La sindrome metabolica, invece, viene associata ad un ridotto volume globale della materia grigia e del nucleo accumbens destro (Song et al., 2015). Per quanto riguarda AL, sembra avere

un'associazione unica con una ridotta densità della materia grigia nell'emisfero destro e nelle regioni corrispondenti alla corteccia insulare, la corteccia opercolare, il giro temporale superiore. Inoltre, sempre AL, risulta essere il migliore fattore per l'alterazione strutturale della corteccia (Ebmeier, 2018).

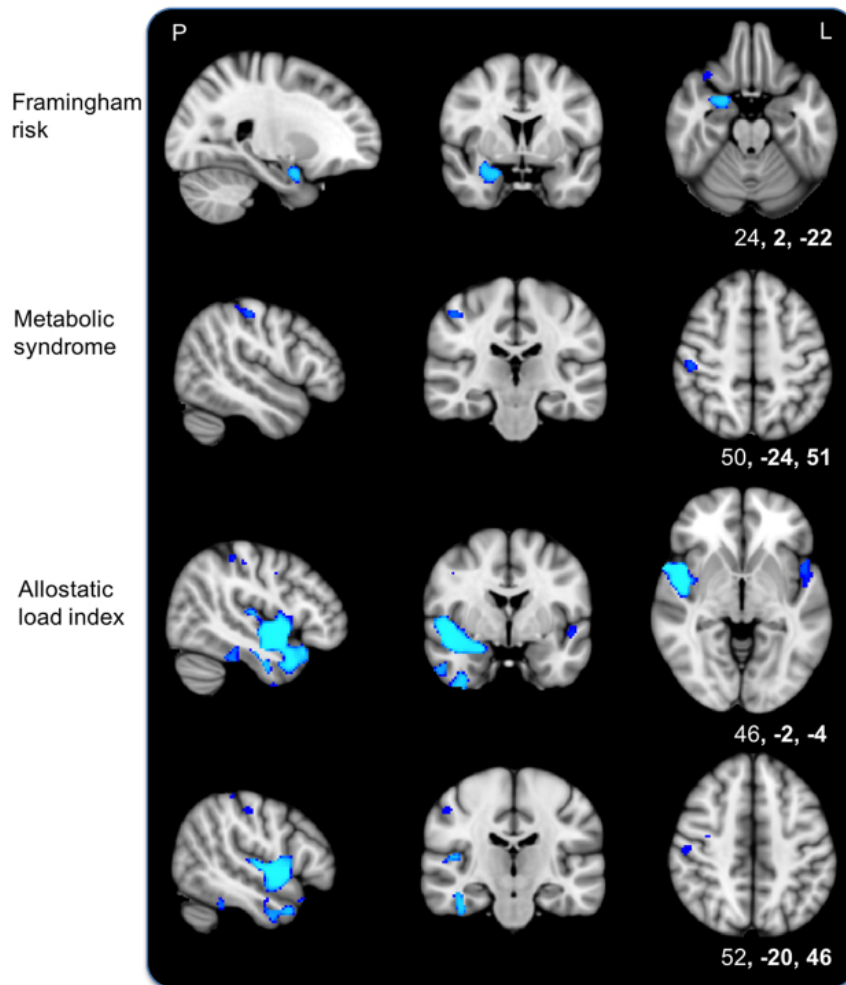


Figura 5: all'aumentare dei tre indici, l'analisi attraverso i voxel mostra una riduzione del volume corticale.

L'indice di carico allostatico mostra porzioni corticali maggiormente compromesse, zone in blu: corteccia insulare di sinistra, giro pre, post centrale, sovramarginale, opercolo centrale e frontale sinistro (Ebmeier, 2018).

Un altro studio ha mostrato come un gruppo di soggetti in sovrappeso, abbiano riduzioni di volume corticale specifico, in presenza di un indice AL più elevato (Ottino-González et al., 2018). I cambiamenti nella densità corticale sono stati individuati nel giro precentrale, la pars

opercularis e triangularis, il giro orbitale laterale, giro frontale medio e polo occipitale laterale di sinistra, visibili nella figura 6. Le aree prefrontali dorsolaterali e frontali sono deputate al controllo e alla supervisione dei comportamenti diretti verso un obiettivo, mentre aree, come il giro orbitofrontale, hanno mostrato un ruolo nell'integrazione sensoriale (Kumar et al., 2016)

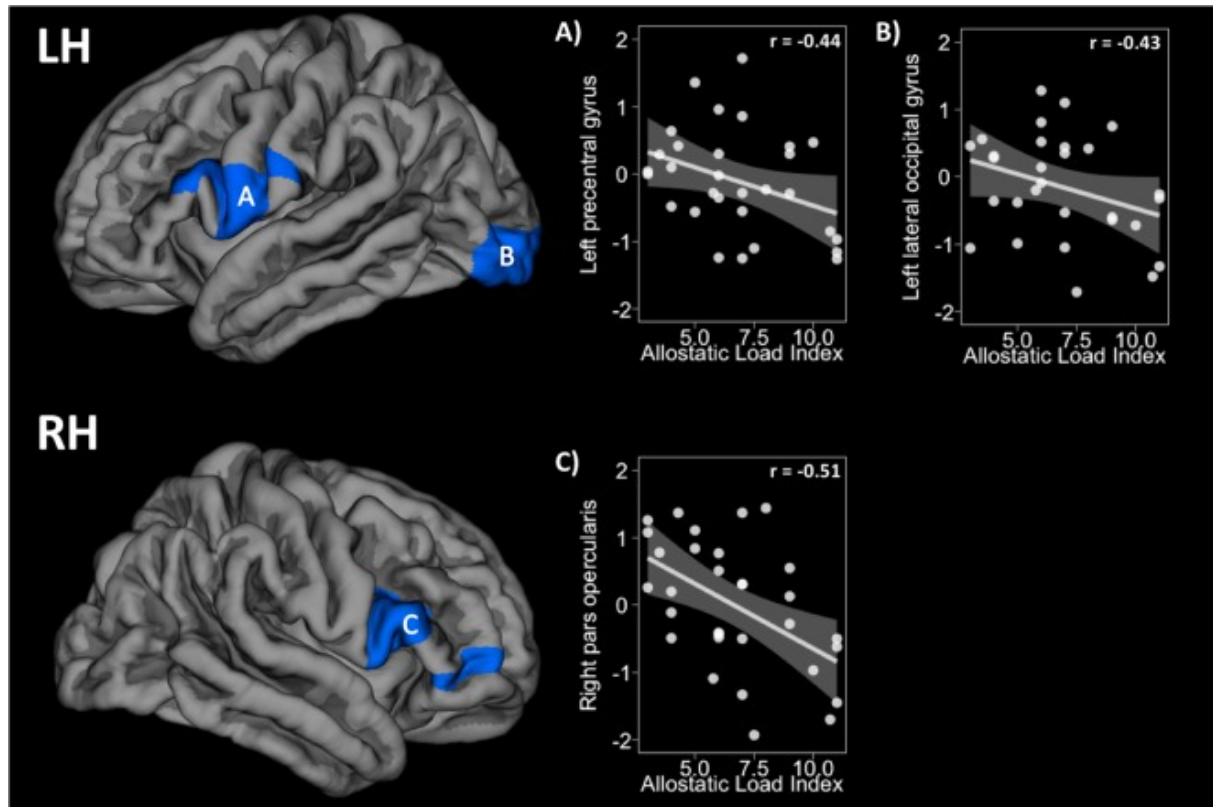


Figura 6: nell'immagine seguente, nella prima riga, si può notare la riduzione di densità corticale nell'emisfero sinistro, all'aumentare dell'indice di carico allostatico (AL), sia focalizzata nel giro precentrale sinistro (A) e il polo occipitale laterale sinistro (B). Nella seconda riga, si nota una riduzione del volume (C) della pars opercularis destra (Ottino-González et al., 2018).

Questi risultati vanno a confermare un precedente studio (Ottino-González et al., 2017), sempre dello stesso gruppo, che vede come all'aumentare degli indici di AL, aree corticali frontali e prefrontali bilateralmente mostrano un assottigliamento, anche se non in maniera lineare. In dettaglio, aree come il precuneo bilaterale, corteccia parietale inferiore e superiore, giro precentrale, sovramarginale, hanno forti connessioni con le aree prefrontali dorsolaterali,

formando il circuito frontoparietale, nel quale oltre al controllo inibitorio, la memoria di lavoro è una funzione esecutiva associata a questa rete, elemento cardine del declino cognitivo associato allo stress (Carmen, 2013). Alti livelli di AL potrebbero indurre una riduzione dendritica, fino alla neurodegenerazione attraverso lo stress ossidativo e risposte infiammatorie, che interessano la morfologia della materia grigia. Secondo il gruppo di Qiu e collaboratori, la non linearità tra assottigliamento delle aree prefrontali e frontali e l'aumento del carico allostatico, può essere causato da un primo inspessimento corticale, visto nelle prime fasi neurodegenerative a seguito di un'azione prolungata degli effetti di AL. Questo fenomeno può essere la diretta conseguenza di attività gliale promossa dalle citochine-pro infiammatorie al fine di preservare la neurodegenerazione, aumentando i fattori trofici. Se in seguito questa risposta non diminuisce, come nei soggetti con indici di AL elevati, porterebbe in secondo luogo ad esiti negativi come la degenerazione neuronale, la ritrazione dendritica e infine un minore spessore corticale (Qiu et al., 2014).

Memoria Prospettica

3.1 Cosa è la Memoria Prospettica

Con “Memoria Prospettica” (PM) si intendono tutti quei processi che sottendono la capacità nel ricordarsi di portare a termine un’azione precedentemente programmata, in un determinato momento nel futuro o in un giusto intervallo di tempo, mentre si è coinvolti in altri compiti (Brandimonte et al., 2014). Si tratta di una funzione strettamente legata all’indipendenza nel vivere quotidiano, per questo molte persone, le quali si trovano in una condizione di declino cognitivo ancora agli esordi, possono rilevare anomalie e preoccupanti difficoltà nel ricordarsi di svolgere azioni ritenute banali, solitamente eseguite (Brandimonte et al., 2014).

Tra i modelli maggiormente usati per la classificazione delle fasi cui si compone il modello PM, troviamo quello di Kliegel e collaboratori (Kliegel et al., 2008; Kliegel et al., 2002) i quali individuano cinque processi esecutivi - pianificazione, flessibilità cognitiva, problem solving, inibizione e fluenza - i quali vanno ad influenzare ognuna di queste 4 fasi:

- *Formazione dell’intenzione*: in questa fase viene codificata e fissata in memoria l’intenzione di eseguire un’azione in futuro;
- *Mantenimento dell’intenzione*: questa è la fase nella quale l’intenzione si mantiene in memoria fino al momento dell’esecuzione, nonostante i vari compiti interferenti che si susseguono nell’intervallo di tempo;
- *Intenzione*: in questa fase la persona richiama e programma l’esecuzione al momento opportuno;
- *Esecuzione dell’intenzione*: successiva alla programmazione, in questa fase avviene il completamento dei compiti previsti per il corretto svolgimento dell’intenzione.

Nella prima fase, la pianificazione è il processo con maggiore influenza, mentre gli altri quattro sono minimi; nel mantenimento dell'intenzione tutti i processi esecutivi non vengono coinvolti, mentre nelle ultime due fasi, inizio ed esecuzione, la flessibilità cognitiva è il predittore maggiormente evidente (Kliegel et al., 2002). Successivamente sono entrati a far parte del modello altri due stadi, rispettivamente la “*Valutazione del risultato*” il quale consiste nel confronto diretto del risultato ottenuto nell'esecuzione dell'intenzione, retrospettivamente, dove un eventuale mismatch porterebbe ad una ricodifica nella formazione dell'intenzione e “*Cancellazione dell'intenzione*” la quale descrive il controllo delle azioni portate a compimento o meno, dove un suo fallimento porterebbe il soggetto a riattivare l'intenzione e quindi effettuare nuovamente l'azione, oppure cancellarla ricordandosi di averla compiuta (Brandimonte et al., 2014)

Relativamente alla tipologia di compiti PM, è possibile effettuare una distinzione sulla base che l'intenzione venga eseguita in un momento specifico del futuro, ad esempio un orario preciso nel quale ricevere una visita, in questo caso si definisce *time-based*, mentre se un compito deve essere eseguito al verificarsi di un evento specifico (*cue*), in quel caso si tratta di un compito *event-based* (Einstein et al., 1995).

Infine, i sistemi sottesi alla PM e alla *Working Memory* (WM) non sono i medesimi, ma vengono reclutati in maniera asimmetrica: quando il carico cognitivo richiesto dal compito interferente tende ad aumentare, una specifica quantità di WM rimane disponibile per mantenere l'intenzione prospettica. Tale ipotesi viene confermata dalle indagini sul reclutamento di porzioni corticali come l'area prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e la parte anteriore della corteccia prefrontale (BA10, aPFC) come regioni centrali per mantenere attiva l'intenzione durante lo svolgimento di compiti cognitivamente impegnativi (Pino et al., 2013).

3.1.1 Performance in funzione dell'età. Sono numerosi gli psicologi dello sviluppo che si sono chiesti se con l'avanzare dell'età la PM tenda a peggiorare, poiché la capacità di reclutare processi auto intenzionali di esecuzione tende a declinare col tempo (Craik, 1986). Quello che si nota, generalmente, è come nel contesto di laboratorio effettivamente i partecipanti più giovani ottengano risultati migliori (Henry et al., 2004), tuttavia in contesti naturalistici (ad esempio chiamare lo sperimentatore due volte al giorno) i partecipanti anziani ottengono risultati analoghi, se non migliori in alcuni casi, dei soggetti più giovani. Questo apparente paradosso può essere dovuto ad una maggiore esperienza nella gestione del tempo, meno distrazioni, così come una migliore pianificazione, ma sembra che centrale sia la motivazione, che aumenterebbe ogni volta che l'intenzione sia rilevante per gli obiettivi personali (Peter & Kliegel, 2018). Uno studio ha provato a manipolare l'importanza nell'intenzione della PM, mostrando come le prestazioni nei soggetti più anziani tendevano a variare: nel contesto naturalistico, un compito classificato come medio-basso portava il gruppo di anziani ad avere performance migliori rispetto al gruppo più giovane, mentre per compiti di alta importanza le performance si allineavano. La manipolazione della motivazione in laboratorio, con un aumento dell'importanza del task (sia personale, sia da parte dello sperimentatore) ha mostrato un aumento di performance, ma non al livello dei soggetti più giovani, mentre offrire una ricompensa monetaria non ha modificato i risultati. Invece, fornire una motivazione socialmente utile aumentava le performance in laboratorio, ma non nel contesto naturalistico. Questo studio sembra suggerire, quindi, come la motivazione sia un fattore centrale nella corretta pianificazione ed esecuzione di tasks PM nella popolazione anziana senza deficit cognitivi (Peter & Kliegel, 2018).

Per spiegare i deficit riscontrati nel contesto di laboratorio, un filone di studio si è concentrato sui livelli di stress percepiti dalla popolazione anziana durante le prove, mostrando tuttavia come gli anziani non avessero livelli maggiori rispetto al gruppo di controllo in nessun

momento durante l'intero arco dell'esperimento (Ihle et al., 2014). Inoltre, i livelli basali di stress erano mediamente più bassi rispetto al gruppo di adulti. Gli autori suggeriscono, quindi, come lo stress non sia un elemento centrale nelle differenze di performance in laboratorio, ma di indagare il costo di esecuzione dei compiti cognitivi, in quanto il dispendio di risorse aumenta con l'età (Ennis et al., 2013), andando ad influenzare direttamente la volontà degli individui di portare a termine un'attività, non naturalistica, con un elevato dispendio di risorse cognitive (Ihle et al., 2014).

3.2 Correlati neuroanatomici

Il crescente interesse verso gli studi sulla memoria prospettica ha incoraggiato lo studio delle basi neurali che sottendono tale funzione. Utilizzando metodologie come la PET o la risonanza magnetica funzionale (fMRI) ed indagando la programmazione intenzionale *event-based*, è stato evidenziato come la corteccia prefrontale anteriore (area 10 BA; Burgess et al., 2011) sia funzionalmente attivata, in particolar modo quando i compiti richiesti erano di tipo non focale. Altre aree, come le regioni parietali, la porzione mediale del lobo temporale e la corteccia prefrontale dorsolaterale sembrano essere coinvolte anch'esse nei compiti non focali (Burgess et al., 2011; Corbetta & Shulman, 2002), come evidenziato nella figura 7. Per quanto riguarda l'ippocampo, oltre alla funzionalità centrale nella memoria episodica, spaziale e di riconoscimento, sembra essere coinvolta nella memoria prospettica nei task con cue focali (Kalpouzos et al., 2010), ad ogni modo le regioni dell'intero distretto del lobo medio temporale (MTL) sembrano essere differentemente legate alla PM. Uno studio ha analizzato il legame tra la struttura cerebrale e le prestazioni nei compiti PM nei task focali e non focali in un campione di anziani cognitivamente sani e moderatamente compromessi. I risultati hanno mostrato una forte integrità tra le regioni MTL e le performance ottenute nei task focali indipendentemente

dall'età e dallo stato di compromissione cognitiva; tale relazione non è stata trovata nei task non focali (Gordon et al., 2011)

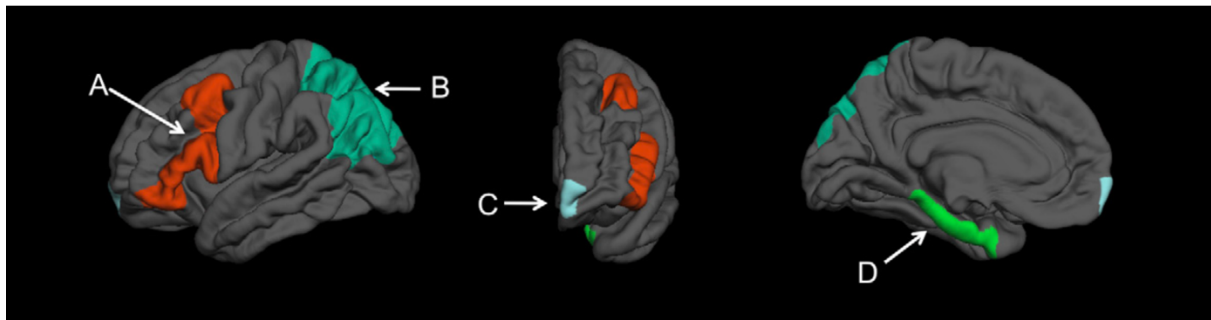


Figura 7: nella figura sopra si possono vedere quattro regioni di interesse (ROIs) analizzate solitamente negli studi sulla memoria prospettica (Burgess et al., 2011; McDaniel & Einstein, 2011) e sono (A) corteccia prefrontale ventrale dorso laterale; (B) corteccia parietale laterale; (C) corteccia prefrontale anteriore; (D) corteccia mediotemporale.

Scomponendo il complesso MTL in tre sotto regioni (ippocampo, paraippocampo e corteccia entorinale), ed analizzando sempre le performance nei cue focali, si evidenziano significative associazioni con le cortecce ippocampali (nella quale la relazione risulta essere più forte) e paraippocampali. Questi risultati vanno ulteriormente a confermare la teoria multiprocesso secondo cui l'ippocampo sottenda al recupero di un compito PM focale (McDaniel & Einstein, 2007) ed estendono ricerche ulteriori sulla correlazione tra volume del MTL con la memoria episodica e spaziale (Erickson et al., 2009; Head et al., 2008).

Un recente studio, proseguendo l'indagine sul coinvolgimento in dettaglio dell'ippocampo, ne ha studiato la variazione del volume in funzione delle prestazioni di memoria PM in un campione di 84 partecipanti divisi tra controlli, condizione di declino soggettivo (SCD) e MCI (Nurdal et al., 2020). I risultati acquisiti tramite MRI hanno rivelato la rete del lobo temporale (temporale medio e fusiforme), lobo frontale (frontale caudale medio e superiore) e lobo parietale (parietali inferiori, sovramarginali e istmo cingolato); all'interno dell'ippocampo, la regione CA1 è quella altamente correlata positivamente con le prestazioni di PM. Andando

ulteriormente a dividere la PM e osservandone esclusivamente la componente prospettica (identificazione del *cue*, figura 8), si nota come la correlazione positiva con lo spessore corticale includeva maggiormente aree del lobo frontale (superiore, caudale e mediale), lobo parietale (sovramarginale, precuneo), lobo temporale (inferiore, fusiformi e superiore) e occipitale (laterale); mentre nelle regioni ippocampali, erano strettamente correlate con il campo CA1 bilateralmente e la corteccia entorinale di destra.

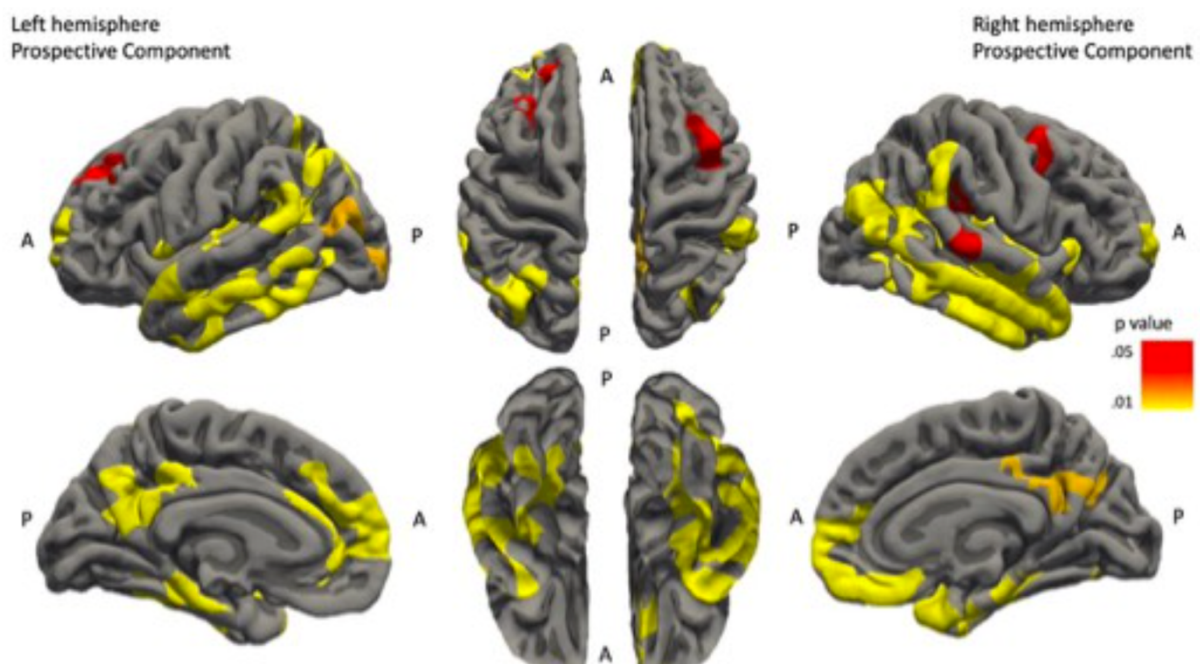


Figura 8: nell'immagine sono raffigurate le aree corticali, sopra descritte, nei due emisferi che mostrano una correlazione positiva con la componente prospettica della PM (Nurdal et al., 2020).

Per quanto riguarda la componente retrospettiva della memoria PM (quindi, il recupero dell'intenzione, figura 9), il network coinvolto sembra essere differente, mostrando una correlazione positiva maggiore verso l'emisfero di destra, includendo aree del lobo frontale (orbitofrontale mediale e frontali superiori), lobo parietale (parietale superiore e istmo cingolato) e lobo temporale (temporale superiore e paraippocampo); l'ippocampo in questo caso mostrava una correlazione negativa con il volume del campo CA3 e positivo del campo CA1. Il risultato inaspettato, ottenuto con il campo CA3, è spiegabile nell'ottica che essa,

essendo una struttura fondamentale per l'identificazione dei pattern (completamento di modelli e identificazione di oggetti), potrebbe essere relativamente meno influenzata dall'età rispetto ad altri campi dell'ippocampo. Se CA3 entra in gioco per confrontare e rinforzare la similarità tra oggetti ricordati ed eventi, potrebbe compromettere il ricordo di eventi distinti in tempi definiti, peggiorando infine le prestazioni di PM. Nell'emisfero di sinistra solo la regione fusiforme del lobo temporale mostra una correlazione positiva altrettanto significativa.

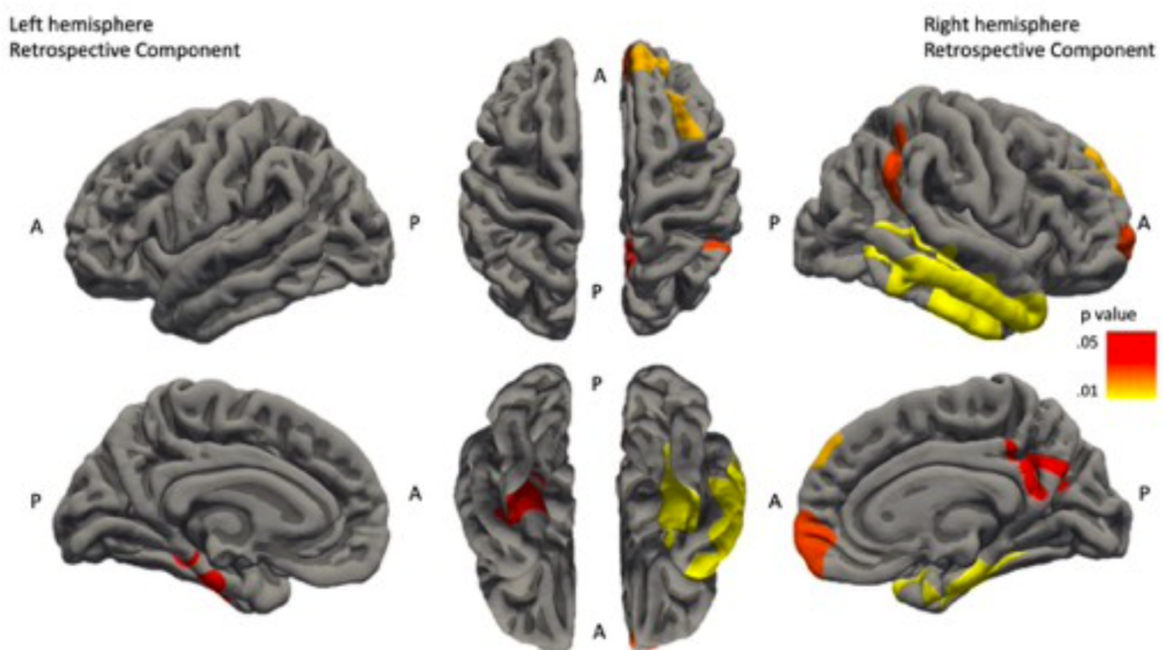


Figura 9: nell'immagine sono raffigurate le aree corticali nei due emisferi, sopra descritte, che presentano una correlazione positiva con la componente retrospettiva della PM (Nurdal et al., 2020).

In conclusione, i risultati ottenuti evidenziano come le due componenti di PM – prospettica e retrospettiva – siano parzialmente distinguibili, riflettendo una base neurale complessa nell'identificazione del *cue* e nel recupero dell'intenzione (Nurdal et al., 2020).

3.3 Deficit nella PM come indice di MCI

La relazione tra la compromissione della memoria prospettica e MCI è un argomento molto studiato in letteratura (van den Berg et al., 2012) evidenziando come questa sia particolarmente

utile se usata come marcatore cognitivo di demenza in evoluzione. Sono numerosi, infatti, i punti in cui il MCI va a colpire gli snodi cardini della PM, come nella fase di recupero dell'intenzione, processi quali l'allocazione dell'attenzione o la pianificazione e l'esecuzione (McDaniel & Einstein, 2011), così come a livello neuropatologico aMCI mostra una riduzione del volume corticale in aree come la corteccia entorinale e ippocampale, oppure le aree prefrontali (attenzione esecutiva) in entrambe aMCI e naMCI, tutti network fondamentale reclutati nella PM. Uno studio (Costa, Fadda, et al., 2015) ha analizzato come i compiti time-based siano utili nella discriminazione tra aMCI multi-dominio e soggetti sani, così come per la diagnosi differenziale tra aMCI a singolo-dominio, ipotizzando, alla luce dei risultati ottenuti, come sia coinvolta la mancata codifica/recupero dell'informazione ed il consolidamento.

Un altro approccio comunemente usato per esplorare come le performance nei compiti di PM siano modulate nei pazienti MCI è nelle attività di vita quotidiana, attraverso compiti abituali (regolari e di routine) e compiti episodici (irregolari nelle tempistiche); la differenza cardine nelle due prove riguarda l'intenzione: nel compito episodico la formazione e il recupero della stessa avviene prima dell'esecuzione, mentre in un compito abituale la formazione dell'intenzione non ha bisogno di manifestarsi ogni volta (Dismukes, 2008). Gli aMCI sembrano mostrare particolari difficoltà nell'esecuzione dei compiti abituali; infatti, in uno studio (Cavuoto et al., 2017) si evidenziano particolari compromissioni, rispetto ai controlli, nell'introduzione nella routine quotidiana della pressione di un semplice tasto in maniera continuativa per due settimane. Questo potrebbe indicare come negli aMCI la modifica delle routine stabilite sia più difficoltosa, così come sia necessario un supporto ulteriore per mantenerne di nuove nelle routine abitudinali. Queste difficoltà sarebbero evidenziabili sia nei compiti *event-based* (assumere dei medicinali dopo un pasto), sia *time-based* (uscire di casa ad un determinato orario). Uno studio ha ottenuto dei risultati interessanti indagando se nella malattia di Parkinson (PD), i deficit nella memoria prospettica, siano legati al MCI (Costa,

Peppe, et al., 2015). I risultati hanno mostrato una specifica associazione tra l'aver MCI e le scarse performance della PM (*event-based*), i cui punteggi erano più alti in entrambi i soggetti, sia in quelli senza patologie, che nei PD (non aventi MCI). Soffrire di PD non è direttamente collegato ad un deficit nella PM, ma è centrale la presenza di MCI in concomitanza. Inoltre, è emerso come le maggiori difficoltà dei soggetti PD con MCI, quando svolgevano le prove per quantificare la PM, fosse nella flessibilità cognitiva nel passare da un task all'altro, piuttosto che di attenzione generale. Questo può, almeno in parte, spiegare i problemi riscontrati nella PM negli MCI con PD; gli autori sostengono come le difficoltà in questo processo esecutivo siano alla base dei fallimenti nella PM (Costa, Peppe, et al., 2015). A sostegno di questa ipotesi, lo stesso gruppo ha condotto un precedente lavoro (Costa et al., 2014) nel quale effettuando una riabilitazione basata sul training delle capacità di shifting e osservando le variazioni in due tempi, hanno constatato un netto miglioramento delle performance nella PM. Un recente studio ha provato ad indagare la PM globale, provando a replicare un contesto reale, per la prima volta, attraverso la somministrazione del ETPM – *Ecological Test of Prospective Memory* –, ovvero un test computerizzato dove gli esaminati devono ricordarsi di eseguire azioni di vita quotidiana come fare commissioni in negozi specifici o determinati compiti in specifici orari, in un gruppo diviso tra anziani con MCI e sani (Lajeunesse et al., 2021). I risultati hanno mostrato una maggiore difficoltà negli MCI nell'individuare i cue nella componente prospettica nei compiti *time-based*, così come maggiori difficoltà nell'individuare i cue nella componente retrospettiva sia nei compiti *event-based*, che *time-based*. La maggiore compromissione rilevata nei compiti prospettici *time-based* riflette la sua maggiore richiesta in termini di risorse esecutive, tra cui il monitoraggio interno e la flessibilità cognitiva nel vigilare il tempo mentre si esegue un altro compito e slegarsi da esso al momento opportuno (Kliegel et al., 2002). Infatti, il target PM risulta essere meno saliente nei compiti basati sul tempo, ed essendo l'associazione tra il cue e l'azione basata su strategie interne (non essendoci nel test un'indicazione relativa al tempo

durante lo svolgimento del compito), è probabile che la componente esecutiva sia maggiormente reclutata, abilità che risulta compromessa nei MCI, come precedentemente rilevato da uno studio (Costa et al., 2010) nel quale i MCI “disesecutivi” mostravano maggiori difficoltà in questa tipologia di test, mentre gli aMCI mostravano difficoltà nella componente retrospettiva. Per quanto riguarda la componente retrospettiva, in entrambi i compiti è risultata compromessa, indicando una globale difficoltà nel recuperare l’azione associata – ciò che deve essere fatto - in un determinato momento; il problema non risiederebbe tanto nella codifica dell’intenzione (riprendendo la teoria degli stadi), la quale avverrebbe correttamente, ma nel recupero della traccia mnesica, la quale non sarebbe sufficientemente saliente da supportare il recupero dell’azione (Lajeunesse et al., 2021). Lo studio riportato, infine, fa una considerazione sull’impatto dei sintomi depressivi: è risaputo che le persone che soffrono di depressione hanno performance ridotte su test cognitivi (Bortolato et al., 2014), in particolare ridurrebbe la capacità di shifting (e quindi i processi esecutivi) tra i compiti negli aMCI (Zahodne & Tremont, 2013). I partecipanti nello studio che hanno fallito nei compiti *time-based*, hanno mostrato maggiori sintomi depressivi e, di conseguenza, maggiori deficit esecutivi, rispetto agli MCI che sono riusciti a portare a termine il compito. Sembra quindi di particolare importanza valutare e trattare i sintomi depressivi, durante una preliminare valutazione di sospetto MCI. Questa breve rassegna di studi mostra come nel declino cognitivo, il quale inevitabilmente va a comprendere un ampio spettro di possibili marcatori per una sua individuazione e “oggettivazione”, vede nella memoria prospettica un solido contributo, affrontato da più prospettive nel campo d’indagine del MCI, risultando spesso centrale.

3.3.1 Cue focale e Cue non focale. All’interno del costrutto della PM, vari processi entrano in gioco, oltre a quelli più espliciti della memoria episodica, durante la fase di ritenzione. Secondo la teoria multiprocesso (Einstein et al., 2005; McDaniel & Einstein, 2000)

la fase di recupero avverrebbe attraverso processi automatici o strategici: questi ultimi emergerebbero nel momento in cui l'individuo abbia necessità di esplorare, ad esempio l'ambiente, alla ricerca di indizi riconducibili all'intenzione (e richiederebbe l'attenzione controllata per mantenere attiva la scansione); invece, i processi automatici richiedono meno, o nessuna, attenzione controllata, in quanto gli spunti salienti di natura ambientale permetterebbero l'attivazione dell'azione prevista. Sempre secondo la teoria multiprocesso, i compiti della PM possono quindi essere distinti in focali e non focali, per modulare le condizioni che farebbero emergere l'attenzione controllata. Un *task* focale consiste nella sovrapposizione tra la codifica dell'intenzione e il compito in corso, ad esempio premere un tasto in risposta ad una specifica parola target, mentre un *task* non focale sarebbe quello di premere il tasto in risposta ad una determinata categoria riconducibile. Le due tipologie di compiti dovrebbero differire nei processi su cui si basano, poiché i task non focali si presume richiedano un'attenzione controllata maggiore rispetto ai focali (i quali si baserebbero più su processi automatici), misurando, parzialmente, due aspetti distinti della PM (Costa et al., 2014; van den Berg et al., 2012).

Uno studio ha voluto indagare la relazione tra questi due compiti (Zuber et al., 2016), considerando individualmente l'attenzione controllata nelle sue tre componenti principali: l'aggiornamento (*updating*), ovvero tutti quei processi richiesti per mantenere e modulare le informazioni elaborate, così da monitorare la loro rilevanza e, in caso, sostituirle con informazioni più recenti; l'inibizione (*inhibition*), ovvero quei processi relativi per mantenere il focus su una parte delle informazioni disponibili, sopprimendo quelle porzioni ritenute irrilevanti o dannose per il compito in corso; lo spostamento (*shifting*), infine, si riferisce a quei processi necessari per disimpegnare da una strategia cognitiva o da un compito in corso, per potersi poi riallacciare ad uno collegato con l'intenzione della PM. I risultati delle analisi hanno mostrato come essi siano costrutti distinti, ma correlati tra loro, andando a confermare quegli

studi che implicitamente distinguevano le due tipologie, ad esempio come le prestazioni nei compiti focali fosse migliore tra gli adulti più anziani, ma non in quelli più giovani (Rendell et al., 2007; Vogels et al., 2002). Monitorando l'attenzione controllata, l'inibizione è risultata significativamente correlata con le prestazioni dei test focali, ma non in quelle non focali: questo risultato è analizzabile alla luce del maggior assorbimento da parte dei partecipanti verso il compito in corso, poiché tenuti a monitorare costantemente eventuali cue per la codifica e quindi recuperare spontaneamente l'intenzione. Quindi, quando si incontra il target codificato nella PM, i partecipanti devono inibire la risposta dominante del compito che stanno svolgendo, per poi eseguire l'azione sottesa all'intenzione. Al contrario, nei test non focali, i partecipanti continuamente effettuano normalmente un controllo degli eventuali *cue*, pertanto l'elaborazione del compito risulta frammentata, riducendo così la necessità di applicare un'inibizione. Per quanto riguarda lo spostamento, esso risultava significativamente correlato con le prestazioni dei cue non focali, ma non con i cue focali: questo corrobora l'idea che nei task non focali il passaggio tra il compito in corso e il monitoraggio di eventuali segnali dell'intenzione della PM, avvengono con frequenza (Schnitzspahn et al., 2013). Per quanto riguarda l'aggiornamento, non è stata riscontrata una differenza significativa tra i due compiti. Infine, prendendo in analisi la memoria episodica (ricordare un avvenimento, dove e quando ha avuto luogo) l'analisi è concorde con altri studi che la definiscono come un costrutto distinto, ma in qualche modo collegato alla PM (specialmente quando emergono difficoltà in quest'ultimo), in particolar modo se indagata nei *cue* focali, nel quale il recupero mnemonico avviene in maniera più spontanea, senza un continuo monitoraggio dei *cue* (Zuber et al., 2016). Per una migliore comprensione della misura in cui l'attenzione è coinvolta nei compiti focali e non focali, è stata effettuata un'indagine attraverso gli *event-related potentials* (ERP) e il tempo di reazione (RT) entrambi suscitati dalle due tipologie di *cue* (Cona et al., 2014). La procedura utilizzata si basava sulla presentazione di alcuni termini in sequenza, nei quali bisognava

decidere se fossero parole o non parole attraverso la pressione di un tasto. In maniera casuale veniva presentata una specifica parola (focale o non focale) e in quel caso la pressione del tasto variava, così da elicitare il compito PM. Le prove effettuate hanno mostrato come il monitoraggio strategico fosse associato a RT più lenti durante la somministrazione dei vocaboli nelle condizioni non focali in tutti gli individui, poiché non trattandosi di processi automatici, graverebbero maggiormente sul carico cognitivo (cosa che avverrebbe in maniera minore nei cue focali). L'analisi elettrofisiologia degli ERPs mostrerebbe una modulazione precoce, quando nella presentazione dei vocaboli vengono usati indistintamente i cue PM, ma l'ampiezza di tale modulazione (maggiore interferenza) sarebbe maggiore nei cue non focali, in accordo con la controparte comportamentale (RT), andando così a fornire supporto all'ipotesi per cui servano maggiori risorse per il monitoraggio del verificarsi di cue non focali (Scullin et al., 2010). Più in dettaglio, la presenza dei cue (specialmente non focali) all'interno dei vocaboli presentati, rispetto alla baseline (presentazione di vocaboli senza cue PM), elicitarono tre tipologie di ERPs: una precoce modulazione transitoria P100ms, nelle regioni parieto-occipitali, interpretati come una preparazione attenzionale nel rispondere al cue (Cona et al., 2012); successivamente emerge una modulazione più sostenuta tra P160/370 parietali e N160/370 prefrontali e frontali laterali, pure in questo caso le ampiezze rilevate erano maggiori nei non focali e sarebbero da attribuire ai processi di monitoraggio strategico (Knight et al., 2010); infine, sarebbe presente un'onda P550/800 posteriore e N550 frontale e prefrontale, ed emergerebbero in quanto la ricerca in memoria di eventuali indizi PM ambientali in un cue non focale risulterebbe più impegnativa e prolungata (Cona et al., 2012). Una maggiore modulazione, invece, nei cue focali, è stata vista nella N400 frontale, mostrando diversi processi sottostanti al recupero delle informazioni: tale onda è stata interpretata in vari studi (West et al., 2006; West & Krompinger, 2005), come associata alla familiarità e all'automaticità mnemonica. Quindi, incontrando un cue focale, si attiverebbero automaticamente la

rappresentazione dello stesso in memoria, al contrario dei *cue* non focali in cui il recupero in memoria avviene secondo processi più controllati e meno immediati. In conclusione, i *cue* non focali richiedono un maggior coinvolgimento del monitoraggio strategico, visti i ritardi nel RT e la modulazione delle onde ERPs, mentre i *cue* focali si servirebbero di sistemi più automatici per il recupero delle informazioni e meno dispendiosi cognitivamente, osservati da una N400 maggiore e una facilitazione dei RT durante le prove (Cona et al., 2014).

Slegandosi dal focus sulle componenti attentive e analizzando in maniera più generale le differenze nei vari compiti di PM, un ulteriore studio (Chi et al. 2014) ha reclutato un campione di soggetti anziani sani e un gruppo di anziani con aMCI e naMCI, individuando come entrambi abbiano generalmente performance peggiori nei compiti focali (indagato attraverso un test computerizzato). Al contrario, le differenze nei compiti non focali hanno sottolineato maggiori difficoltà nel gruppo naMCI, suggerendo come quest'ultimo abbia una ulteriore compromissione nel monitoraggio strategico per il recupero dell'intenzione; gli autori deducono che eventuali difficoltà nel gruppo non amnesico siano da rilevare nei domini quali funzionamento esecutivo e velocità di elaborazione. Il gruppo aMCI, invece, mostrerebbe migliori performance nei test non focali; quindi, risulterebbero avere il sistema attenzionale ed esecutivo non compromesso, a differenza del sistema di recupero riflessivo-associativo il quale risulterebbe alterato, evidenziando una minore funzionalità specialmente ippocampale. Il gruppo naMCI avrebbe una compromissione di entrambi i sistemi (attenzionale-esecutivo, riflessivo-associativo), sottendendo una difficoltà di elaborazione sia di natura prefrontale, sia ippocampale. Questi risultati (Chi et al. 2014) sottolineano le maggiori difficoltà degli aMCI sui compiti di tipo focale, andando a formare un potenziale pattern utile per la distinzione dei sottotipi di MCI, rilevabili sulla base della differenza dei *cue*, offrendo così un approccio alternativo allo studio dei deficit rilevabili nella PM.

Indagine Sperimentale

4.1 Base teorica

In accordo con la letteratura analizzata, risulta evidente come il termine “MCI”, lo stadio intermedio tra l’invecchiamento normale e quello patologico, si riferisca ad una cerchia di pazienti con sintomatologia omogenea in termini di neuropatologia e decorso, distinguibili, inoltre, in amnesico (aMCI) se le difficoltà si concentrano nel richiamo di informazioni precedentemente memorizzate e non amnesico (naMCI) se vengono coinvolti prevalentemente altri domini quali apprendimento, linguaggio, funzionamento sociale, visuospatiale, attenzione e funzioni esecutive, coinvolgendo uno o più domini contemporaneamente (Sanford, 2017). Altrettanto condiviso, risulta essere il pensiero tra molti autori nel dare precedenza all’analisi dei biomarcatori di carico allostatico, ovvero determinati indici che rifletterebero eventuali disregolazioni fisiologiche verificatesi quando il normale funzionamento omeostatico viene alterato verso intervalli anormali, attraverso la prolungata attivazione di sistemi quali l’asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del sistema nervoso autonomo. I cambiamenti cerebrali associati al perdurare di una condizione di carico allostatico inducono effetti quali il rimodellamento dendritico, riduzione della neurogenesi e atrofia/ipertrofia strutturale, diminuendo la capacità dell’organismo di elaborare cognitivamente una risposta agli stressors fino al declino cognitivo, definito outcome terziario (Juster et al., 2010). Per lo studio della demenza in evoluzione, un dato replicato frequentemente indica come i soggetti aMCI abbiano performance peggiori nella memoria prospettica (PM), ovvero la funzione che sottende la capacità nel ricordarsi di portare a termine un’azione precedentemente programmata, in un determinato momento nel futuro o in un giusto intervallo di tempo, mentre si è coinvolti in altri compiti (Brandimonte et al., 2014). Questo risultato mette in risalto l’utilità della PM come un *marker* precoce nell’evoluzione del

declino cognitivo, le cui prestazioni richiedono il recupero delle intenzioni differite al momento della loro esecuzione (componente retrospettiva), ma anche un sistema di monitoraggio strategico per il controllo degli stimoli (componente prospettica), esterni o interni, così da mantenere l'intenzione attiva nonostante gli eventuali compiti *ongoing* (concorrenti). Tali distinzioni sembrano essere sostenute, inoltre, da profili neuroanatomici differenti (Duara et al., 2011). A tal proposito, un aspetto centrale nello studio della PM è come il *cue* focale e non focale, influenzi la prestazione: le due tipologie di compiti dovrebbero differire nei processi su cui si basano, poiché i task non focali richiedono un'attenzione controllata maggiore (essendo distinto rispetto alle componenti essenziali dell'attività in corso), rispetto ai focali (i quali si baserebbero più su processi automatici), misurando, parzialmente, due aspetti distinti della PM (Costa et al., 2014). La letteratura sembra essere concorde nel definire gli aMCI come maggiormente compromessi nei compiti focali, mentre è stato trovato riscontro di maggiori difficoltà nei compiti non focali da parte dei naMCI, interpretato come il risultato di ulteriori deficit nei sistemi esecutivi e prefrontali (Chi et al., 2014). In conclusione, questi pattern prestazionali dovrebbero poter permettere di distinguere in particolar modo i soggetti aMCI, dagli anziani sani.

4.2 Obiettivi

Le evidenze riportate dimostrano come i deficit nella PM possano rappresentare un indicatore precoce di compromissione cognitiva, in particolare se sono presenti eventuali dissociazioni nelle prestazioni tra *cue* focale e non focale. All'interno di questa cornice teorica è stata condotta una ricerca all'interno del Laboratorio di Psicologia Cognitiva dell'Università di Parma, servendosi della PM come riportato in letteratura, al fine di studiarne il ruolo quale possibile *marker* precoce nell'invecchiamento patologico rispetto a quello normale.

L'obiettivo della ricerca è quello di validare il risultato fornito da un *software*, ideato proponendo cinque tasks sulla base dei potenziali processi attentivi (aggiornamento, inibizione e spostamento) che sono coinvolti nei compiti focali e non focali, la cui somministrazione non superi i 40 minuti, fornendo uno *screening* rapido su un eventuale declino cognitivo in atto. Sulla base dei dati individuati dalla batteria proposta, specificatamente nei due compiti PM *event-based*, rilevabili con i test di "Memoria di Prosa" e il test di "Ripetizione di parole Bisillabiche", ci aspettiamo un *matching* nella prestazione del partecipante valutata nel *software* e la valutazione neuropsicologica indagata inizialmente, al netto della scolarizzazione, età e genere; si tratta di due esercizi nei quali i compiti di PM vengono indagati nelle due modalità *cue* focale (elaborazione lessicale) e *cue* non focale (elaborazione semantica). Questa ipotesi sperimentale sembra essere supportata, come ho avuto modo di approfondire in precedenza, dal gruppo di Cona e collaboratori (Cona et al., 2012), il cui lavoro ha costruito un paradigma sperimentale utile al fine di indagare la PM, specificatamente attraverso le performance relative alle due modalità dei *cue*, costruendo un disegno di ricerca a cui si sono ispirati i due compiti proposti da Crono.

4.2.1 Ipotesi. Da questo obiettivo è stato costruito un disegno sperimentale, volto a confrontare le *performance* ottenute dal gruppo di soggetti compromessi (SC) con quelle dei non compromessi (SNC) individuati dalla batteria neuropsicologica. Il proposito del lavoro di ricerca specifico per questo elaborato consiste nella valutazione della capacità del gruppo SNC di ottenere una prestazione a Crono che non mostri i sintomi del declino cognitivo tipico del MCI. Ci si attende, pertanto, che il gruppo SNC mostri punteggi al software Crono significativamente superiori a quelli ottenuti al gruppo SC, indicando che la PM sia effettivamente un *marker* precoce per i soggetti con MCI. Inoltre, si anticipa la presenza di relazioni significative fra gli strumenti che costituiscono la batteria neuropsicologica adottata

e la prestazione alla PM tramite Crono. La divisione dei dati verrà approfondita nel paragrafo “Disegno sperimentale”.

4.2.2 Studio Pilota. Le premesse su cui poggiano gli obiettivi del seguente lavoro, sono state verificate nello studio pilota condotto dal gruppo di ricerca del Dipartimento di Informatica dell’Università di Bologna al fine di raccogliere *feedback* sull’applicabilità del test. Sono stati reclutati sei partecipanti, tre uomini (40, 55, 71 anni) e tre donne (28, 58, 68 anni) ai quali è stato assegnato in maniera casuale un computer con monitor di 13” o 27” e con l’aiuto di un operatore è stato somministrato il *software*: tutti i partecipanti sono riusciti a completare correttamente le prove proposte, ma sono emerse alcune criticità, riassunte sulla base di tre aspetti:

- Dimensioni del dispositivo: i partecipanti di 58 e 68 anni, hanno riportato una maggiore difficoltà nella comprensione delle istruzioni sul monitor più piccolo (specialmente nel compito di *shifting*), richiedendo maggiori istruzioni da parte dell’operatore. Tali difficoltà non sono emerse nel gruppo a cui è stato assegnato il monitor di dimensioni maggiori;
- Familiarità con il dispositivo: la mancanza di familiarità va ad incidere sull’uso dei dispositivi elettronici, specialmente nei partecipanti di 71, 68 e 58 anni. Le maggiori difficoltà sono emerse nell’utilizzo della tastiera, non essendo la medesima che utilizzavano abitualmente, aumentando così il carico cognitivo durante il compito. Questo si traduceva confondendo la pressione di “*invio*”, invece di “*barra spaziatrice*” nel compito di *memoria di prosa*, così come una maggiore difficoltà nel riuscire a terminare l’esercizio in quei compiti con un tempo prestabilito per fornire la risposta;
- Luminosità della stanza: il soggetto di 71 anni ha riportato minori difficoltà nello svolgimento delle prove con poche luci presenti nella stanza, oltre a quella del monitor.

Generalmente, è emerso come all'aumentare dell'età del partecipante, la luminosità della stanza e del monitor, vada ad influenzare la capacità di visualizzare correttamente le parole su schermo.

Queste criticità individuate dallo studio pilota vanno ad influenzare la soglia attentiva del partecipante, rischiando di compromettere la procedura di esecuzione e, quindi, falsando i risultati del test (si è notato un calo dell'attenzione nella seconda metà dei compiti proposti). Per venire incontro ad eventuali difficoltà nei soggetti più anziani (specialmente per coloro che non utilizzano un computer a fini lavorativi), si consiglia l'utilizzo di una tastiera separata (nel caso in cui si usi un PC portatile), un monitor di dimensioni maggiori a 13" e, infine, risulta utile chiedere al partecipante se l'illuminazione della stanza e dello schermo siano ottimali per un giusto contrasto al fine di discriminare correttamente le parole visualizzate.

4.3 Partecipanti

I partecipanti sono stati reclutati attraverso un campione casuale all'interno della città di Parma e provincia, sia mediante l'affissione di volantini all'interno di biblioteche, centro servizi per il volontariato e negli studi dei medici di medicina generale, sia attraverso la diffusione via social. L'arco temporale nel quale si è svolto il reclutamento è stato da Giugno 2021 a Dicembre 2021. Chi ha dato disponibilità lo ha fatto su base esclusivamente volontaria, liberi di ritirarsi in qualsiasi momento; i soggetti dichiarati eleggibili, per la valutazione neuropsicologica fornita dal *software*, sono stati selezionati secondo i seguenti criteri:

1. Età compresa tra i 50 e i 75 anni;
2. Scolarità compresa tra i 5 e i 18 anni;

3. Assenza di disturbi psichiatrici noti, lesioni cerebrali di natura vascolare, malattie metaboliche e sistemiche che possano inficiare lo status cognitivo valutato attraverso esami neuropsichiatrici, neuropsicologici e di laboratorio;
4. Esclusione dei soggetti che assumono farmaci, i cui effetti si manifestano sul funzionamento cerebrale.

Al termine del reclutamento hanno aderito 57 partecipanti di cui 16 uomini (età media 60) e 41 donne (età media 59), di seguito vengono elencati i criteri di esclusione specifici per questo elaborato al fine di ottenere solo i soggetti cognitivamente non compromessi:

1. Esclusione di una diagnosi di MCI, nelle sue tipologie aMCI/naMCI secondo i criteri usuali, quindi i soggetti con almeno 1.5 SD al di sotto della popolazione nel test di *screening* MoCA (taratura di Conti et al., 2014);
2. Esclusione di disturbo cognitivo soggettivo (SCD).

I criteri di esclusione hanno permesso di distinguere dai SC un totale di 29 partecipanti (età media 59).

4.3.1 Etica. La ricerca è stata approvata dal Comitato Etico (CE) AVEN (Area Vasta Emilia Nord) per la valutazione, approvazione e monitoraggio della sperimentazione su individui umani in data 09/06/2020. Lo studio è stato condotto secondo i dettami suggeriti dalla dichiarazione di Helsinki della World Medical Association (WMA) sulla conduzione degli studi scientifici con soggetti umani. Ogni soggetto dichiarato eleggibile ha dato il suo consenso informato scritto ed è stato aggiornato sugli scopi, metodologia e qualsiasi aspetto rilevante nello studio; ha ricevuto, inoltre, informazioni sulla garanzia di riservatezza dei dati personali e la pubblicazione dei suddetti esclusivamente a scopo di ricerca (World Medical Association, 2014).

4.4 Materiali

Per l'analisi delle singole funzioni cognitive, la valutazione neuropsicologica, comportamentale e funzionale si compone di una batteria con i seguenti test (i quali verranno approfonditi nelle procedure):

1. *Mini Mental State Examination* – MMSE (Magni, 1996) – test di *screening* per fornire una prima indagine nei vari domini del funzionamento cognitivo globale;
2. *Montreal Cognitive Assessment* – MOCA (Ver. 7.3; Conti et al., 2014) – test di *screening* multi-dominio per l'indagine del deterioramento cognitivo lieve;
3. *Milan Overall Dementia Assessment* – MODA, subtest “Aprassia” (Arrigoni e De Renzi, 1964) – test per l'indagine dell'aprassia costruttiva;
4. *Free and Cued Selective Reminding Test* – FCRST (Frasson et al., 2011) – test selettivo volto all'indagine della memoria episodica attraverso un richiamo immediato e differito;
5. Test di Corsi: *span* spaziale e *span* di cifre (Monaco et al., 2013) – test volto all'indagine della memoria visuo-spaziale e della memoria di lavoro;
6. Test delle 15 Parole di Rey (Carlesimo et al, 1996) - test rivolto ad indagare la capacità di apprendimento attraverso il richiamo differito e immediato;
7. Test di Memoria di Prosa (Spinnler et al, 1987) – test volto ad indagare la capacità della memoria a lungo termine di trattenere nuove informazioni (apprendimento anterogrado).

I dati ottenuti relativi alle misurazioni iniziali sono conservati nell'archivio del Laboratorio di Psicologia Cognitiva del Dipartimento di Medicina e Chirurgia.

“Crono”, il *software* realizzato per lo *screening* rapido, si compone di una sezione nella quale sono presenti i risultati della precedente somministrazione della batteria, suddivisa per ogni

paziente (con codice identificativo, età, genere ed eventuali generalità) per facilitarne la lettura e di 5 esercizi, ognuno selezionabile liberamente, andando a coprire i vari domini di cui si compone l'attenzione controllata, necessaria per evidenziare eventuali differenze tra le prestazioni nei compiti focali e non focali (tale argomento verrà approfondito nei sotto paragrafi 4.4.1 per una prima descrizione strutturale dell'applicazione e 4.5.2 per un'indagine sulle procedure di completamento dei compiti proposti).

4.4.1 Crono. Nasce dalla collaborazione tra gli studi condotti dalla Professoressa Olimpia Pino, responsabile del Laboratorio di Psicologia Cognitiva del Dipartimento di Medicina e Chirurgia dell'Università di Parma e il Dipartimento di Informatica dell'Università di Bologna. Si tratta di un *Web Software* (ovvero una piattaforma web il cui scopo non è solo quello di presentare contenuti, ma anche di interagire con essi), poggiate sul server Nginx, costruito attraverso l'utilizzo di un *framework open source*, ovvero una modello in grado di fornire la base per la creazione di un'applicazione *software*, gratuita e liberamente integrabile. All'interno della moltitudine di *framework* utilizzabili, è stato scelto Django (www.djangoproject.com), scritto in Python, i cui vantaggi risiedono nell'interfaccia iniziale già disponibile e numerosi strumenti pronti all'uso e adattabili a seconda delle esigenze.

Per svolgere i compiti proposti da Crono, sono necessari un monitor, una tastiera e un mouse, rendendo quanto più autonomo lo svolgimento della prova, il tutto in presenza di un operatore istruito sul funzionamento dell'applicazione. Crono permette, quindi, di interagire con esso (funzione *front-end*) e successivamente memorizzare e procedere ad una prima elaborazione dei dati (funzione *back-end*), le cui risposte fornite successivamente verranno rese disponibili per gli amministratori. L'interfaccia utente (*front-end*) è composta da una *homepage* con i test disponibili per l'utente, la cui esecuzione viene accompagnata da un flusso di istruzioni a video, che può essere temporizzata o meno; per mantenere una certa fluidità e un grado soddisfacente

di automatizzazione nel flusso video, è stato scelto il *framework JavaScript* jQuery (www.jquery.com) il cui scopo è quello di semplificare la gestione degli eventi (attraverso una serie di funzionalità preimpostate, semplificando così la stesura del codice) e di animare gli elementi nelle pagine HTML.

Di seguito alcune peculiarità nella struttura di Crono:

- 1) Utenti, divisi in 3 tipologie, fornita di default dal *frame* di lavoro Django:
 - a) *superadmin* – l’utente con il massimo livello di accesso sui livelli, in grado di manipolare tutti i dati (ad esempio resettare password o modificare le informazioni associate ai vari utenti), in genere utilizzato dagli sviluppatori;
 - b) *staff* – l’utente in grado di accedere alla *dashbord* dove è possibile visualizzare i dati, ma per modificarli è necessario il permesso di un *superadmin*;
 - c) *utenti comuni* – utente non in grado di accedere all’amministrazione (e nell’attuale versione di Crono non presente, poiché i partecipanti non hanno necessità di visualizzare i propri dati), ma utile nell’eventualità in cui possano servire, in progetti futuri, procedure di registrazione e login ad aree riservate.

- 2) Pazienti: è possibile creare e visualizzare i campi personalizzati, così come creare dei filtri applicabili nella ricerca, ad esempio per scolarizzazione e genere.

La scheda personalizzata per ogni paziente è composta da varie *tab*, ognuna con i compiti da eseguire (analizzati in dettaglio nel paragrafo 6.3.2), più tre extra (figura 10):

- “Generali” in cui inserire le generalità e il link alle varie prove;
- “Esame neuropsicologico” nel quale sono presenti i punteggi dei vari test in formato cartaceo, compresi i test di *screening*;
- “Campi aggiuntivi” nel quale inserire eventuali campi extra nel corso del tempo, oppure nel caso in cui ci fosse necessità di personalizzare un singolo paziente.

The image shows a user interface for patient data entry. At the top, there are seven tabs: GENERALI (highlighted in blue), ESAME NEUROPSICOLOGICO, COMPITO DI UPDATING, COMPITO DI INHIBITION, COMPITO DI SHIFTING, RIPETIZIONE DI PAROLE BISILLABICHE, MEMORIA DI PROSA, and CAMPI AGGIUNTIVI. Below the tabs, the form contains the following fields:

- Codice univoco:** PZ30FFDF0329
- Data di nascita:*** 16/11/1970 (with a calendar icon and the note "Formato data gg/mm/aaaa")
- Genere:*** Femmina (with a dropdown arrow)
- Scolarizzazione:*** Scuole superiori (with a dropdown arrow)

Figura10: la figura riporta il *layout* delle varie *tab* disponibili per ogni singolo paziente, composte dai vari test eseguibili e le tre extra: informazioni generali, eventuali campi aggiuntivi e gli esami neuropsicologici effettuati con la batteria in formato cartaceo. Le *tab* sono liberamente selezionabili in ordine di preferenza.

Un aspetto fondamentale risiede nel garantire l'impossibilità di modificare alcuni campi, così da essere certi che i risultati delle prove non vengano compromessi; verranno quindi definiti come "sola lettura" alcuni campi, come il codice univoco per ogni paziente, oppure i risultati dei vari compiti svolti.

All'interno di Crono, inoltre, c'è la necessità che alcuni campi vengano riempiti automaticamente (ad esempio la somma del punteggio di un test o una percentuale di errori) al salvataggio della scheda del paziente, al fine di ridurre eventuali errori umani e lasciare all'operatore come unica funzione quella di confermare l'esecuzione della prova.

4.5 Procedura

Dopo aver rispettato i requisiti di inclusione, l'intera procedura di analisi viene divisa in due parti per ogni partecipante, della durata di 45 minuti ciascuna. Lo svolgimento delle due sessioni di raccolta dati è stata svolta nel laboratorio di Psicologia Cognitiva del dipartimento di Medicina e Chirurgia (Università di Parma). Inizialmente viene somministrata la batteria neuropsicologica: essa è stata composta in modo tale da rispettare i molteplici richiami differiti dei vari test (ad esempio FCRST o Memoria di Prosa), a cui segue un secondo appuntamento nel quale somministrare Crono attraverso PC.

4.5.1 Valutazione neuropsicologica. La valutazione delle funzioni cognitive segue la somministrazione dei 7 test in formato cartaceo, partendo dai due test di *screening* rapido MMSE e MoCA e proseguendo con vari test di approfondimento:

- Somministrazione del MMSE (Magni, 1996): in questo rapido test di *screening* il partecipante deve rispondere ad una serie di domande, le quali vanno ad indagare diversi domini (memoria, orientamento, attenzione e calcolo, richiamo, linguaggio, abilità motorie). Il punto di forza del test risiede nella sua rapidità di esecuzione e riproducibilità (*cutoff*: 23);
- Somministrazione MoCA (Conti et al., 2014): si tratta di un test di *screening* progettato per rilevare eventuale deterioramento cognitivo lieve, indagando domini quali attenzione, concentrazione, memoria, funzioni esecutive, linguaggio, abilità costruttive e visive, ragionamento, orientamento e processi di astrazione (*cutoff*: 17.36).

Queste due prime prove sono costruite in modo tale da distribuire il tempo relativo al richiamo differito già all'interno della stessa sessione di svolgimento, così da ottimizzare il tempo di somministrazione e rendere più fluido l'uso dei successivi test di approfondimento:

- Somministrazione FCRST (Frasson et al., 2011): questo test è rivolto all'indagine della memoria episodica attraverso un richiamo immediato e uno differito (viene svolto alla fine dell'intera batteria). La letteratura è concorde nel definirlo uno strumento particolarmente sensibile nell'individuazione di compromissione cognitiva nella fase prodromica, in particolar modo quando viene utilizzato per confermare un'ipotesi diagnostica precedentemente formulata. Durante una prima fase si chiede al partecipante di denominare 16 figure totali riportate su 4 schede, attraverso un aiuto semantico dell'esaminatore. Dopo la corretta denominazione, ogni scheda viene rimossa e si procede al richiamo immediato (nell'eventualità in cui una figura non venga richiamata, si fornisce nuovamente l'item e si ripete l'operazione, al fine di garantire una corretta codifica).

Nella seconda fase si procede con un compito interferente (contare all'indietro per 20 secondi, partendo da 100) e si chiede al partecipante di rievocare le 4 figure presentate nella tavola (nell'eventualità in cui non ci sia rievocazione di un item, si fornisce un aiuto semantico o la figura stessa se non fosse sufficiente). Questa procedura si ripete per 3 volte. Dopo 20 minuti, si procede al richiamo differito delle figure, in ordine di preferenza (*cutoff*: RLI 19.59 - RLD 6.31)

- Somministrazione del test di Corsi (Monaco et al., 2013): questo compito consiste nella valutazione della quantità di informazione visuo-spaziale in grado di rimanere in memoria a breve termine. L'esaminatore compone una sequenza (con lunghezza crescente per ogni prova), toccando una serie di cubi. L'esaminatore deve riprodurre la

medesima sequenza, oppure al contrario rispetto a come inizialmente viene proposta (span inverso); oltre allo span visuospatiale, viene indagato lo span verbale diretto attraverso il compito di memoria di cifre; quindi, l'esaminatore avrà il compito di enunciare una serie di numeri (in ordine crescente) e il partecipante dovrà ripetere l'esatta sequenza. Pure in questa prova, in aggiunta si indaga lo span verbale inverso (*cutoff*: spaziale 3.3 – cifre 4.6);

- Somministrazione del subtest "Aprassia" del MODA (Arrigoni e De Renzi, 1964): in questa prova si valuta l'aprassia costruttiva, il partecipante deve ricopiare tre figure bidimensionali, ognuna su una singola tavola;
- Somministrazione del test delle 15 Parole di Rey (Carlesimo et al., 1996): si tratta di una prova utile per la valutazione dell'apprendimento di informazione verbale, nel quale lo sperimentatore legge una parola al secondo da una lista di quindici. Al termine di una prima lettura si chiede al partecipante di elencare il maggior numero di parole possibili: questa procedura viene ripetuta per cinque volte. Dopo 15 minuti, si effettua una prova di rievocazione differita delle medesime parole, senza una nuova presentazione (*cutoff*: immediato 28.52 – differito 4.68);
- Somministrazione del test di Memoria di Prosa (Spinnler et al., 1987): detto anche raccontino di Babcock, consiste in un test per valutare l'apprendimento anterograde di materiale verbale rilevante emotivamente. L'esaminatore legge il racconto e chiede una prima rievocazione subito al termine della lettura, mentre una seconda rievocazione differita avviene dopo 30 minuti (*cutoff*: 4.75).

Le precedenti prove di approfondimento sono state ordinate in modo tale da rispettare le tempistiche, ponendo attenzione a non riproporre esclusivamente materiale verbale, quando

necessario, tra un richiamo immediato e uno differito. Nella tabella 1 che segue sono presenti le medie e le deviazioni standard (SD) della batteria di test specifici per i SNC

Medie dei punteggi corretti e SD della batteria proposta

	Media	SD
Moca	23.5	1.55
MMSE	26.5	1.13
Span cifre	5.7	0.93
Span spaziale	5.99	1.35
Prosa	9.90	3.40
REY imm.	46.18	10.4
REY diff.	10.96	2.45
RLI	34.25	1.37
RLIT	34.73	1.16
RLD	8.79	1.63
RLDT	11.58	0.37

Tabella 1: Le sigle del FCRST indicano rispettivamente RLI (rievocazione libera immediata); RLIT (rievocazione libera immediata totale); RLD (rievocazione libera differita); RLDT (rievocazione libera differita totale; Frasson et al., 2011).

4.5.2 Crono: i cinque compiti. Nella seconda parte della procedura, si somministrano ai partecipanti i cinque compiti, in ordine casuale ed eventualmente nelle due modalità *time-based* ed *event-based*. Ognuna delle prove viene preceduta da una serie di istruzioni, le quali vengono lette autonomamente e, in alcune circostanze, l'operatore può fornire alcune indicazioni laddove non sia chiaro (al momento dello svolgimento vero e proprio l'operatore non può

fornire alcuna istruzione). Le prove presentano, inoltre, una serie di esercizi di “riscaldamento” i cui risultati non vengono registrati. Le prove vengono gestite da un codice lato client jQuery, al fine di garantire una ottimale fluidità durante la frequente interazione, risultato altrimenti non ottenibile con un codice esclusivamente lato server come Python.

- *Updating*: in questo compito vengono presentate, una alla volta per 1500ms, una serie di parole associate ad una serie di categorie semantiche (colori, paesi, fiori, metalli, parenti e sport), anch'esse visualizzate a schermo. Ai partecipanti viene richiesto di ricordare l'ultima parola per ogni categoria target, andando così a richiedere un aggiornamento della memoria di lavoro, per un totale di quattro trials. Al termine di ogni presentazione si hanno 55 secondi per scrivere le parole ricordate. Il test è preceduto da due prove pratiche, in modo tale da far familiarizzare il partecipante con il compito vero e proprio che conta dieci parole in totale da memorizzare. Originariamente questo compito è stato riportato per la prima volta nello studio di Miyake e collaboratori (Miyake et al., 2000)
- *Inhibition*: in questo compito gli stimoli sono composti da una serie di lettere maiuscole che vanno dalla A alla Z (consonanti e vocali vengono presentati alla medesima frequenza). Lo scopo dell'esercizio consiste nell'inibire la risposta nel caso in cui la lettera che appare sia di colore rosso (segnale di stop). La lettera non appare immediatamente rossa, ma ha un ritardo che varia dai 100 ai 300 ms e il partecipante dovrà non premere alcun tasto; la sequenza di lettere riprende dopo 5 secondi. L'intero blocco è presentato per 3 minuti. Il risultato sarà dato dalla percentuale di risposte correttamente inibite sul totale. Originariamente questo paradigma sperimentale è stato proposto da Logan e collaboratori (Logan, Schachar e Tannock, 1997).

- *Shifting*: si tratta di un compito nel quale il partecipante dovrà premere dei tasti a seconda delle istruzioni a schermo, divise in due tipologie.

1) “freccia sinistra” quando appare una lettera maiuscola o “freccia destra” per la lettera maiuscola;

2) “freccia sinistra” quando appare una lettera bianca, “freccia destra” quando appare una lettera rossa.

In questo compito la regola cambierà 10 volte, impegnando il partecipante passaggio da una regola all'altra, nelle quali vengono escluse le risposte con tempi di reazione (RT) superiore a 4000ms o inferiori a 100ms (il *software* monitorerà i RT nelle prove immediatamente successive al cambio di regola). Per ciascun partecipante, il costo dello *shift* (differenza tra la media dei RT negli item dove viene applicato e la media dei RT negli item con il giudizio precedente), sarà sottratto dal costo della commutazione media del campione, di conseguenza un valore negativo indica un costo di *shift* maggiore (capacità di spostarsi tra i compiti minore rispetto alla media);

- *Parole bisillabiche*: all'interno di questo compito vengono presentate una serie crescente di sequenze di parole (per un massimo di 4), per un totale di 10 trials. Al termine della visualizzazione viene richiesto al partecipante di rievocare l'ultima sequenza visualizzata. In aggiunta, dopo un periodo variabile, viene ulteriormente richiesto di premere la barra spaziatrice ogni volta che compare una specifica parola (*cue* focale) o una categoria (*cue* non focale), alternate casualmente durante lo svolgimento. In alternativa, questo compito può essere svolto in modalità *time-based*, richiedendo al partecipante la pressione del tasto dopo un periodo di tempo

(visualizzabile con la pressione di CTRL). La costruzione del compito segue la logica individuata nel precedente studio effettuato sugli ERPs (Cona et al., 2012). Un esempio di figure con una richiesta relativa ad un cue e il compito ongoing sono illustrate nei due frame della figura 11.

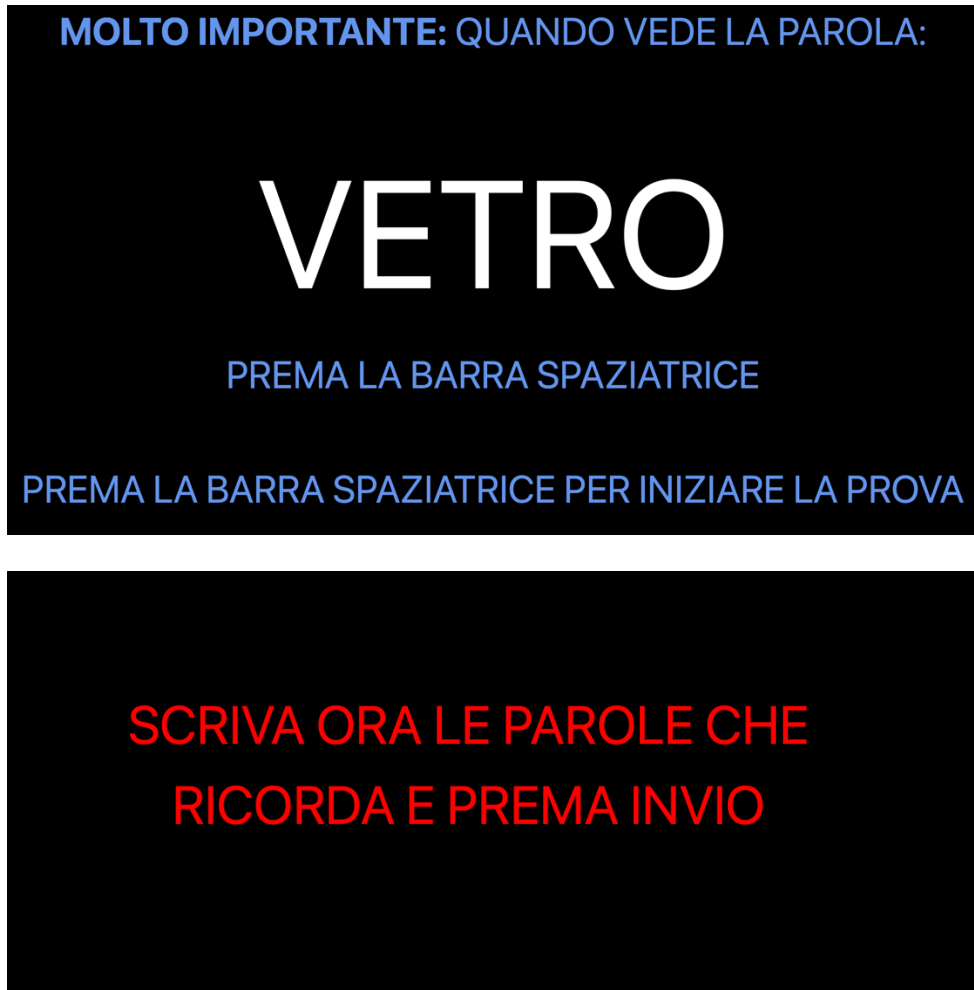


Figura11: vengono riportati rispettivamente due frame con le istruzioni relative ad un compito con *cue* focale, mentre sotto vediamo la richiesta del task *ongoing*, all'interno delle Parole Bisillabiche.

- *Memoria di prosa*: in questa prova il partecipante dovrà rispettare una consegna principale che consiste nel leggere una serie di racconti (4 in totale) e rispondere ad una domanda al termine di ognuno di essi, mentre la consegna secondaria riguarda la pressione della barra spaziatrice alla comparsa di una determinata parola target.

Similmente al test *Parole bisillabiche*, il target può essere una parola specifica (*cue* focale) o una categoria (*cue* non focale); inoltre, può essere svolto nella modalità *time-based* e in questo caso la pressione del tasto viene richiesta dopo un arco temporale dall'inizio della prova (Crono in questa variante misura sia il minuto entro il quale viene premuto il tasto, sia il numero di volte che viene visualizzato il tempo trascorso con CTRL). Un esempio di task con *cue* e ongoing sono riportati nei due frame della figura 12.

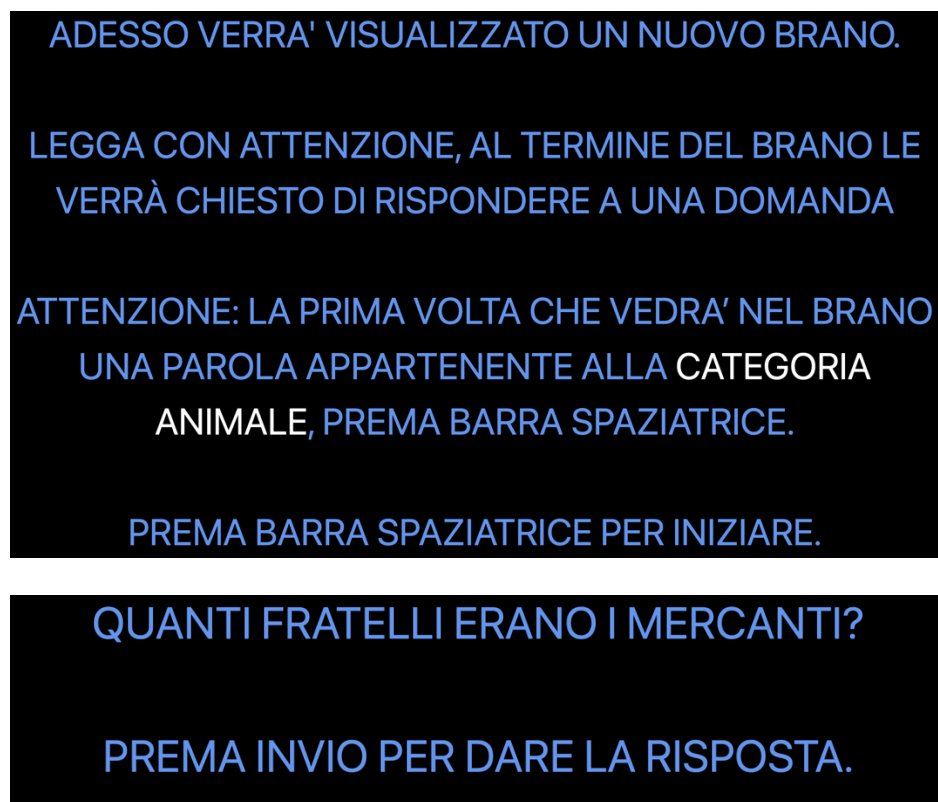


Figura 12: vengono riportati due frame che mostrano rispettivamente la visualizzazione delle istruzioni relative alla richiesta del compito con *cue* non focale all'interno del testo, mentre sotto vediamo la richiesta relativa al compito *ongoing*, all'interno della Memoria di Prosa.

4.6 Disegno sperimentale

Come riportato in precedenza, il campione complessivo reclutato è composto da 57 partecipanti, ed è stato suddiviso sulla base delle prestazioni ottenute nel test di *screening* MoCA in due gruppi: quello dei soggetti non compromessi (SNC) e quello dei soggetti compromessi (SC). Sono stati esclusi 3 partecipanti a causa delle numerose richieste di

delucidazione e difficoltà nell'utilizzo del PC, che ne hanno compromesso le performance, specialmente nei due compiti PM.

Per dividere il campione, sono stati utilizzati i punteggi equivalenti (PE) di Conti (Conti et al., 2014):

- PE=0 (<17.36), MCI;
- PE=1 (17.37 – 19.50), SCD;
- PE=2 (19.501 - 21.526), SCD;
- PE=3 (21.563 – 23.361), non compromesso;
- PE=4 (>23.361), non compromesso.

Successivamente ai fini dell'analisi il campione è stato categorizzato come segue:

- Gruppo SC i PE=0/1/2;
- Gruppo SNC i PE=3/4.

Il gruppo dei SNC conta complessivamente 29 individui, mentre il gruppo SC ne conta 25. Nel focus sui partecipanti SNC, quando ho valutato eventuali relazioni con il FCRST, ho incluso i PE=2 nella somma dei SNC, aumentando il totale degli individui da 29 a 42. Questo mi ha permesso di estendere il campione anche nella coda “medio inferiore” della distribuzione dei SNC, come definito nella validazione di Conti, nella quale il FCRST risulta essere particolarmente sensibile, senza andare a considerare i soggetti che presentano una compromissione cognitiva più marcata.

Per quanto riguarda il punteggio ottenuto nella valutazione neuropsicologica ottenuta con Crono, sono stati indagati solo i compiti PM con *cue focale event based*. La somma dei punteggi ottenibili dai due compiti arriva fino ad un massimo di 5, dove ogni errore sottrae 0.5 al totale. Abbiamo scelto, arbitrariamente, 3.5 come valore sotto al quale definire l'*output* di Crono come “soggetto compromesso”.

4.7 Analisi dei dati

I dati sono stati analizzati attraverso il programma di calcolo statistico R (versione 1.3.1093).

- L'analisi principale è stata effettuata applicando un modello basato sulla regressione logistica (un solo predittore, i punteggi di Crono) al fine di indagare la capacità predittiva dei due *tasks* PM con *cue* focale di nell'appartenere al gruppo SC o SNC.

Le prestazioni ottenute nei tasks con *cue* focale dai due gruppi SC e SNC sono state confrontate attraverso un *t-test* per campioni indipendenti.

- Le analisi supplementari si sono focalizzate prima sul FCRST, mediante correlazione, al fine di indagare una eventuale relazione con i punteggi ottenuti su Crono, inglobando nell'analisi, oltre ai partecipanti senza compromissione, anche PE=2 (SCD, vedi "Risultati" per approfondimento) e successivamente sul MMSE.

Per quanto concerne il gruppo SNC sono state effettuate, inoltre, varie correlazioni, per indagare ulteriori associazioni all'interno delle caratteristiche socio anagrafiche.

4.8 Risultati

Analisi principale relativa al campione totale

Per quanto riguarda l'analisi della capacità di predizione di Crono nello stimare l'appartenenza al gruppo SC o SNC, il modello basato sulla regressione logistica ad un predittore mostra una bassa entità predittiva (Cox $R^2=0.09$), nonostante il modello sia significativo.

Questo dato è avvalorato da una corretta detezione nel campione complessivo solo del 63%.

Guardando esclusivamente il campione SCN la capacità predittiva aumenta, arrivando al 76%, quindi vicina alla soglia dell'80%, valore oltre il quale si può parlare di validazione.

Predittore	β	<i>S.E</i> β	<i>Wald's</i> x^2	<i>DF</i>	<i>pvalue</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>
Crono	0.64	0.29	0.17	1	0.02	1.90	0.11 - 1.26

Tabella 2: sopra sono riportati i dati del modello basato sulla regressione logistica. In ordine: β è il coefficiente angolare e l'errore standard; il valore del quantile x^2 ; i gradi di libertà indicati passando dal modello nullo a quello con predittore (punteggi in Crono); il *pvalue* (significativo); l'oddsratio in relazione al coefficiente angolare; l'intervallo di confidenza al 95% di verosimiglianza.

CoxSnell	McKelvey Zavoina	McFadden
0.099	0.125	0.075

Tabella 3: sopra sono rappresentati i vari indici di *fit* del medesimo modello.

Nella figura 13 viene raffigurata la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), la quale mostra attraverso un solo grafico la capacità di classificazione del punteggio di un test (nel nostro caso Crono), lungo l'intero range di punteggi possibili, rispetto al variare del *cutoff* ottenuto al MoCA. I vari punteggi di Crono avranno quindi, per ognuno, un valore di specificità e sensibilità (tabella 4). L'area sotto la curva (AUC) corrisponde alla proporzione di soggetti correttamente diagnosticati come compromessi: un valore compreso tra 0.5 e 1 indica che il test tende ad essere accurato; si considera auspicabile almeno un valore di 0.80 per uno strumento diagnostico. Nel modello analizzato è stato riportato un AUC di 0.65, attualmente insufficiente al fine di una validazione.

False Positive Rate	True Positive Rate	Punteggi Crono
0.00	0.0000	1
0.20	0.3448	1.5
0.28	0.3793	2
0.52	0.7586	2.5
0.60	0.8276	3
0.64	0.9655	3.5
0.76	0.9655	4
0.92	1.0000	4.5
0.96	1.0000	5
1.00	1.0000	>5

Tabella 4: i *False Positive Rate* (1-specificità) e *True Positive Rate* (sensibilità) per i vari punteggi ottenibili in Crono dei *cue* focali nei due compiti PM (somma corretta), il *cutoff* scelto è 3.5.

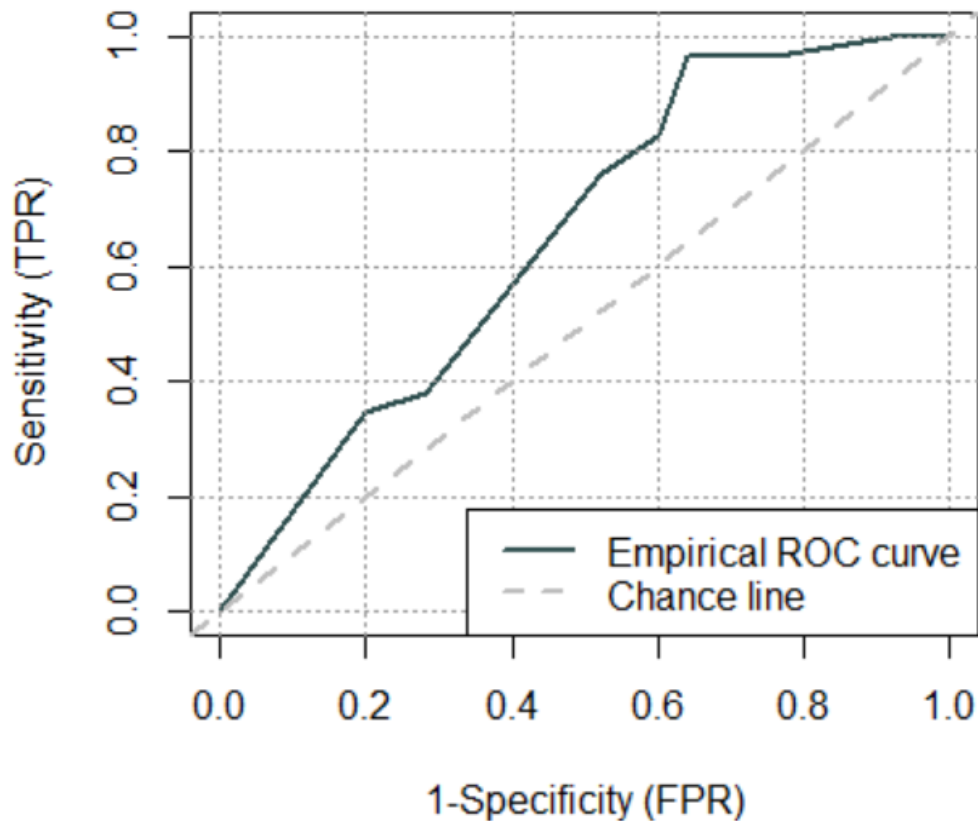


Figura 13: viene raffigurata la curva ROC relativa alla capacità predittiva di Crono rispetto all'appartenenza dei soggetti ad uno dei due gruppi. In ascissa viene riportata 1-specificità (proporzione di individui non discriminati), in ordinata la sensibilità (proporzione di individui correttamente discriminati). L'andamento della curva a "scaglioni" è dato dall'unione dei punti, per ogni *cutoff*, del loro valore di sensibilità e 1-specificità. L'area sotto la curva (AUC) corrisponde ai soggetti discriminati correttamente come compromessi (0.65); la linea tratteggiata è la bisettrice (*chance line*), quindi se la curva (attualmente è visualizzata senza interpolazione) coincidesse con essa, avrebbe un'area di 0.5 e non sarebbe informativa.

Per determinare il *cutoff* ottimale si può procedere utilizzando l'indice di Youden, ovvero individuando quel valore di sensibilità e specificità per i quali un punto sulla spezzata è maggiormente distante dalla bisettrice (figura 14).

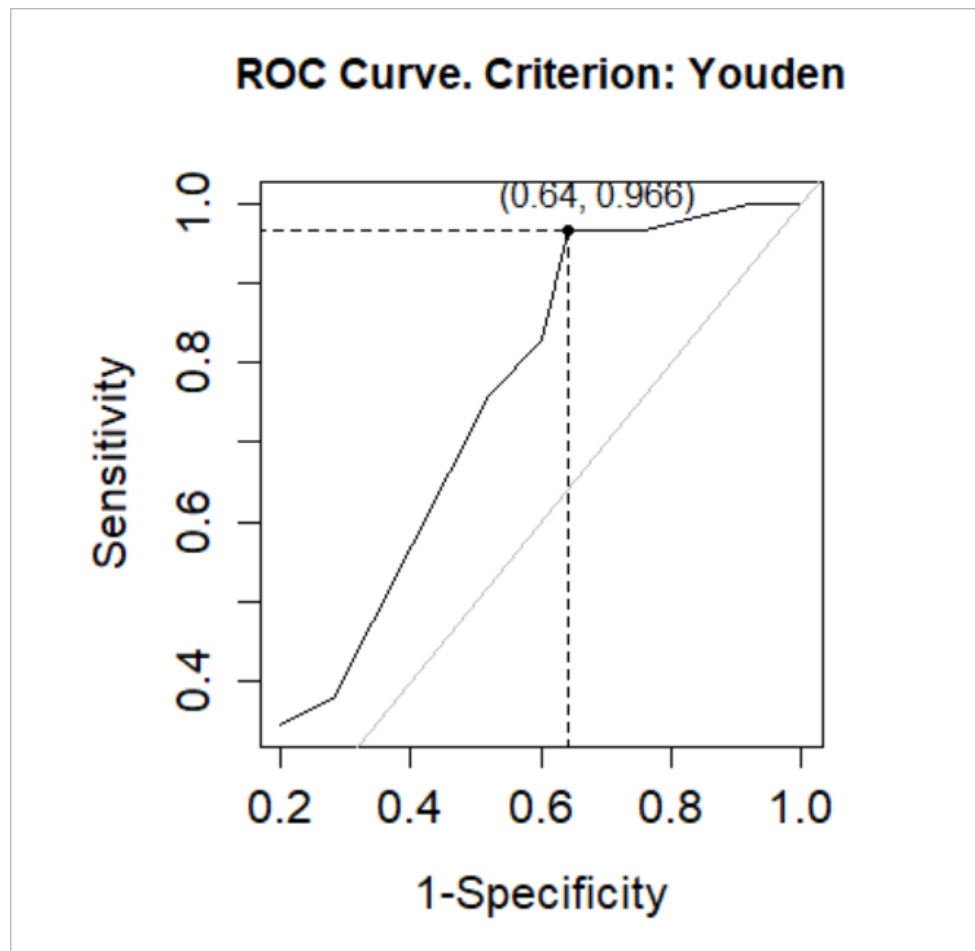


Figura 14: il punto con coordinate (0.64; 0.966) è quello con la maggiore distanza dalla bisettrice e corrisponde a 3.5 nella scala dei punteggi ottenibili in Crono.

Analisi secondaria relativa al campione totale

Rimanendo all'interno del campione complessivo, si vede come i soggetti compromessi nei compiti prospettici con *cue* focale, abbiano ottenuto un punteggio medio inferiore ($M= 3.44$, $SD=1.24$) e significativamente differente ($t(40) = -2.34$, $p = 0.02$, $d=0.66$) da quello riportato dal gruppo dei non compromessi ($M= 4.12$, $SD=0.80$), con un 95% CI [-1.26, -0.09], come visibile nella figura 15.

L'effetto del predittore risulta essere di media entità ed oscilla in popolazione con un 95% CI [-1.22, -0.09].

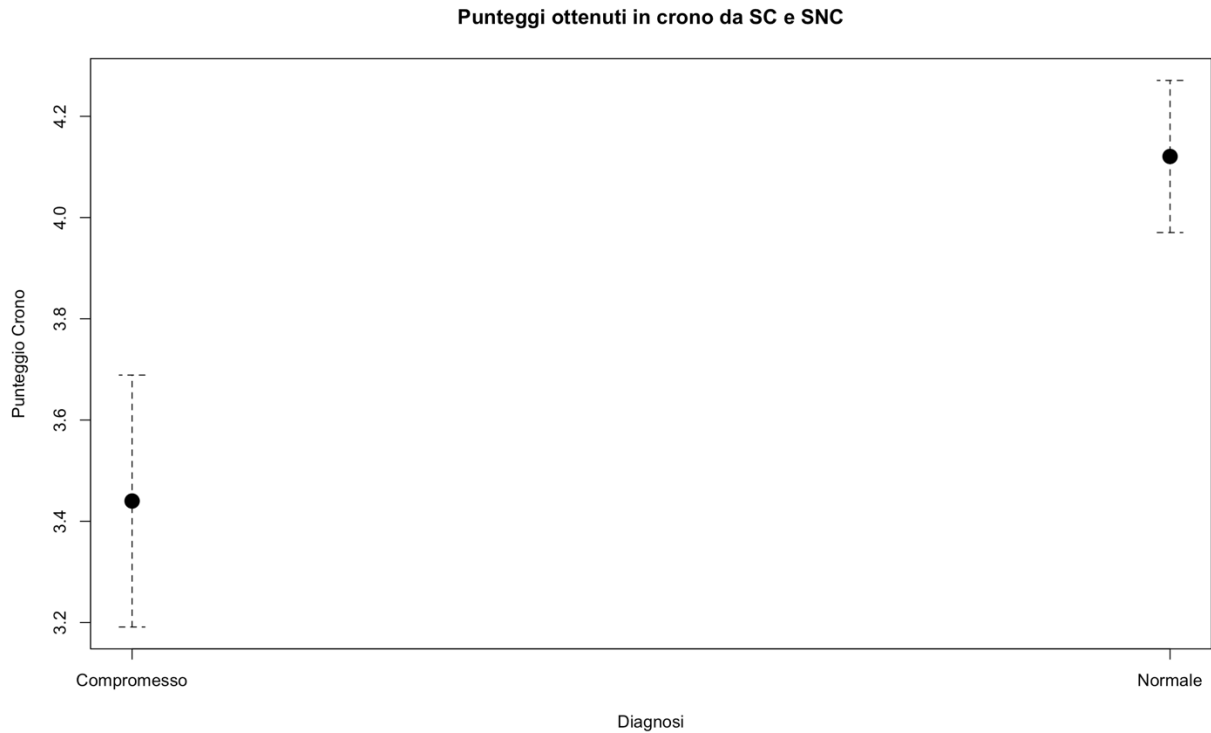


Figura 15: *plotmeans* con le medie dei due gruppi SC e SNC, comprese di SD. Come anticipato nel *t-test*, le medie e relativi errori, non si sovrappongono, mostrando una differenza significativa. Sulle ascisse troviamo i punteggi del MoCA categorizzati in “Normale” (PE=3-4) e “Compromesso” (PE=0-1-2), sulle ordinate il punteggio di crono corretto per i due compiti PM, quindi la somma dei cue focali di “memoria di prosa” e “parole bisillabiche”.

L’analisi dei punteggi del MMSE e i risultati ottenuti nei compiti PM di Crono ha mostrato una correlazione positiva, ma di bassa entità ($r=0.29$, $pvalue = 0,04$ e varianza condivisa tra le due variabili = 8%); con un 95%CI [0.01 - 0,51], quindi è piuttosto ampio (figura 16).

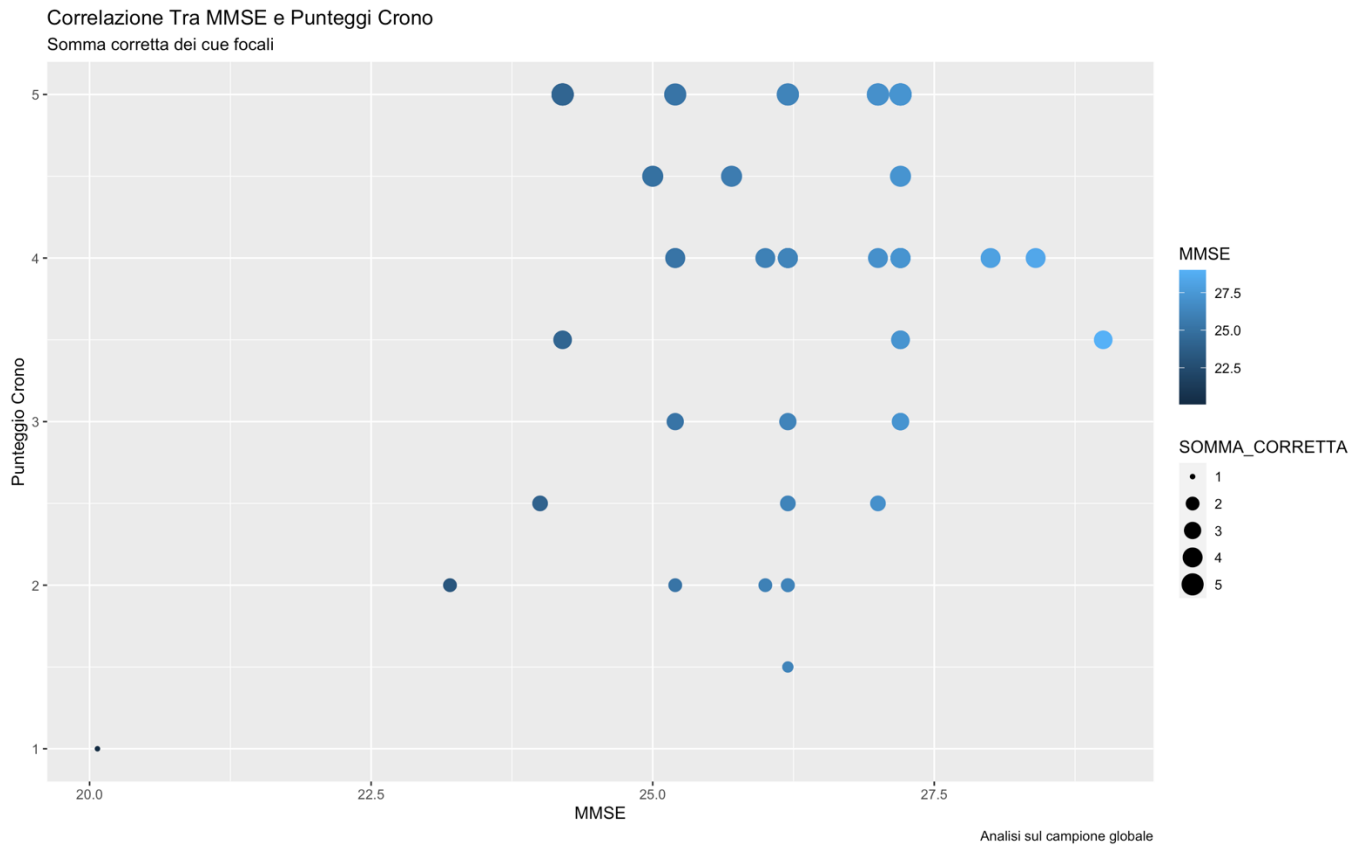


Figura 16: il grafico riportato è uno *scatterplot* che mostra una correlazione positiva significativa, ma di bassa entità, tra i punteggi del MMSE e i punteggi di Crono relativa ai *cue* focali nei compiti PM.

Analisi relativa al gruppo SNC:

Successivamente è stata osservata una correlazione positiva tra il FCRST, nella sua componente differita totale (RTD) e i punteggi ottenuti in Crono nei compiti PM con una correlazione positiva ($r=0.44$, $p\text{-value}=0,003$, varianza condivisa tra le due variabili 19,3%); con un 95%CI [0,16 – 0,65] quindi l'intervallo di confidenza è piuttosto ampio (figura 17). Per quest'analisi il focus è stato posto sul gruppo di interesse (SNC) e su coloro con SCD che hanno riportato un PE=2 nel MoCA, in quanto questi ultimi rappresentano il range definito "medio inferiore" nella distribuzione dei punteggi del campione totale, come definiti nella validazione effettuata dal gruppo di Conti (Conti et al., 2014).

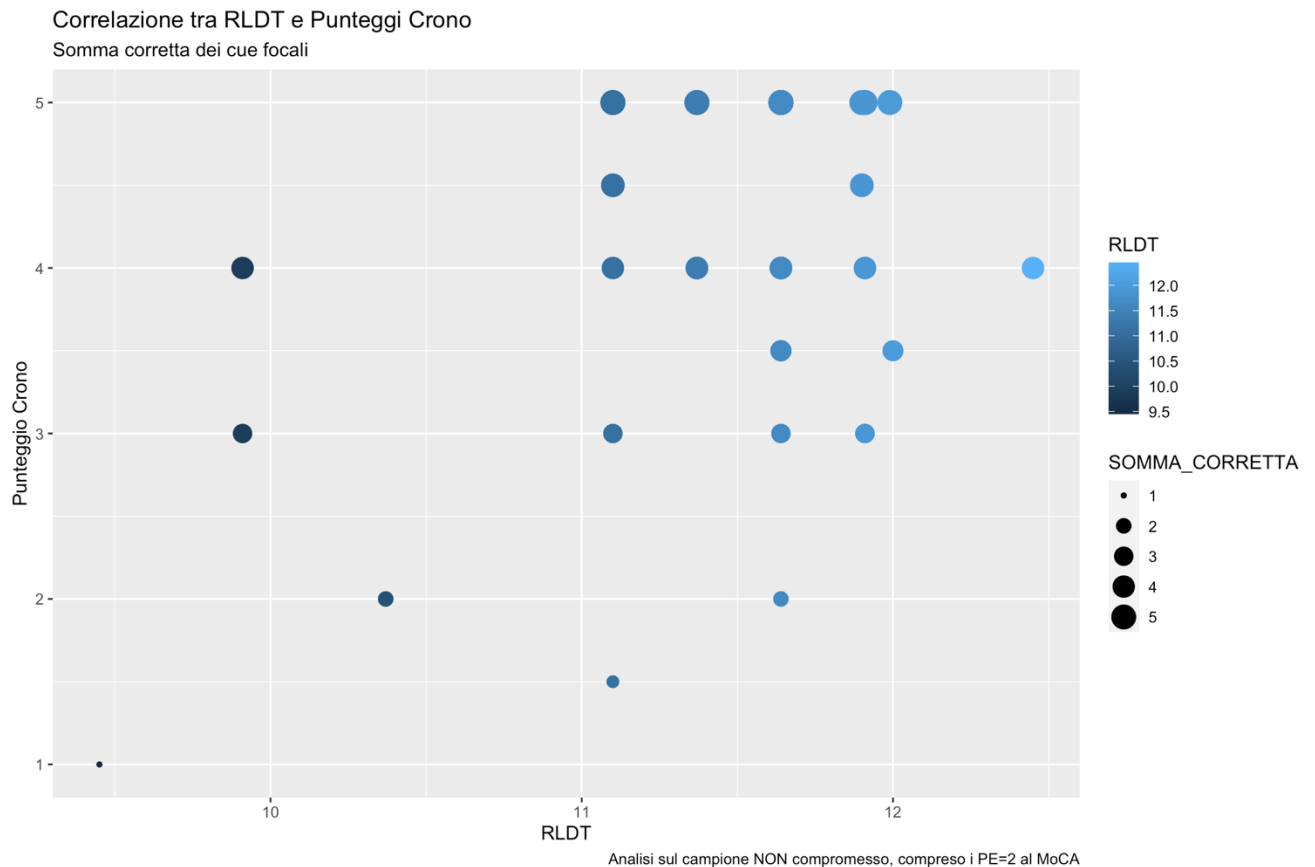


Figura 17: lo scatterplot sopra raffigurato mostra la correlazione positiva tra i punteggi di Crono PM per i *cue* focali e il punteggio del FCRST specificatamente nel richiamo differito totale (quindi compreso di facilitazione).

Non sono state individuate correlazioni significative tra i compiti di Crono e i vari dati socio anagrafici.

4.9 Discussione

La PM potrebbe essere considerata un *marker* precoce di declino cognitivo. Una sua compromissione emergerebbe specificatamente all'interno dei due processi principali che la sottendono: la ritenzione delle intenzioni differite al momento della loro esecuzione (componente retrospettiva), ma anche il sistema di attenzione controllata per il controllo degli stimoli (componente prospettica); questi due processi, sono sorretti da due profili neuroanatomici distinti (Nurdal et al., 2020). Una condizione di sovraccarico allostatico (AL),

a lungo andare, colpisce un *pool* di regioni corticali in parte sovrapponibile con quelle relative alla PM, come il lobo frontale (orbitofrontale mediale e frontali superiori) e lobo temporale (temporale superiore e paraippocampo). Questo pone l'analisi degli indici AL lungo un *continuum* nell'evoluzione della compromissione cognitiva e, implicitamente, dello studio sull'evoluzione della PM nel tempo (Ebmeier, 2018; Ottino-González et al., 2018).

Al tal proposito, questa ricerca si pone come obiettivo principale quello di studiare una possibile validazione di Crono, un *web software* idealizzato sulla base dei processi reclutati nell'attenzione controllata (Zuber et al., 2016) sottesi nella PM, indagati specificamente nei due compiti *event-based* con *cue* focale. Attraverso un reclutamento condotto nella città di Parma e provincia, è stato possibile raccogliere dati su un totale di 57 partecipanti.

L'analisi effettuata sul campione globale tramite regressione logistica ad un predittore mostra come, allo stato attuale, il software non sia in grado di predire l'appartenenza al gruppo SC o SNC dei singoli partecipanti. In dettaglio, Crono ha correttamente identificato il 63% del campione, percentuale insufficiente per la validazione di tale strumento; all'interno del gruppo SNC, la capacità discriminativa sembra tuttavia migliore (74% di veri negativi).

Utilizzando il *t-test* per campioni indipendenti è stata confermata la significatività della differenza tra le medie riportate dai due gruppi nei compiti focali: questo indica come i due compiti PM *event-based* siano in grado di rilevare la discrepanza presente tra un eventuale declino cognitivo e la sua assenza, andando a confermare l'ipotesi di ricerca specifica per questo elaborato. Inoltre, è stata individuata una correlazione positiva significativa, anche se di bassa entità, con il MMSE, uno dei test di *screening* impiegati in quest'indagine.

Andando in dettaglio a confrontare il campione dei soggetti con assenza di compromissione cognitiva (PE=3-4) e coloro che si collocano nel range medio-inferiore del campione normativo (PE=2; Conti et al., 2014), l'analisi ha evidenziato una correlazione positiva tra i punteggi ottenuti nei due compiti PM e quelli riportati nella rievocazione libera differita totale nel

FCRST (varianza comune del 19%). Una successiva analisi è stata svolta con il gruppo dei soggetti con PE=2 in quanto è quello più rappresentativo delle fasi prodromiche di declino cognitivo, le quali sono rilevate con un'alta sensibilità dal FCRST: tale strumento è particolarmente indicato nel riuscire a cogliere, specialmente nei pazienti aMCI, i segni tipici del suo decorso. Poiché anche i compiti prospettici riescono a detenere queste prime fasi di compromissione, una relazione tra gli *scoring* nel FCRST e nei *tasks* di Crono era attesa.

La specificità dei compiti PM *event-based*, di conseguenza, sembra particolarmente sensibile nell'individuare, rispetto ad un'analisi globale del funzionamento cognitivo (per quanto specifico per i MCI), i segni di un possibile deficit di natura amnesica.

Non sono state invece individuate correlazioni in base all'età e al genere: quest'ultimo risultato sembrerebbe in parte essere giustificato in letteratura, poiché nei soggetti femminili, la transizione da MCI a demenza sembra essere più rapida (Holland et al., 2013). Questo decorso renderebbe più complessa l'individuazione di una compromissione; inoltre, nel gruppo SNC, sono stati selezionati soggetti con punteggi superiori al *cutoff*, rendendo ulteriormente più difficoltosa l'individuazione di discrepanze nei soggetti in base al genere.

4.10 Conclusione

Al termine di questo percorso è stato possibile constatare come l'unico modo realmente efficace per cogliere i segni prodromici di una compromissione cognitiva, sia quello di prestare attenzione ai dettagli. Sono sufficienti minime variazioni all'interno della disregolazione omeostatica, attraverso l'asse HPA e il SNA, ma prolungate nel tempo, per giungere ad una catena di eventi il cui *outcome* finale si traduce in una sintomatologia omogenea in termini di neuropatologia e decorso (Matos & Souza-Talarico, 2019). L'alterazione neurobiologica che ne consegue comporta delle variazioni in termini di *performance* comportamentali, che per quanto minime risultano essere specifiche, individuabili attraverso lo studio dei vari domini

cognitivi, tra cui la memoria. Specificatamente all'interno del dominio mnemonico, la PM sembra essere il candidato migliore per studiarne una sua compromissione; per quanto non siano stati individuati in letteratura dei collegamenti diretti tra AL ed alterazioni della PM, è altrettanto vero che i due costrutti risultano essere sorretti da un substrato neuroanatomico in parte sovrapponibile (corteccia orbitofrontale, frontale superiore, temporale superiore, paraippocampale) rendendo, quantomeno da un punto di vista strutturale, le due dimensioni legate tra loro (Ebmeier, 2018; Ottino-González et al., 2018). Prendendo in considerazione l'aspetto comportamentale, è stato idealizzato un *software* per studiare specificatamente le sfumature su cui poggiano i processi esecutivi alla base della PM: Crono.

Nella sua prima interazione il programma non sembra essere in grado di predire, in modo robusto, l'appartenenza dei partecipanti ad uno dei due gruppi, nonostante il modello risulti statisticamente significativo. Tuttavia, viene confermata l'ipotesi che vede la PM (e i relativi tasks basati su *cue* focali) come *marker* precoce per individuare un eventuale declino cognitivo. L'attuale ricerca si è focalizzata sui SNC, nel quale Crono è riuscito a detenere correttamente un buon numero di soggetti (76%), si ipotizza quindi che il problema principale risieda nel riuscire a discriminare correttamente i soggetti con compromissione.

Durante la somministrazione sono emerse due specifiche difficoltà pratiche, risolvibili nelle future applicazioni e revisioni:

- Le istruzioni non sempre vengono comprese: se è vero che in diversi casi le difficoltà riguardano un effettivo limite ad elaborare cognitivamente le sequenze riportate su schermo (e in questo caso una eventuale bassa performance confermerebbe il declino cognitivo in atto), dall'altra parte alcuni compiti si potrebbero migliorare con alcuni suggerimenti extra.
- Età: superati i 70 anni, le difficoltà riscontrate nell'utilizzo di Crono rischiano di essere legate ad una diminuita manualità e familiarità nell'utilizzo di mouse e tastiera. Si

raccomanda di utilizzare meno tasti possibili ed eventualmente sarebbe interessante riuscire a convertire il software per un dispositivo *touchscreen*, al fine di rendere quanto più intuitivo il completamento dei compiti, laddove sia possibile;

Si consiglia di somministrare Crono, allo stato attuale, con il supporto di un operatore con competenze specifiche sull'argomento e che sia in grado, quindi, di fornire suggerimenti che non vadano ad influenzare le risposte previste dai vari compiti; questo è il limite principale di natura pratica. Nelle successive *release* si dovrà necessariamente procedere ad una revisione delle istruzioni, specificatamente nei compiti come “*Parole Bisillabiche*” (a volte non si distingue la consegna tra *cue* focale e non focale) e “*Updating*” (potrebbero emergere inizialmente molti dubbi su quale gruppo di parole rievocare).

In futuro sarebbe interessante poter applicare il software ad un numero maggiore di individui in contesti differenti da quello di ricerca, così come riuscire a distinguere a priori aMCI da naMCI e valutare le *performance* in *cue* non focali. I dati ottenuti, infatti, sono incoraggianti alla luce del problema specifico all'interno del campione SC: durante il reclutamento dei partecipanti, non è stato possibile individuare un consistente numero di MCI, questo ha impedito una sufficiente valutazione della sensibilità di Crono nel detenere i soggetti compromessi. Inoltre, essendo la condizione di MCI un *continuum* che si pone tra invecchiamento normale e patologico, sarebbe interessante utilizzare precocemente gli strumenti per l'analisi degli indici di carico allostatico (Juster et al., 2010) e studiarne il decorso in termini di outcome terziario attraverso la somministrazione di Crono. Questo permetterebbe un'analisi congiunta con due strumenti specifici, sensibili in periodi differenti, ma in stretta continuità tra di loro, che andrebbero a rafforzare l'indagine verso una condizione di decadimento cognitivo patologico: solo attraverso degli strumenti in grado di rilevare immediatamente i segnali dell'avanzamento di una fase prodromica, quando ancora non si manifestano evidenti segni di compromissione è possibile progettare un'azione precoce,

fondamentale per un intervento efficace di recupero e prevenzione. A tale scopo gli indici AL (Matos & Souza-Talarico, 2019) sembrano essere particolarmente indicati come biomarcatori, la cui prolungata esposizione indurrebbe un effetto “domino” di eventi, i cui risultati finali (terziari) possono comprendere varie malattie, tra cui il MCI fino al morbo di Alzheimer.

Bibliografia

- Ahtiluoto, S., Polvikoski, T., Peltonen, M., Solomon, A., Tuomilehto, J., Winblad, B., Kivipelto, M. (2010). Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology*, 75(13), 1195-1202.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., 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>
- Aldred, S., & Mecocci, P. (2010). Decreased dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentrations in plasma of Alzheimer's disease (AD) patients. *Archives of gerontology and geriatrics*, 51(1), e16-e18.
- Allan, C. L., Sexton, C. E., Kalu, U. G., McDermott, L. M., Kivimäki, M., Singh-Manoux, A., Ebmeier, K. P. (2012). Does the Framingham Stroke Risk Profile predict white-matter changes in late-life depression? *International psychogeriatrics*, 24(4), 524-531.
- Amariglio, R. E., Buckley, R. F., Mormino, E. C., Marshall, G. A., Johnson, K. A., Rentz, D. M., & Sperling, R. A. (2018). Amyloid-associated increases in longitudinal report of subjective cognitive complaints. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 4, 444-449.
- Andel, R., Crowe, M., Kåreholt, I., Wastesson, J., & Parker, M. G. (2011). Indicators of job strain at midlife and cognitive functioning in advanced old age. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66(3), 287-291.
- Andel, R., Infurna, F. J., Rickenbach, E. A. H., Crowe, M., Marchiondo, L., & Fisher, G. G. (2015). Job strain and trajectories of change in episodic memory before and after retirement: results from the Health and Retirement Study. *J Epidemiol Community Health*, 69(5), 442-446.
- Anstey, K., Cherbuin, N., Budge, M., & Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity reviews*, 12(5), e426-e437.
- Arrigoni, G., & De Renzi, E. (1964). Constructional apraxia and hemispheric locus of lesion. *Cortex*, 1(2), 170-197.
- Association, A. s. (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 11(3), 332-384.
- Atzmon, G., Gabriely, I., Greiner, W., Davidson, D., Schechter, C., & Barzilai, N. (2002). Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(11), M712-M715.
- Au, B., Dale-McGrath, S., & Tierney, M. C. (2017). Sex differences in the prevalence and incidence of mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 35, 176-199.
- Beydoun, M. A., Beydoun, H., & Wang, Y. (2008). Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 9(3), 204-218.
- Bonda, D. J., Stone, J. G., Torres, S. L., Siedlak, S. L., Perry, G., Kryscio, R., Zhu, X. (2014). Dysregulation of leptin signaling in Alzheimer disease: evidence for neuronal leptin resistance. *Journal of neurochemistry*, 128(1), 162-172.

- Bortolato, B., F Carvalho, A., & S McIntyre, R. (2014). Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, *13*(10), 1804-1818.
- Brandimonte, M. A., Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (2014). *Prospective memory: Theory and applications*. Psychology Press.
- Burgess, P. W., Gonen-Yaacovi, G., & Volle, E. (2011). Functional neuroimaging studies of prospective memory: what have we learnt so far? *Neuropsychologia*, *49*(8), 2246-2257.
- Cardounel, A., Regelson, W., & Kalimi, M. (1999). Dehydroepiandrosterone Protects Hippocampal Neurons Against Neurotoxin-Induced Cell Death: Mechanism of Action. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, *222*(2), 145-149.
- Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., & Gainotti, G. (1996). The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. *European neurology*, *36*(6), 378–384. <https://doi.org/10.1159/000117297>
- Carmen, S. (2013). Stress and cognition. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, *4*, 245-261.
- Cavuoto, M. G., Ong, B., Pike, K. E., Nicholas, C. L., & Kinsella, G. J. (2017). Naturalistic prospective memory in older adults: Predictors of performance on a habitual task. *Neuropsychological rehabilitation*, *27*(5), 744-758.
- Chi, S. Y., Rabin, L. A., Aronov, A., Fogel, J., Kapoor, A., & Wang, C. (2014). Differential focal and nonfocal prospective memory accuracy in a demographically diverse group of nondemented community-dwelling older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *20* (10), 1015-1027. doi: 10.1017/S1355617714000964.
- Chipi, E., Salvadori, N., Farotti, L., & Parnetti, L. (2019). Biomarker-based signature of Alzheimer's disease in pre-MCI individuals. *Brain sciences*, *9*(9), 213.
- Cho, S. H., Jung, B. H., Lee, W. Y., & Chung, B. C. (2006). Rapid column-switching liquid chromatography/mass spectrometric assay for DHEA-sulfate in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Biomedical Chromatography*, *20*(10), 1093-1097.
- Cojocaru, I. M., Cojocaru, M., Miu, G., & Sapira, V. (2011). Study of interleukin-6 production in Alzheimer's disease. *Rom J Intern Med*, *49*(1), 55-58.
- Cona, G., Arcara, G., Tarantino, V., & Bisiacchi, P. S. (2012). Electrophysiological correlates of strategic monitoring in event-based and time-based prospective memory. *PLoS One*, *7*(2), e31659.
- Cona, G., Bisiacchi, P. S., & Moscovitch, M. (2014). The effects of focal and nonfocal cues on the neural correlates of prospective memory: insights from ERPs. *Cerebral cortex*, *24*(10), 2630-2646.
- Conti, S., Bonazzi, S., Laiacona, M., Masina, M., & Coralli, M. V. (2015). Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Italian version: regression based norms and equivalent scores. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *36*(2), 209–214. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1921-3>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews neuroscience*, *3*(3), 201-215.
- Costa, A., Fadda, L., Perri, R., Brisindi, M., Lombardi, M. G., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2015). Sensitivity of a time-based prospective memory procedure in the assessment of amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *44*(1), 63-67.

- Costa, A., Peppe, A., Serafini, F., Zabberoni, S., Barban, F., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2014). Prospective memory performance of patients with Parkinson's disease depends on shifting aptitude: evidence from cognitive rehabilitation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(7), 717-726.
- Costa, A., Peppe, A., Zabberoni, S., Serafini, F., Barban, F., Scalici, F., Carlesimo, G. A. (2015). Prospective memory performance in individuals with Parkinson's disease who have mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 29(5), 782.
- Costa, A., Perri, R., Serra, L., Barban, F., Gatto, I., Zabberoni, S., Carlesimo, G. A. (2010). Prospective memory functioning in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 24(3), 327.
- Craik, F. I. (1986). A functional account of age differences in memory. *Human memory and cognitive capabilities: Mechanisms and performances*, 5, 409-422.
- Csernansky, J. G., Dong, H., Fagan, A. M., Wang, L., Xiong, C., Holtzman, D. M., & Morris, J. C. (2006). Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *American Journal of Psychiatry*, 163(12), 2164-2169.
- Davis, S. R., Shah, S. M., McKenzie, D. P., Kulkarni, J., Davison, S. L., & Bell, R. J. (2008). Dehydroepiandrosterone sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(3), 801-808.
- Debette, S., Seshadri, S., Beiser, A., Au, R., Himali, J., Palumbo, C., DeCarli, C. (2011). Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*, 77(5), 461-468.
- Dismukes, R. (2008). Prospective memory in aviation and everyday settings. *Prospective memory: Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives*, 411-428.
- Donohue, M. C., Sperling, R. A., Petersen, R., Sun, C.-K., Weiner, M. W., Aisen, P. S., & Initiative, A. S. D. N. (2017). Association between elevated brain amyloid and subsequent cognitive decline among cognitively normal persons. *Jama*, 317(22), 2305-2316.
- DSM-5. (2013). American Psychiatric Association.
- Duara, R., Loewenstein, D. A., Potter, E., Barker, W., Raj, A., Schoenberg, M., Greig, M. T. (2011). Pre-MCI and MCI: neuropsychological, clinical, and imaging features and progression rates. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(11), 951-960.
- Ebmeier, K. P. (2018). Allostatic load as a predictor of grey matter volume and white matter integrity in old age: The Whitehall II MRI study.
- Eikelenboom, P., Veerhuis, R., Scheper, W., Rozemuller, A., van Gool, W. A., & Hoozemans, J. (2006). The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*, 113(11), 1685.
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Richardson, S. L., Guynn, M. J., & Cunfer, A. R. (1995). Aging and prospective memory: Examining the influences of self-initiated retrieval processes. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 21(4), 996.
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Thomas, R., Mayfield, S., Shank, H., Morrisette, N., & Breneiser, J. (2005). Multiple processes in prospective memory retrieval: factors determining monitoring versus spontaneous retrieval. *Journal of Experimental Psychology: General*, 134(3), 327.
- Ennis, G. E., Hess, T. M., & Smith, B. T. (2013). The impact of age and motivation on cognitive effort: implications for cognitive engagement in older adulthood. *Psychology and aging*, 28(2), 495.

- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, *19*(10), 1030-1039.
- Ferri, R., Rundo, F., Bruni, O., Terzano, M. G., & Stam, C. J. (2008). The functional connectivity of different EEG bands moves towards small-world network organization during sleep. *Clinical Neurophysiology*, *119*(9), 2026-2036.
- Fewlass, D. C., Noboa, K., Pi-Sunyer, F. X., Johnston, J. M., Yan, S. D., & Tezapsidis, N. (2004). Obesity-related leptin regulates Alzheimer's A β . *The FASEB journal*, *18*(15), 1870-1878.
- Fogal, B., & Hewett, S. J. (2008). Interleukin-1 β : a bridge between inflammation and excitotoxicity? *Journal of neurochemistry*, *106*(1), 1-23.
- Forny-Germano, L., De Felice, F. G., & Vieira, M. N. d. N. (2019). The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 1027.
- Frasson, P., Ghiretti, R., Catricalà, E., Pomati, S., Marcone, A., Parisi, L., Rossini, P. M., Cappa, S. F., Mariani, C., Vanacore, N., & Clerici, F. (2011). Free and Cued Selective Reminding Test: an Italian normative study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *32*(6), 1057–1062. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0607-3>
- General Assembly of the World Medical Association. (2014). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*, *81*(3), 14-18.
- Gillis, C., Mirzaei, F., Potashman, M., Ikram, M. A., & Maserejian, N. (2019). The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *11*, 248-256.
- Gordon, B. A., Shelton, J. T., Bugg, J. M., McDaniel, M. A., & Head, D. (2011). Structural correlates of prospective memory. *Neuropsychologia*, *49*(14), 3795-3800.
- Grambaite, R., Hessen, E., Auning, E., Aarsland, D., Selnes, P., & Fladby, T. (2013). Correlates of subjective and mild cognitive impairment: depressive symptoms and CSF biomarkers. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, *3*(1), 291-300.
- Greco, S. J., Bryan, K. J., Sarkar, S., Zhu, X., Smith, M. A., Ashford, J. W., Casadesus, G. (2010). Leptin reduces pathology and improves memory in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *19*(4), 1155-1167.
- Green, K. N., Billings, L. M., Roozendaal, B., McGaugh, J. L., & LaFerla, F. M. (2006). Glucocorticoids increase amyloid- β and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, *26*(35), 9047-9056.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(1), 253-258.
- Gruenewald, T. L., Seeman, T. E., Ryff, C. D., Karlamangla, A. S., & Singer, B. H. (2006). Combinations of biomarkers predictive of later life mortality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(38), 14158-14163. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606215103>
- Head, D., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Raz, N. (2008). Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology*, *22*(4), 491.
- Henry, J. D., MacLeod, M. S., Phillips, L. H., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of prospective memory and aging. *Psychology and aging*, *19*(1), 27.

- Holland, D., Desikan, R. S., Dale, A. M., & McEvoy, L. K. (2013). Higher rates of decline for women and apolipoprotein E ϵ 4 carriers. *American Journal of Neuroradiology*, *34*(12), 2287-2293.
- Hottman, D. A., Chernick, D., Cheng, S., Wang, Z., & Li, L. (2014). HDL and cognition in neurodegenerative disorders. *Neurobiology of disease*, *72*, 22-36.
- Ihle, A., Kliegel, M., Hering, A., Ballhausen, N., Lagner, P., Benusch, J., Schnitzspahn, K. M. (2014). Adult age differences in prospective memory in the laboratory: are they related to higher stress levels in the elderly? [Original Research]. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*(1021). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01021>
- Juster, R.-P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(1), 2-16.
- Kalpourzos, G., Eriksson, J., Sjölie, D., Molin, J., & Nyberg, L. (2010). Neurocognitive systems related to real-world prospective memory. *PLoS one*, *5*(10), e13304.
- Kawano, M., Kawakami, M., Otsuka, M., Yashima, H., Yaginuma, T., & Ueki, A. (1995). Marked decrease of plasma apolipoprotein AI and AII in Japanese patients with late-onset non-familial Alzheimer's disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, *239*(2), 209-211.
- Kim, M. W., Abid, N. b., Jo, M. H., Jo, M. G., Yoon, G. H., & Kim, M. O. (2017). Suppression of adiponectin receptor 1 promotes memory dysfunction and Alzheimer's disease-like pathologies. *Scientific Reports*, *7*(1), 12435. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12632-9>
- Kliegel, M., Jäger, T., Altgassen, M., & Shum, D. (2008). Clinical neuropsychology of prospective memory. In *Prospective memory: Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives*. (pp. 283-308). Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates.
- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2002). Complex prospective memory and executive control of working memory: A process model. *Psychological Test and Assessment Modeling*, *44*(2), 303.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research reviews*, *29*(2-3), 169-195.
- Knight, J. B., Ethridge, L. E., Marsh, R. L., & Clementz, B. A. (2010). Neural correlates of attentional and mnemonic processing in event-based prospective memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*, 5.
- Knopman, D., Jack, C., Wiste, H., Weigand, S., Vemuri, P., Lowe, Ivnik, R. (2012). Short-term clinical outcomes for stages of NIA-AA preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, *78*(20), 1576-1582.
- Kulstad, J. J., McMillan, P. J., Leverenz, J. B., Cook, D. G., Green, P. S., Peskind, E. R., Craft, S. (2005). Effects of chronic glucocorticoid administration on insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in the aged macaque. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *64*(2), 139-146.
- Kumar, S., Grundeis, F., Brand, C., Hwang, H.-J., Mehnert, J., & Pleger, B. (2016). Differences in insula and pre-/frontal responses during reappraisal of food in lean and obese humans. *Frontiers in human neuroscience*, *10*, 233.
- Lai, K. S. P., Liu, C. S., Rau, A., Lanctôt, K. L., Köhler, C. A., Pakosh, M., Herrmann, N. (2017). Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *88*(10), 876-882.

- Lajeunesse, A., Potvin, M.-J., Labelle, V., Joubert, S., & Rouleau, I. (2021). Characterization of prospective memory in mild cognitive impairment by using the Ecological test of Prospective Memory. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 28(3), 367-391.
- Lewis, T. L., Cao, D., Lu, H., Mans, R. A., Su, Y. R., Jungbauer, L., Li, L. (2010). Overexpression of human apolipoprotein AI preserves cognitive function and attenuates neuroinflammation and cerebral amyloid angiopathy in a mouse model of Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*, 285(47), 36958-36968.
- Liu, H.-C., Hu, C.-J., Chang, J.-G., Sung, S.-M., Lee, L.-S., Yuan, R.-Y., & Leu, S.-J. (2006). Proteomic identification of lower apolipoprotein AI in Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 21(3), 155-161.
- Loewenstein, D. A., Greig, M. T., Schinka, J. A., Barker, W., Shen, Q., Potter, E., Schoenberg, M. (2012). An investigation of PreMCI: subtypes and longitudinal outcomes. *Alzheimer's & Dementia*, 8(3), 172-179.
- Logan, G. D., Schachar, R. J., & Tannock, R. (1997). Impulsivity and Inhibitory Control. *Psychological Science*, 8(1), 60-64.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434-445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
- Matos, T. M., & Souza-Talarico, J. N. D. (2019). How stress mediators can cumulatively contribute to Alzheimer's disease An allostatic load approach. *Dementia & neuropsychologia*, 13(1), 11-21. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-010002>
- Magni, E., Binetti, G., Bianchetti, A., Rozzini, R., & Trabucchi, M. (1996). Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *European journal of neurology*, 3(3), 198-202. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1996.tb00423.x>
- Monaco, M., Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2013). Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 34(5), 749-754. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1130-x>
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: A multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology: The Official Journal of the Society for Applied Research in Memory and Cognition*, 14(7), S127-S144.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). Prospective memory: An overview and synthesis of an emerging field.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2011). The neuropsychology of prospective memory in normal aging: A componential approach. *Neuropsychologia*, 49(8), 2147-2155.
- McEwen, B. S. (1998a). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England journal of medicine*, 338(3), 171-179.
- McEwen, B. S. (1998b). Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York academy of sciences*, 840(1), 33-44.
- McEwen, B. S. (2015). Biomarkers for assessing population and individual health and disease related to stress and adaptation. *Metabolism*, 64(3), S2-S10.
- McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. *Archives of internal medicine*, 153(18), 2093-2101.
- Meiberth, D., Scheef, L., Wolfsgruber, S., Boecker, H., Block, W., Traeber, F., Spottke, A. (2015). Cortical thinning in individuals with subjective memory impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(1), 139-146.

- Mielke, M. M., Vemuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clinical epidemiology*, 6, 37.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49–100.
- Miraglia, F., Vecchio, F., Marra, C., Quaranta, D., Alù, F., Peroni, B., Rossini, P. M. (2020). Small world index in default mode network predicts progression from mild cognitive impairment to dementia. *International journal of neural systems*, 30(02), 2050004.
- Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., Rami, L. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & Dementia*, 13(3), 296-311.
- Ng, R. C.-L., Cheng, O.-Y., Jian, M., Kwan, J. S.-C., Ho, P. W.-L., Cheng, K. K.-Y., Chung, S. K. (2016). Chronic adiponectin deficiency leads to Alzheimer's disease-like cognitive impairments and pathologies through AMPK inactivation and cerebral insulin resistance in aged mice. *Molecular neurodegeneration*, 11(1), 1-16.
- Nurdal, V., Wearn, A., Knight, M., Kauppinen, R., & Coulthard, E. (2020). Prospective memory in prodromal Alzheimer's disease: Real world relevance and correlations with cortical thickness and hippocampal subfield volumes. *NeuroImage: Clinical*, 26, 102226.
- Ottino-González, J., Jurado, M., García-García, I., Segura, B., Marqués-Iturria, I., Sender-Palacios, M. J., Junqué, C. (2018). Allostatic load and disordered white matter microstructure in overweight adults. *Scientific reports*, 8(1), 1-12.
- Ottino-González, J., Jurado, M. A., García-García, I., Segura, B., Marqués-Iturria, I., Sender-Palacios, M. J., Junqué, C. (2017). Allostatic load is linked to cortical thickness changes depending on body-weight status. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 639.
- Perez-Gonzalez, R., Alvira-Botero, M., Robayo, O., Antequera, D., Garzón, M., Martín-Moreno, A. M., Carro, E. (2014). Leptin gene therapy attenuates neuronal damages evoked by amyloid- β and rescues memory deficits in APP/PS1 mice. *Gene therapy*, 21(3), 298-308.
- Peter, J., & Kliegel, M. (2018). The age-prospective memory paradox: Is it about motivation? *Clinical and translational neuroscience*, 2(2), 2514183X18807103.
- Petersen, R. C. (2011). Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*, 364(23), 2227-2234. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0910237>
- Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 22(2 Dementia), 404.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, 275(3), 214-228.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International psychogeriatrics*, 9(S1), 65-69.
- O. Pino, F. Poletti and P. Caffarra, "Cognitive Demand and Reminders Effect on Time-Based Prospective Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment (AMCI) and in Healthy Elderly," *Open Journal of Medical Psychology*, Vol. 2 No. 1, 2013, pp. 35-46. doi: [10.4236/ojmp.2013.21007](https://doi.org/10.4236/ojmp.2013.21007)
- Popp, J., Wolfsgruber, S., Heuser, I., Peters, O., Hüll, M., Schröder, J., Jahn, H. (2015). Cerebrospinal fluid cortisol and clinical disease progression in MCI and dementia of Alzheimer's type. *Neurobiology of aging*, 36(2), 601-607.

- Profenno, L. A., Porsteinsson, A. P., & Faraone, S. V. (2010). Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological psychiatry*, 67(6), 505-512.
- Qiu, L., Lui, S., Kuang, W., Huang, X., Li, J., Zhang, J., Gong, Q. (2014). Regional increases of cortical thickness in untreated, first-episode major depressive disorder. *Translational psychiatry*, 4(4), e378-e378.
- Rami, L., Fortea, J., Bosch, B., Solé-Padullés, C., Lladó, A., Iranzo, A., Molinuevo, J. L. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers and memory present distinct associations along the continuum from healthy subjects to AD patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 23(2), 319-326.
- Reisberg, B. (1988). Global deterioration scale (GDS). *Psychopharmacol. Bull.*, 24, 661-663.
- Rendell, P. G., McDaniel, M. A., Forbes, R. D., & Einstein, G. O. (2007). *Age-related effects in prospective memory are modulated by ongoing task complexity and relation to target cue*. In (Version 3) [doi:10.1080/13825580600579186]. Taylor & Francis.
- Sanford, A. M. (2017). Mild cognitive impairment. *Clinics in geriatric medicine*, 33(3), 325-337.
- Schnitzspahn, K. M., Stahl, C., Zeintl, M., Kaller, C. P., & Kliegel, M. (2013). The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Developmental psychology*, 49(8), 1544.
- Schultz, S. A., Oh, J. M., Kosciak, R. L., Dowling, N. M., Gallagher, C. L., Carlsson, C. M., Rowley, H. A. (2015). Subjective memory complaints, cortical thinning, and cognitive dysfunction in middle-age adults at risk of AD. *Alzheimer's & dementia: diagnosis, assessment & disease monitoring*, 1(1), 33-40.
- Scullin, M. K., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2010). Control of cost in prospective memory: evidence for spontaneous retrieval processes. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 36(1), 190.
- Seeman, T., Gruenewald, T., Karlamangla, A., Sidney, S., Liu, K., McEwen, B., & Schwartz, J. (2010). Modeling multisystem biological risk in young adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*, 22(4), 463-472. <https://doi.org/10.1002/ajhb.21018>
- Seeman, T. E., Singer, B., Rowe, J., & McEwen, B. (2001). Exploring a new concept of cumulative biological risk—allostatic load and its health consequences: MacArthur Studies of Successful Aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America*,
- Seeman, T. E., Singer, B. H., Rowe, J. W., Horwitz, R. I., & McEwen, B. S. (1997). Price of adaptation—allostatic load and its health consequences: MacArthur studies of successful aging. *Archives of internal medicine*, 157(19), 2259-2268.
- Sindi, S., Hagman, G., Håkansson, K., Kulmala, J., Nilsen, C., Kåreholt, I., Kivipelto, M. (2017). Midlife work-related stress increases dementia risk in later life: the CAIDE 30-year study. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 72(6), 1044-1053.
- Singh-Manoux, A., Gimeno, D., Kivimaki, M., Brunner, E., & Marmot, M. G. (2008). Low HDL cholesterol is a risk factor for deficit and decline in memory in midlife: the Whitehall II study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(8), 1556-1562.
- Song, J., Birn, R. M., Boly, M., Meier, T. B., Nair, V. A., Meyerand, M. E., & Prabhakaran, V. (2014). Age-related reorganizational changes in modularity and functional connectivity of human brain networks. *Brain connectivity*, 4(9), 662-676.

- Song, S.-W., Chung, J.-H., Rho, J. S., Lee, Y.-A., Lim, H.-K., Kang, S.-G., Kim, S.-H. (2015). Regional cortical thickness and subcortical volume changes in patients with metabolic syndrome. *Brain imaging and Behavior*, 9(3), 588-596.
- Souza-Talarico, J. N., Chaves, E. C., Lupien, S. J., Nitrini, R., & Caramelli, P. (2010). Relationship between cortisol levels and memory performance may be modulated by the presence or absence of cognitive impairment: evidence from healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease subjects. *Journal of Alzheimer's disease*, 19(3), 839-848.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Montine, T. J. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 280-292.
- Sterling, P., & Eyer, J. (1988). Handbook of Life Stress, Cognition and Health Edited by S. Fisher and J. Reason Copyright 1988 John Wiley & Sons. In.
- Thambisetty, M., Simmons, A., Velayudhan, L., Hye, A., Campbell, J., Zhang, Y., Güntert, A. (2010). Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry*, 67(7), 739-748.
- Timmers, T., Ossenkoppele, R., Verfaillie, S. C., van der Weijden, C. W., Slot, R. E., Wesselman, L. M., Prins, N. D. (2019). Amyloid PET and cognitive decline in cognitively normal individuals: the SCIENCE project. *Neurobiology of aging*, 79, 50-58.
- Tondelli, M., Wilcock, G. K., Nichelli, P., De Jager, C. A., Jenkinson, M., & Zamboni, G. (2012). Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 33(4), 825-825. e836.
- Tong, J.-q., Zhang, J., Hao, M., Yang, J., Han, Y.-f., Liu, X.-j., Qi, J.-s. (2015). Leptin attenuates the detrimental effects of β -amyloid on spatial memory and hippocampal later-phase long term potentiation in rats. *Hormones and behavior*, 73, 125-130.
- van den Berg, E., Kant, N., & Postma, A. (2012). Remember to buy milk on the way home! A meta-analytic review of prospective memory in mild cognitive impairment and dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(4), 706-716.
- Vecchio, F., Miraglia, F., Marra, C., Quaranta, D., Vita, M. G., Bramanti, P., & Rossini, P. M. (2014). Human brain networks in cognitive decline: a graph theoretical analysis of cortical connectivity from EEG data. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(1), 113-127.
- Vecchio, F., Miraglia, F., Quaranta, D., Granata, G., Romanello, R., Marra, C., Rossini, P. M. (2016). Cortical connectivity and memory performance in cognitive decline: a study via graph theory from EEG data. *Neuroscience*, 316, 143-150.
- Verfaillie, S. C., Tijms, B., Versteeg, A., Benedictus, M. R., Bouwman, F. H., Scheltens, P., van der Flier, W. M. (2016). Thinner temporal and parietal cortex is related to incident clinical progression to dementia in patients with subjective cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 5, 43-52.
- Vogels, W. W., Dekker, M. R., Brouwer, W. H., & de Jong, R. (2002). Age-related changes in event-related prospective memory performance: A comparison of four prospective memory tasks. *Brain and Cognition*, 49(3), 341-362.
- von Känel, R., Dimsdale, J. E., Patterson, T. L., & Grant, I. (2003). Acute procoagulant stress response as a dynamic measure of allostatic load in Alzheimer caregivers. *Annals of Behavioral Medicine*, 26(1), 42-48.
- West, R., Bowry, R., & Krompinger, J. (2006). The effects of working memory demands on the neural correlates of prospective memory. *Neuropsychologia*, 44(2), 197-207.

- West, R., & Kropfing, J. (2005). Neural correlates of prospective and retrospective memory. *Neuropsychologia*, 43(3), 418-433.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Almkvist, O. (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.
- Wolfgruber, S., Polcher, A., Koppa, A., Kleinedam, L., Froelich, L., Peters, O., Maier, W. (2017). Cerebrospinal fluid biomarkers and clinical progression in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(3), 939-950.
- Younes, L., Albert, M., Miller, M. I., & Team, B. R. (2014). Inferring changepoint times of medial temporal lobe morphometric change in preclinical Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 5, 178-187.
- Zahodne, L. B., & Tremont, G. (2013). Unique effects of apathy and depression signs on cognition and function in amnesic mild cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry*, 28(1), 50-56.
- Zuber, S., Kliegel, M., & Ihle, A. (2016). An individual difference perspective on focal versus nonfocal prospective memory. *Memory & Cognition*, 44(8), 1192-1203.