



# UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

TITOLO DELLA TESI

**I COMPITI PROSPETTICI CON CUE FOCAL E IDENTIFICANO LA  
COMPROMISSIONE COGNITIVA LIEVE? UNO STUDIO  
ESPLORATIVO**

Relatore:

***Chiar.ma Prof.ssa:*** OLIMPIA PINO

Controrelatore:

***Chiar.mo Prof:*** PAOLO CAFFARRA

Laureanda:

ELISA BERTONI

ANNO ACCADEMICO 2020 - 2021

*Abstract:* il termine *Mild Cognitive Impairment* (MCI) designa uno stato di transizione tra i cambiamenti cognitivi relati al normale invecchiamento e la demenza. Tra i *markers* precoci di declino cognitivo, uno dei più promettenti ed indagati è la compromissione della memoria prospettica (PM); le indagini più recenti segnalano, in particolare, una dissociazione delle prestazioni PM *event-based* negli individui MCI in funzione della focalità del *cue*, che si traduce in un deficit evidente nell'esecuzione di *tasks* focali. Il presente studio esplorativo ha testato tale ipotesi attraverso l'impiego di un software (Crono), ideato per indagare la funzione cognitiva tramite 5 rapidi test, due dei quali incentrati sulla PM e divisi in prove focali e non focali; l'obiettivo principale di quest'indagine risiede proprio nella validazione del suddetto strumento. Cinquantasette partecipanti, reclutati tramite campionamento randomico, sono stati sottoposti ad una batteria di test standardizzata – la quale ha consentito la distinzione del campione in soggetti non compromessi (SNC) ed individui compromessi (SC) – e successivamente, a Crono. Tramite l'applicazione di un modello basato su regressione logistica, non è stata evidenziata una capacità predittiva del software nel classificare i partecipanti in uno dei due *cluster* proposti; nello specifico, tale strumento ha rilevato una scarsa sensibilità nella detezione di compromissione cognitiva, tradottasi in un'elevata percentuale di falsi negativi all'interno del gruppo SC (52%). Nonostante ciò, il confronto dei punteggi medi riportati nei compiti focali dai due *cluster* ha evidenziato una performance significativamente decrementata nel gruppo degli individui compromessi, corroborando il ruolo della compromissione della PM come indicatore di declino cognitivo. In conclusione, considerata l'odierna abilità discriminativa di Crono ed auspicando un suo futuro impiego in ambito clinico, tale indagine evidenzia la necessità di ulteriori convalide, nonché un implemento della capacità di tale strumento di rilevare uno stato di compromissione cognitiva.

*Abstract:* The term Mild Cognitive Impairment (MCI) designates a transitional state between cognitive changes related to normal aging and dementia. Among the early markers of cognitive decline, one of the most promising and investigated is the impairment of prospective memory (PM); most recent investigations report, in particular, a dissociation of event-based PM performance in MCI individuals as a function of cue focality, resulting in an evident deficit in the performance of focal tasks. The present exploratory study tested this hypothesis through the use of a software (Crono), designed to investigate cognitive function by means of 5 rapid tests, two of which focused on PM and divided into focal and non-focal tests; the main objective of this investigation lies precisely in the validation of the aforementioned instrument. Fifty-seven participants, recruited by random sampling, were subjected to a standardized battery of tests - which allowed the distinction of the sample in non-compromised individuals (CNS) and compromised individuals (SC) - and subsequently, to Crono. Through the application of a model based on logistic regression, a predictive ability of the software in classifying participants into one of the two proposed clusters was not evidenced; specifically, this tool revealed a low sensitivity in detecting cognitive impairment, resulting in a high percentage of false negatives within the SC group (52%). Nevertheless, the comparison of the mean scores reported in the focal tasks by the two clusters showed a significantly decreased performance in the group of impaired individuals, corroborating the role of PM impairment as an indicator of cognitive decline. In conclusion, considering the current discriminative ability of Crono and hoping for its future use in clinical settings, this investigation highlights the need for further validation, as well as an enhancement of the ability of this instrument to detect a state of cognitive impairment.

## **Indice:**

### **1. *Mild Cognitive Impairment* (MCI): a cavallo tra normalità e patologia**

#### **1.1 Definizione del costrutto e caratterizzazione clinica**

#### **1.2 *Screening* neuropsicologico, indagine neuroimaging e valutazione dei biomarcatori**

1.2.1 Strumenti neuropsicologici

1.2.2 Neuroimaging

1.2.3 Valutazione dei *biomarkers*

#### **1.3 Epidemiologia**

#### **1.4 Fattori di rischio**

1.4.1 Fattori modificabili

1.4.2 Fattori non modificabili

1.4.3 Riepilogo e prevenzione

### **2. Compromissione della memoria prospettica negli individui con deterioramento cognitivo lieve**

#### **2.1 Memoria prospettica (PM): definizione e cambiamenti in funzione dell'età**

#### **2.2 Classificazione della PM in base al *cue***

## **2.3 Substrato neuroanatomico della PM**

## **2.4 MCI e PM: performance nei *tasks* con *cue* focale e non focale.**

# **3. Indagine sperimentale**

## **3.1 Obiettivi**

### 3.1.1 Ipotesi sperimentali

## **3.2 Metodologia**

### 3.2.1 Etica dello studio

### 3.2.2 Partecipanti

### 3.2.3 Strumenti neuropsicologici

### 3.2.4 Crono

## **3.3 Procedura**

## **3.4 Disegno sperimentale**

## **3.5 Analisi dei dati**

## **3.6 Risultati**

## **3.7 Discussione**

## **3.8 Conclusioni e prospettive future**

# **1. *Mild Cognitive Impairment* (MCI): a cavallo tra normalità e patologia.**

## **1.1 Definizione del costrutto e caratterizzazione clinica.**

È evidenza nota in letteratura l'esistenza di uno stadio intermedio tra il normale declino psico-fisico legato all'invecchiamento e la demenza: tale stato di transizione trova la sua concettualizzazione più esaustiva nel costrutto di deterioramento cognitivo lieve (MCI), attraverso cui si designa un globale peggioramento delle abilità cognitive, in assenza di una significativa alterazione del funzionamento quotidiano di chi ne soffre (Petersen et al., 2008). Il termine MCI, introdotto nel 1988 dal gruppo di Reinsberg, ha conosciuto fortuna soprattutto grazie al contributo di Petersen ed i suoi colleghi della Mayo Clinic: questi, sulla base di uno studio osservazionale su partecipanti sani e pazienti con malattia di Alzheimer (AD), hanno difatti proposto i primi criteri diagnostici per categorizzare coloro che si collocano all'interno di questa zona grigia, rappresentata da: 1) percepito declino mnestico da parte del soggetto; 2) compromissione oggettiva del suddetto dominio per livello di istruzione ed età; 3) abilità cognitive generalmente preservate; 4) funzionamento quotidiano conservato; 5) assenza di demenza. Nondimeno, lo stesso gruppo di ricerca ha presentato la distinzione di tale condizione in vari sottodomini tra di loro incrociati: MCI a dominio singolo/ multiplo, MCI amnesico/non amnesico (Petersen et al., 2001). Si parla di MCI amnesico (a-MCI) quando il soggetto presenta compromissione del solo dominio mnestico, mentre la sottoforma non amnesica (na-MCI) prevede il declino di una o più funzione cognitive diverse dalla memoria; inoltre, nel caso in cui sia una singola facoltà ad essere intaccata, la diagnosi sarà di MCI a singolo dominio, viceversa se il decadimento riguarda più funzioni sarà di MCI a dominio multiplo. Per quanto concerne il sottotipo amnesico, quello a singolo dominio risulta maggiormente relato ad un

rischio di evoluzione in Alzheimer (AD), mentre quello multi-dominio ad una prognosi di AD o demenza vascolare (VaD); il sottotipo non amnesico, sia in caso di condizione a singolo dominio, sia in caso di dominio multiplo, è relato ad un rischio di prognosi in demenza frontotemporale (FTD), demenza a corpi di Lewy (DLB) e demenza di Parkinson (PDD; figura 1) (Giau et al., 2019).

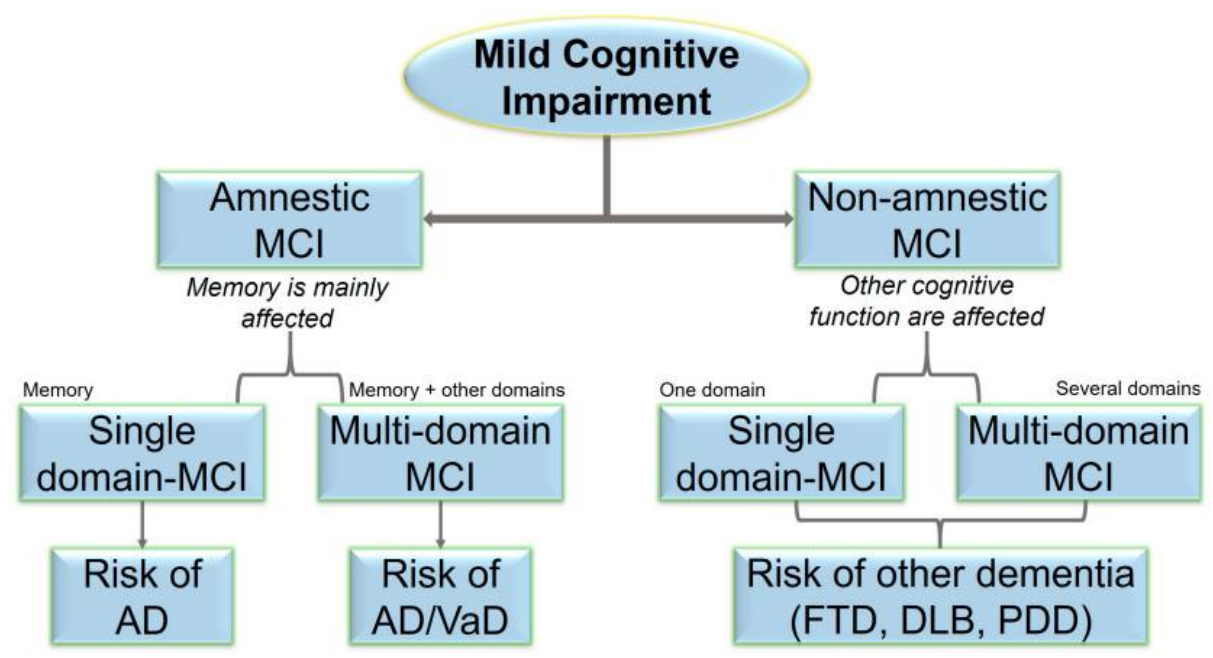


Figura 1: viene riportata la distinzione di MCI nei vari sottotipi: quello amnesico prevede prettamente la compromissione mnestica, quello non amnesico, invece, il deterioramento di un'altra facoltà cognitiva; ciascuno di questi cluster può ulteriormente essere distinto in “dominio singolo”, quando un solo dominio viene impattato, o “dominio multiplo”, quando vi è un effetto su più abilità cognitive. (Giau et al., 2019).

La compromissione mnestica, fortemente enfatizzata agli albori del costrutto, veniva riconosciuta come requisito diagnostico privilegiato, nonché come elemento prodromico per una possibile successiva diagnosi di Alzheimer; tuttavia, le linee guida più recenti fanno riferimento ad un declino cognitivo generale (Anderson, 2019), in accordo con la molteplicità dei profili attraverso cui si esplica questa “*sindrome clinica*” (Petersen et al., 2014). Gli attuali criteri diagnostici hanno quindi lo scopo di catturare questa eterogeneità, trascendendo l’iniziale focalizzazione su un sottotipo specifico di MCI – quello amnesico, per l’appunto – su cui si

erano concentrati anche i ricercatori del *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA). Nel 2013, col fine di categorizzare la fase di pre-demenza, è stato introdotto all'interno della quinta edizione del manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM 5) il “disturbo neurocognitivo lieve” (*mild Neurocognitive Disorder*, NCD), che può essere considerato equivalente al MCI; i criteri proposti sono i seguenti:

- declino in uno o più domini cognitivi, riportato dal paziente, da un informatore o da un clinico, o attraverso test oggettivi (criterio 1);
- indipendenza funzionale del soggetto preservata (2);
- i disturbi cognitivi non sono confinati ad episodi di delirio e non possono essere spiegati meglio da un'altra condizione (3 e 4);
- assenza di demenza (5; *American Psychiatric Association*, 2013).

Viene inoltre operata una distinzione tra NCD lieve e maggiore, in cui la prima fa riferimento ad una condizione pre-clinica, mentre la seconda concerne un quadro analogo alla demenza (Petersen et al., 2014). Nonostante i criteri più recenti siano quelli del costrutto annoverato nel DSM 5, il termine MCI continua ad essere dominante nell'ambito clinico ed empirico (Anderson, 2019). L'approccio adottato dal DSM prevede non solo una classificazione clinica dei soggetti, ma anche il tentativo di determinare l'eziologia del disturbo, dalle sue fasi prodromiche alle previsioni circa l'eventuale quadro di evoluzione; questa proposta è analoga all'idea avanzata da Petersen nel 2004, il quale auspicava la possibilità di determinare il tipo di demenza successiva al MCI attraverso la combinazione di sottotipi clinici del disturbo e fattori eziologici (Petersen, 2004). Diversamente da quanto si ritenesse in passato, gli studi più recenti suggeriscono che il MCI sia associato non solo ai diversi tipi di demenza – morbo di Alzheimer, demenza fronto-temporale, demenza vascolare, malattia a corpi di Lewy – ma a molteplici disturbi: morbo di Parkinson, malattia di Huntington, lesioni cerebrali traumatiche (*Traumatic*



*Brain Injury*, TBI), virus dell'immunodeficienza, ictus (Sachdev et al., 2014). Per quanto concerne gli ultimi tre, solitamente il deterioramento cognitivo è conseguente agli stessi, mentre nel caso di disturbi legati prettamente alla cognizione, il MCI si manifesta nella fase prodromica (Sandford, 2017).

Dati i diversi quadri prognostici relati ai vari sottotipi del disturbo, risulta fondamentale l'identificazione tempestiva degli elementi causali alla base dello stesso e, a tal proposito, lo *screening* e la diagnosi precoce sono strumenti preziosi per arrestare o rallentare il decorso in uno dei quadri precedentemente discussi.

## **1.2 *Screening* neuropsicologico, indagine neuroimaging e valutazione dei biomarcatori.**

**1.2.1 *Strumenti neuropsicologici.*** Molteplici autori raccomandano una valutazione cognitiva standardizzata per la diagnosi di MCI, nonché l'indagine neuroimaging e l'analisi dei biomarcatori per decretare i fattori eziologici alla base dello stesso (Sanford 2017); per quanto concerne lo *screening* neuropsicologico, vi sono numerosi strumenti che possono essere adoperati, ma quelli privilegiati – quantomeno nell'ambito clinico-geriatrico – sono il *Mini Mental State Examination* (MMSE) e il *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA). Il MMSE nasce nel 1975 come strumento di valutazione cognitiva per pazienti psichiatrici (Breton et al., 2018; Folstein et al., 1975) e prevede la valutazione di molteplici domini cognitivi, tra cui orientamento spazio-temporale, detezione di informazioni, attenzione e calcolo, richiamo immediato, linguaggio e capacità visuo-costruttiva; inoltre, è il test maggiormente utilizzato per definire il criterio della "funzione cognitiva generale conservata" tra quelli elencati da Petersen (Crista et al., 2013), nonché uno dei più somministrati in ambito clinico ed empirico per l'analisi

della gravità della demenza (Ciesielska et al., 2016); nonostante ciò, numerosi autori hanno evidenziato i limiti di questo strumento, primo tra tutti la scarsa accuratezza nella rilevazione delle fasi precoci di decadimento cognitivo, che lo rende, di conseguenza, poco adatto per la diagnosi di MCI (ibidem). Per tale motivo sono stati sviluppati test alternativi, tra cui il *Montreal Cognitive Assessment Scale* (MoCA) che, nel corso degli anni, è risultato essere più sensibile nella detezione di declino cognitivo lieve (Breton et al., 2018; Ciesielska et al., 2016; Dong et al., 2012; Sanford, 2017); alcuni autori imputano la maggiore accuratezza di questo strumento alla presenza di elementi cognitivi complessi, quali il richiamo mnestico differito e la valutazione delle funzioni esecutive (Nasreddine et al., 2005).

In uno studio comparativo dei due test sopra citati, Dong e colleghi hanno inoltre riportato una maggior capacità del MoCA nel discriminare tra soggetti MCI ad alto rischio di demenza da quelli a basso rischio; il 75% dei soggetti ad alto rischio – la maggior parte dei quali categorizzati come MCI multi-dominio di tipo amnesico – presentava in particolare una compromissione della memoria visiva e verbale, dell'abilità visuocostruttiva e, più generalmente, delle funzioni esecutive (Dong et al., 2012): il MoCA risulta quindi più idoneo nella rilevazione di *deterioramento* in questi domini, poichè, rispetto al MMSE, presenta item di richiamo più complessi e comprende più componenti concernenti le funzioni visuo-esecutive. Un altro strumento alternativo al MMSE è il *Saint Louis University mental status examination* (SLUM), un questionario dalla rapida somministrazione particolarmente adatto allo *screening* sia di MCI, sia di demenza (Tariq et al., 2006); rispetto al sopra citato *Mini Mental State Examination*, tale test è risultato più sensibile nella rilevazione di decadimento cognitivo lieve (Sanford, 2017). Dallo SLUM sono stati sviluppati ulteriori strumenti, quali il *Rapid Cognitive Screen*, consistente anch'esso in un breve questionario adatto a quei contesti in cui le tempistiche sono particolarmente ristrette. È importante considerare le condizioni in cui tali test vengono somministrati e, negli ultimi anni, sono stati proposti diversi strumenti la cui

applicazione è ottimale negli ambienti clinici più frenetici; il *Memory Alteration Test*<sup>23</sup> (M@T; Rami et al., 2007) e il *Quick Screen for Mild Cognitive Impairment*<sup>24</sup> (Qmci; O'Caomh et al., 2012) sono brevi test che indagano selettivamente i domini più colpiti nei soggetti a rischio di decadimento cognitivo e il cui scopo è discriminare tra individui sani, MCI e demenza (Breton et al., 2018).

Una metanalisi del 2018 ha confrontato gli strumenti “classici” con quelli più recenti sopracitati: il M@t e il Qmci, grazie alle loro complesse componenti di richiamo e ai tempi di somministrazione estremamente celeri, sono risultati tra i più adatti per lo screening di MCI, mentre, in accordo con quanto annoverato nella letteratura odierna, il MMSE si è delineato poco sensibile (Breton et al., 2018). Nonostante il successo dei suddetti test, rimane essenziale anche l'applicazione di strumenti più completi, quali il MoCA, che indagano il funzionamento cognitivo globale: difatti, vi sono diversi sottotipi di demenza che possono palesarsi sia attraverso la compromissione mnestica, sia tramite deficit esecutivi e visuo-costruttivi (che non vengono indagati negli strumenti di *screening* rapido).

Oltre ai test di *screening*, vi sono alcuni strumenti di approfondimento particolarmente utili nell'indagine di MCI; tra questi, vi è il *Free and Cued Reminding Selective Test* (FCRST), soprattutto per quanto concerne il sottotipo amnesico legato al morbo di Alzheimer (Brugnolo et al., 2021). Tale strumento misura la capacità di memoria episodica attraverso un richiamo immediato ed uno differito, nonché l'impatto esercitato da indizi semantici sul recupero dell'informazione. Diversi studi correlazionali hanno portato alla luce l'esistenza di una relazione tra i punteggi a tale test e l'attività a livello delle aree frontali e polari dell'emisfero sinistro, le quali, in condizioni non patologiche, sono implicate nella codifica di informazioni e nel richiamo mnestico. Il FCRST prevede inoltre il calcolo di un indice di sensibilità (ISC) che valuta l'effetto esercitato da *cue* semantici sulla fase di recupero e che risulta particolarmente

utile nel caso di soggetti compromessi: è stato difatti dimostrato che l'aiuto fornito da questi indizi permette una conservazione della performance mnestica anche nei pazienti che hanno riportato un danno frontale focale (ibidem); l'indice di sensibilità fornisce quindi un'informazione preziosa e, secondo alcuni autori, potrebbe consentire una differenziazione tra AD ed altre forme di neurodegenerazione in cui, spesso a causa di una disfunzione frontale, viene inficiata la capacità di codifica e recupero dell'informazione mnestica (Roikova et al., 2016).

Diversi autori riportano inoltre che coloro che beneficiano maggiormente dei *cue* semantici sono i pazienti con danno frontale precoce e funzionamento mesio-temporale sostanzialmente conservato, rispetto agli AD: coerentemente con questa ipotesi, alcuni studi longitudinali hanno evidenziato come i valori dell'indice di sensibilità tendano a diminuire con il progredire della demenza AD, quando, oltre ad una compromissione a livello temporale, si evidenzia una rilevante atrofia frontale (Koric et al., 2013).

**1.2.2 Neuroimaging.** Come evidenziato nei precedenti paragrafi, le linee guida odierne invitano – una volta effettuata la diagnosi di MCI – ad un'indagine eziologica per comprendere gli elementi che sottendono il decadimento cognitivo. Tale analisi è rilevante non solo per quanto riguarda la formulazione di ipotesi relative al quadro di evoluzione del disturbo, ma anche per l'identificazione di fattori potenzialmente reversibili. A tali funzioni assolvono le tecniche di neuroimaging, utili sia nella corroborazione della diagnosi, sia nella fase preclinica: tali strumenti consentono difatti il monitoraggio di eventuali cambiamenti a livello cerebrale, nonché l'individuazione di possibili elementi di rischio e prognostici, anche in assenza di un evidente declino cognitivo (Albert et al., 2018; Giau et al., 2019). Solitamente vengono impiegate sia tecniche di imaging strutturale, sia di imaging funzionale; per quanto concerne le

prime, sono di utilizzo comune l'imaging a risonanza magnetica (MRI) e la tomografia computerizzata (TC): la TC, largamente usata nelle fasi precliniche, consente una valutazione generale della struttura cerebrale e l'identificazione di condizioni quali ictus, malformazioni vascolari, tumori cerebrali; tuttavia, tale tecnica permette una visualizzazione dei cambiamenti atrofici grossolani e risulta meno precisa della MRI, considerata *“il neuroimaging strutturale più informativo nelle malattie neurodegenerative associate all'età”* (Risacher et al., 2019). I cambiamenti vascolari individuabili attraverso queste metodiche sono preziosi indicatori di possibili fattori di rischio di deterioramento cognitivo, quali ipertensione, iperlipidemia, fibrillazione atriale ed uso di tabacco (Sanford, 2017).

La risonanza magnetica strutturale evidenzia una significativa atrofia cerebrale nei soggetti MCI; le aree maggiormente interessate sono le regioni dell'area medio-temporale (MTL) e del lobo temporale laterale, la maggior parte dei sottocampi ippocampali, quali il subiculum, CA1, CA2, CA3, CA4, corteccia entorinale, giro dentato, fimbria e presubiculum, il talamo, i gangli della base, il prosencefalo basale, nonché tutte le regioni corticali (Risacher et al., 2019). L'atrofia ippocampale e corticale costituisce un indicatore particolarmente prezioso, che consente sia di distinguere i soggetti con decadimento cognitivo da quelli sani, sia di stimare una possibile conversione da MCI ad AD: sembra infatti che coloro con una potenziale prognosi di AD presentino una compromissione significativamente maggiore a livello della corteccia e di MTL, nonché un decorso atrofico più rapido. Analogamente, i pazienti MCI presentano un'atrofizzazione ippocampale e corticale accelerata rispetto ai soggetti senza declino (ibidem). Tra le tecniche di neuro-imaging funzionale si annoverano invece la risonanza magnetica funzionale (f-MRI), la tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT), le quali forniscono una misura indiretta dell'attività cerebrale a livello regionale: le zone metabolicamente più attive saranno quelle con la maggior perfusione di sangue, e, viceversa, quelle compromesse e con una ridotta

attività sinaptica presenteranno una minor perfusione. La fMRI consente una stima dei livelli di ossigenazione del sangue (il cosiddetto segnale BOLD) sia in condizioni di riposo, sia mentre il soggetto svolge dei *tasks*; diverse indagini in condizioni di *resting* hanno evidenziato una minor connettività del cosiddetto *Default mode network* (DMN), i cui nodi principali sono costituiti da corteccia cingolata posteriore (PCC), corteccia prefrontale mediale (mPFC) e circonvoluzione angolare: tale riduzione diviene sempre più marcata col progredire del disturbo e, secondo alcuni autori, potrebbe prevedere l'evoluzione in AD (Celone et al., 2006). Studi svolti su soggetti MCI impegnati in compiti hanno inoltre evidenziato una disattivazione ridotta di tale network all'inizio del *task*, tanto più significativa quanto più era grave la condizione dei pazienti (ibidem). Altre indagini fMRI di questo tipo riportano un'ipoattivazione di MTL durante le fasi di codifica negli MCI con un declino significativo, mentre negli individui con compromissione meno marcata si rileva un'iperattivazione (ibidem); tuttavia, questi ultimi potrebbero presentare un maggior rischio di decorso in demenza (O'Brien et al., 2010).

La PET consente di inferire l'attività cerebrale attraverso l'impiego di un tracciante radioattivo legato ad una molecola metabolicamente attiva – spesso il fluorodesossiglucosio (FDG) – che viene trattenuta in modo differenziale a seconda del livello di attivazione delle varie regioni: durante la fase di decadimento dell'isotopo radioattivo, i rilevatori posti nello scanner PET captano l'emissione di radioattività diversificata, la quale consente la ricostruzione dell'immagine diagnostica. Nel caso di soggetti con declino cognitivo, spesso si rilevano zone ipometaboliche a livello temporale o parietale e, secondo alcuni autori, ciò potrebbe rappresentare un fattore di rischio nella progressione di MCI in un quadro di demenza (ibidem).

La SPECT, analogamente alla PET, misura la perfusione cerebrale regionale tramite un radiofarmaco e la successiva rilevazione dei raggi gamma emessi dallo stesso; nonostante sia più accessibile rispetto alla PET, quest'ultima presenta una maggior risoluzione e, secondo

alcuni autori, è più sensibile nell'individuazione di MCI. Recentemente vengono utilizzati traccianti che si legano a “proteine anomale”, enzimi o recettori di neurotrasmettitori che sono comunemente relati a condizioni neurodegenerative (ibidem); tra questi vi sono le placche di beta-amiloide e i grovigli neurofibrillari tau (NFT), solitamente presenti sia nell'AD, sia in altre patologie.

I traccianti impiegati di solito per misurare le placche di beta-amiloide sono [11C]-PiB, dall'emivita molto breve, [18F]-Florbetapir (Amyvid®), [18F]-Florbetaben (NeuraCeq®), e [18F]-Flutemetamol (Vizamyl®; Risacher et al., 2019). La PET con [18F]FDG condotta su soggetti MCI ha evidenziato ipometabolismo nei lobi temporali posteriori, cingolati e parietali, che potrebbe essere indicatore di una futura progressione in AD (Landau et al., 2010). I depositi di amiloide, presenti nel 50-70% dei pazienti MCI, sembrano essere più comuni nei soggetti che presentano il sottotipo amnesico (Risacher et al., 2013) e sono relati al livello di funzionamento cognitivo (mediato, a sua volta, dal volume ippocampale; Rentz et al., 2010).

Per quanto concerne la rilevazione di NFT, tra i primi markers tau si annoverano [11C]PBB3, [18F]THK-5117 e [18F]THK-5351; inoltre, recentemente sono stati sviluppati traccianti sperimentali, quali [18F]Flortaucipir, che ha conosciuto un largo impiego (Risacher et al., 2019). Nella figura 2 è possibile osservare i livelli di neurodegenerazione, tau e depositi di amiloide a confronto in soggetti con MCI e AD (figura 2).

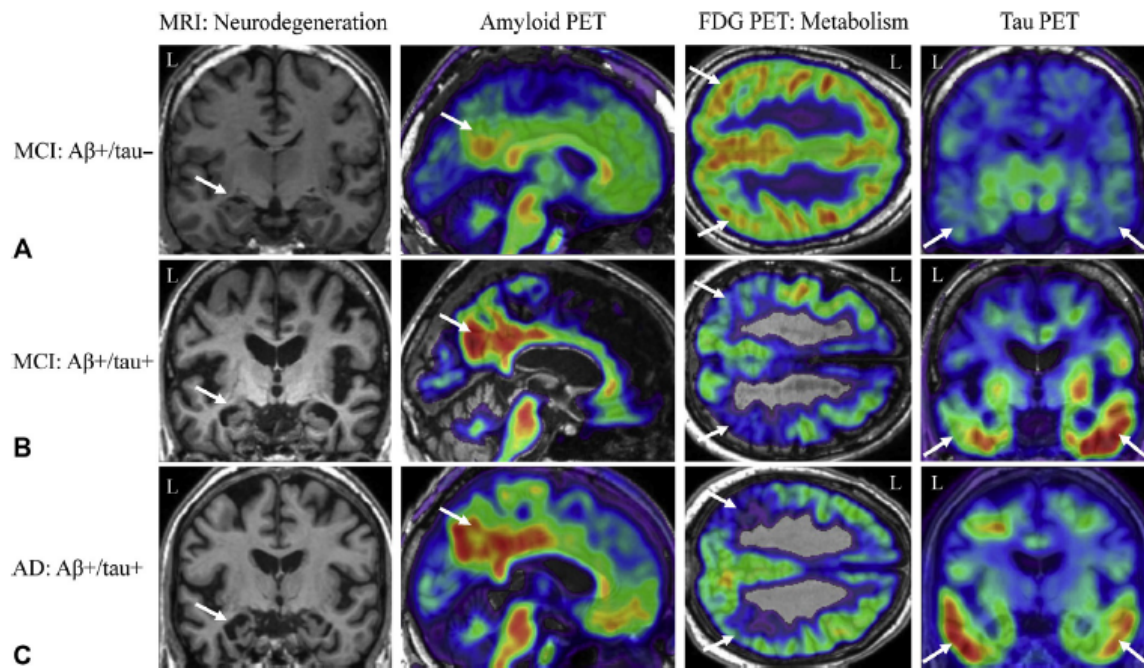


Figura 2: Marcatori di neuroimaging in pazienti con declino cognitivo lieve (MCI) o malattia di Alzheimer (AD). I soggetti MCI possono presentare quantità variabili di amiloide e positività alla tau; in (A), il paziente MCI presenta una leggera neurodegenerazione del lobo temporale mediale (MTL; prima colonna, freccia bianca) e ipometabolismo del glucosio nell'area parieto-laterale (terza colonna, frecce bianche), positività all'amiloide (seconda colonna, freccia bianca) ma minimo legame di tau (quarta colonna, frecce bianche). Il paziente MCI in (B), invece, rivela una maggiore quantità di deposito di amiloide (seconda colonna, freccia bianca) e tau (quarta colonna, frecce bianche), con marcata neurodegenerazione nell'area medio-temporale (MTL; prima colonna, freccia bianca) e ipometabolismo del glucosio a livello parietale (terza colonna, frecce bianche). Il paziente AD in (C) mostra un pattern comunemente osservato di positività ai biomarcatori, tra cui positività all'amiloide (seconda colonna, quale freccia), positività alla tau (quarta colonna, frecce bianche), marcata neurodegenerazione MTL (prima colonna, freccia bianca) ed ipometabolismo laterale parietale. (terza colonna, frecce bianche; Risacher et al., 2019)

**1.2.3 Valutazione dei biomarkers.** I biomarcatori consistono in indicatori misurabili di processi biologici e patologici, utilizzati soprattutto negli studi clinici o nei contesti di ricerca allo scopo di individuare possibili fattori di rischio relativi ad un disturbo, confermare una diagnosi e pianificare eventuali interventi terapeutici (Giau et al., 2019). Per quanto concerne le patologie neurodegenerative, i *biomarkers* di uso comune sono stati originariamente sviluppati per uno *screening* precoce di AD e sono quindi principalmente preposti alla rilevazione di depositi di placca amiloide e di concentrazioni anomale di proteina tau fosforilata



(p-tau) e tau-totale (t-tau) nel liquido cerebrospinale (CSF; Sanford, 2017); è stata infatti riscontrata in questi pazienti una bassa concentrazione di peptide beta-amiloide (A $\beta$ 1-42) nel liquor – dovuta al deposito delle placche di amiloide a livello cerebrale – e, viceversa, un’elevata concentrazione di proteina tau, la quale rappresenta il principale costituente dei grovigli neurofibrillari che danneggiano il funzionamento neurale (Sanford, 2017). Molteplici lavori hanno inoltre evidenziato come livelli anomali di questi marcatori consentano di predire, con livelli di accuratezza clinicamente significativi, la progressione di MCI verso la demenza (Ewers et al., 2012). Il *National Institute on Aging Alzheimer's Association* (NIA-AA) ha elaborato una classificazione dei *biomarkers* rilevati nel plasma e nel liquor utile per lo *screening* di MCI e AD; tale ripartizione, denominata “A/T/N”, prevede tre gruppi: il gruppo “A” corrisponde al *marker* A $\beta$ , il gruppo “T” al marker Tau e, infine, il gruppo “N” indica neurodegenerazione; ciascuna di queste classi può essere ulteriormente categorizzata in positiva o negativa. Uno studio longitudinale di Ekman e colleghi ha indagato i pattern A/T/N in soggetti MCI, pazienti con AD ed individui sani (tabella 1); innanzitutto, coerentemente con quanto riportato in letteratura, gli AD e i soggetti con MCI progredito successivamente in demenza (MCIp) hanno rivelato maggiori livelli di neurodegenerazione ed un’incrementata patologia dei grovigli rispetto agli individui sani e agli MCI stabili (MCIs). Inoltre, il pattern più comunemente rilevato negli AD e nei MCIp era A+/T+/N+ (quindi con tutte e tre le classi positive), seguito da A+/T+/N-; viceversa, nelle altre due categorie di partecipanti il pattern più frequente era A-T-N-, in linea con l’ipotesi che questi marcatori siano associati al declino cognitivo. Inoltre, tale classificazione ha mostrato una crescita graduale relativa ai numeri dei profili A+/T+/N+ a partire dai controlli sani (12%), passando successivamente per gli MCIs (29%), quindi agli MCIp (54%) e, infine, al numero più alto per i soggetti AD (63%; Ekman et al., 2018).

	Controls	MCI Patients, Remained Stable	MCI Patients, Progressed to AD	AD
A+T+N+	19%	29%	54%	63%
A+T+N-	9%	19%	30%	19%
A+T-N-	18%	11%	5%	10%
A-T+N-	10%	6%	1.5%	2%
A-T+N+	7%	5%	1.5%	2%
A-T-N-	2%	NA	NA	NA
A+T-N+	NA	NA	NA	NA
A-T-N-	43%	31%	8%	4%

Tabella 1: viene riportata la classificazione A/T/N ed i modelli di atrofia cerebrale mettendo a confronto i controlli normali, i soggetti MCI stabili, gli MCI progrediti ed i pazienti con AD. Gli individui che erano positivi per i marcatori A, T e N possono avere un rischio elevato sia per il declino cognitivo, sia per la progressione da MCI a AD. (Giau et al., 2019)

Il sistema di *markers* A/T/N si è rivelato uno strumento utile per lo *screening* MCI e per la valutazione della prognosi ad esso relata; tuttavia, vi sono alcuni limiti degni di considerazione: innanzitutto, tale sistema potrebbe non essere adatto all'analisi del sottotipo non amnesico (Giau et al., 2019), che, come ci rivelano i dati epidemiologici odierni, è quello più frequente (Overton et al., 2019); in secondo luogo, è necessaria un'ulteriore convalida del sistema in una vasta popolazione, nonché un follow-up più lungo per gli individui MCI ad alto rischio di progredire in AD (Ekman et al., 2018).

Recentemente sono stati analizzati altri marcatori nel liquor che potrebbero costituire importanti elementi prodromici di neurodegenerazione; tra questi vi sono l'interleuchina 10 (L-10), il fattore di trifoglio 3 (TFF3), la neurogranina e le proteine YKL-40 e VILIP-1.

IL-10 costituisce un marcatore utile per lo *screening* di AD, per la diagnosi differenziale di MCI e AD e per individuare i soggetti con un elevato rischio di conversione MCI-AD: livelli

liquorali decrementati di IL-10 sembrano difatti associati ad un'accelerazione del rischio di declino nei soggetti MCI (Gangiseti et al., 2018). Analogamente, bassi livelli nel liquor di fattore di trifoglio 3, un peptide secreto a livello intestinale, sono stati associati a stati di atrofia cerebrale: i pazienti che presentano tale condizione e che risultano positivi all'amiloide mostrano un tasso maggiore di atrofia ippocampale ed espansione ventricolare (Paterson et al., 2014). Anche cambiamenti nei livelli liquorali e cerebrali di neurogranina sono stati recentemente identificati come potenziali indicatori di disfunzione sinaptica nell'AD e nel MCI (Giau et al., 2019); è stato rilevato un incremento dei livelli della suddetta proteina nel liquor, associata ad alti livelli di p-tau e t-tau nei soggetti con deterioramento cognitivo lieve rispetto ai controlli sani (ibidem). Inoltre, questo indicatore potrebbe anche essere predittivo di una possibile evoluzione di MCI in AD (ibidem).

Per quanto concerne YKL-40, sono stati effettuati pochi studi volti alla rilevazione dei livelli liquorali della suddetta proteina nei soggetti con demenza o a rischio di evolvere in tale prognosi. Sono stati osservati tassi di YKL-40 leggermente superiori negli individui in fase pre-clinica rispetto agli individui cognitivamente sani; inoltre, alcuni autori ritengono che un incremento di questa proteina nel liquor potrebbe predire la progressione da MCI ad AD (Craig-Schapiro et al., 2010).

Infine, sono stati ottenuti risultati parzialmente contraddittori relativamente al ruolo giocato da VILIP-1; un'indagine Di Babic e colleghi ha analizzato le differenze nei livelli liquorali di questa proteina in soggetti MCI a rischio di progredire in demenza e MCI stabili, classificati nei suddetti cluster sulla base della concentrazione di cinque biomarcatori CSF (A 1-42, t-tau, p-tau181, p-tau199 e p-tau231). Complessivamente, i soggetti con tassi patologici dei *markers* sopra-citati, presentavano anche un incremento dei livelli di VILIP: ciò è particolarmente vero per quanto concerne i rapporti VILIP-1/A 1-42, VILIP-1/p-tau181, VILIP-1/p-tau231, mentre

non sono stati ottenuti risultati statisticamente significativi relativamente al rapporto VILIP-1/tau. Sono stati indagati i livelli di VILIP-1 anche in pazienti AD e controlli sani: gli AD presentavano concentrazioni nel CSF maggiori di questa proteina sia rispetto agli individui cognitivamente sani, sia rispetto a quelli con declino lieve (Babic et al., 2015); tuttavia, analizzando i rapporti tra VILIP-1 e gli altri *markers*, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra AD e MCI a rischio. In linea generale, i risultati di questo lavoro indicano come l'analisi dei livelli di VILIP-1, soprattutto in combinazione con gli altri *markers* classici, potrebbe essere utile nello *screening* di AD e nella differenziazione tra MCI stabili e a rischio di evoluzione in demenza (ibidem).

In conclusione, concentrazioni anomale nel CSF di tali *markers* possono fungere da indicatori di morbo di AD, ma anche del rischio di insorgenza di demenza, consentendo la differenziazione tra MCI stabili e MCI destinati a progredire in un quadro più grave. Tuttavia, questi biomarcatori sono stati analizzati solo negli ultimi anni e, pertanto, necessitano di ulteriori indagini per uno *screening* accurato delle patologie neurodegenerative (Giau et al., 2019).

Le rilevazioni liquorali di possibili *markers* per AD e MCI sono state recentemente affiancate da quelle plasmatiche. Innanzitutto, viene impiegato da diversi anni un sistema di rilevazione multimerico MDS, che era stato inizialmente sviluppato per captare gli aggregati di prioni: si utilizza, solitamente, il metodo diretto "sandwich" del test immuno-assorbente legato ad un enzima (ELISA), che prevede due anticorpi unici sovrapposti agli epitopi in grado di rilevare forme oligomeriche di diversi aggregati proteici (Giau et al., 2019); lo *screening* degli oligomeri amiloidi nel plasma mediante MDS può essere utile nella diagnosi di MCI e per prevedere una possibile evoluzione in AD (ibidem). Viceversa, a causa della sua scarsa sensibilità, tale sistema non è altrettanto efficace per la detezione di proteina tau, le cui concentrazioni plasmatiche

risultano estremamente basse; tuttavia, per sopperire a tali problematiche, negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi strumenti di rilevazione: Quanterix, ad esempio, ha sviluppato SIMOA, una tecnologia digitale che consente la rilevazione dei *biomarkers* in diversi campioni biologici (CSF, plasma, urina e saliva) a concentrazioni di femtogrammi/ml. Tale sistema è stato utilizzato con successo per il monitoraggio della Tau, dei peptidi A $\beta$  o della proteina della catena leggera del neurofilamento (NFL; Giau et al., 2019). A Taiwan è stato invece sviluppato un dispositivo superconduttore di interferenza quantistica (SQUID) che utilizza un approccio fondato sulla rilevazione delle interazioni tra biomarcatori e nanoparticelle magnetiche; si ritiene che tale strumento possa essere impiegato non solo per corroborare la diagnosi di AD, ma anche per riconoscere AD e MCI preclinici (Chiu et al., 2013).

Alcuni lavori hanno analizzato i livelli plasmatici di clusterina, una glico-proteina che è stata studiata in relazione all'AD; Thambisetty e colleghi hanno evidenziato come alti livelli di questa proteina nel plasma siano associati ad atrofia cerebrale temporale e ad un maggior rischio di conversione da MCI ad AD, nonché predicano lo sviluppo di placche amiloidi a livello entorinale nei soggetti sani (Thambisetty et al., 2010).

Altri possibili *markers* di declino cognitivo potrebbero essere le concentrazioni di lipidi nel plasma, sebbene i risultati annoverati in letteratura siano controversi. He e colleghi hanno confrontato i livelli di colesterolo totale (TC) in individui sani e in soggetti MCI, evidenziando una maggiore concentrazione di TC in quest'ultimo cluster (He et al., 2016). Tuttavia, studi precedenti avevano riportato che un TC elevato potesse fungere da fattore protettivo rispetto al deterioramento cognitivo: gli individui MCI indagati presentavano infatti una riduzione di colesterolo lipo-proteico ad alta intensità (HDL-C), il quale era stato associato ad un rischio minore di aggregazione di amiloide. Infine, altre indagini hanno riportato un'associazione tra i livelli plasmatici di trigliceridi (TG) e il declino cognitivo lieve, secondo cui alte concentrazioni

di TG rappresenterebbero un fattore di protezione (Yin et al., 2012). Tuttavia, tali marcatori necessitano di ulteriori approfondimento e, attualmente, sono prettamente relati al solo ambito sperimentale.

Per concludere, l'indagine relativa ai possibili *biomarkers* per queste patologie è in continua evoluzione: le rilevazioni liquorali e quelle plasmatiche, in combinazione con la valutazione neuropsicologica e di neuroimaging, costituiscono uno strumento prezioso per lo *screening* di MCI, nonché per l'identificazione degli individui a maggior rischio di evolvere in AD. In virtù di ciò, i *markers* ideali dovrebbero essere in grado di distinguere i diversi sottotipi di MCI, allo scopo di una prognosi più accurata (Eliassen et al., 2017). Diversi autori hanno evidenziato come sia proprio la combinazione di più marcatori a fornire la stima più precisa relativa ad una possibile evoluzione del disturbo in un quadro di AD, in particolar modo la valutazione dell'atrofia ippocampale tramite MR e la rilevazione dei *markers* CSF (Sanford, 2017): i cambiamenti morfologici e fisiologici rilevabili attraverso i suddetti marcatori sono probabilmente antecedenti all'emergere dei sintomi clinicamente rilevabili e, pertanto, possono consentire la programmazione di interventi mirati e tempestivi (ibidem). Nonostante ciò, le rilevazioni liquorali e le indagini neuroimaging sono ancora prettamente relate ad un contesto di ricerca, soprattutto a causa dei costi elevati; occorre pertanto sviluppare procedure economiche e poco invasive, allo scopo di integrare questi strumenti nello *screening* di routine clinico.

### **1.3 Epidemiologia.**

Poiché non esiste ancora un'operazionalizzazione univoca del criterio di deterioramento cognitivo oggettivo per la diagnosi di MCI, così come è attuale la speculazione circa quali siano i migliori strumenti per la rilevazione dello stesso, i dati relativi a prevalenza ed incidenza nella

popolazione risultano eterogenei tra i vari studi (Overton et al., 2019; Sanford, 2017). Inizialmente la frequenza del disturbo nella popolazione risultava sottostimata, poiché i ricercatori si rifacevano ai primi criteri del gruppo della *Mayo Clinic*, focalizzati sulla sola compromissione mnestica (Petersen et al., 2014); le recenti revisioni del costrutto hanno difatti portato, negli ultimi anni, a rilevare tassi di prevalenza ed incidenza notevolmente maggiori rispetto a quelli iniziali. Anderson, in una rassegna datata 2019, riporta stime di prevalenza che variano da un minimo del 3% ad un massimo del 42%: tale variabilità è relata alla fascia di età dei partecipanti inclusi nei vari studi – con una prevalenza inferiore in quelli che includono una fascia relativamente giovane – e anche al paese in cui è stata svolta l'indagine; i tassi di incidenza incrementano ogni anno in un range che va dal 23,5% al 10.4% a seconda dell'operationalizzazione usata (Anderson, 2019). Non vi sono dati univoci neanche per quanto concerne differenze di genere nella frequenza di MCI:

- Artero e colleghi riportano una prevalenza – ma non un'incidenza – significativamente maggiore di MCI nelle donne (Artero et al., 2008).
- Ganguli e colleghi evidenziano, al contrario, una prevalenza maschile del disturbo (Ganguli et al., 2004).
- Brodaty e colleghi riportano un'incidenza del disturbo maggiore negli uomini (Brodaty et al., 2013).
- Infine, altre indagini non hanno riscontrato un'associazione tra il genere ed i tassi di prevalenza o incidenza (Au et al., 2017, Overton et al., 2019).

Un dato condiviso trasversalmente è quello relativo all'età: all'aumentare della stessa, la prevalenza di MCI incrementa (Luck et al., 2010; Petersen et al., 2018). Un recente studio di Overton e colleghi ha riportato stime di prevalenza ed incidenza altamente variabili a seconda del sottotipo di MCI considerato, con tassi più elevati nei soggetti con na-MCI a dominio

singolo; le percentuali più basse sono state invece riscontrate per il sottotipo non amnesico a dominio multiplo. Non sono state rilevate differenze significative nella frequenza del disturbo nei due generi ma, come riportato in precedenza, le indagini *inter-sex* hanno prodotto risultati estremamente eterogenei nel corso degli anni. Infine, un dato interessante è quello riguardante l'età dei partecipanti: in linea con quanto dimostrato da altre indagini, le stime più basse sono state riscontrate nei soggetti più giovani inclusi nello studio (fascia 60 anni), mentre le più alte nei partecipanti più anziani (fascia 90 anni); tuttavia, non è stato riscontrato un incremento continuativo all'aumentare dell'età, in quanto nei gruppi di 70 e 80 anni i tassi di prevalenza ed incidenza sono risultati simili (Overton et al., 2019). Per quanto concerne i tassi di reversione del disturbo, in letteratura viene riportato un ripristino del normale funzionamento cognitivo nel 30-50% dei soggetti (Ravaglia et al., 2008); tra i fattori associati alla regressione di MCI vi sono la compromissione di un unico dominio cognitivo, assenza dell'allele ε4 dell'apolipoproteina E, uso di trattamenti anti-ipertensivi, punteggi elevati nei test cognitivi e un maggior volume ippocampale (Artero et al., 2008; Sachdev et al., 2013). Tuttavia, vi è un tasso di evoluzione in demenza nel 5-10% dei pazienti MCI, contro la stima di incidenza nella popolazione generale considerevolmente minore (1-2%; Overton et al., 2019); è pertanto fondamentale identificare, attraverso uno *screening* accorto, le cause sottostanti il declino cognitivo e gli eventuali elementi reversibili.

#### **1.4 Fattori di rischio**

In letteratura sono annoverati molteplici fattori relati al deterioramento cognitivo e al rischio di evoluzione dello stesso in un quadro di demenza; tra questi vi sono caratteristiche demografiche, quali età e livello di istruzione, fattori genetici, stile di vita e stato di salute globale (Campbell et al., 2013; Cooper et al., 2015; Lipnicki et al., 2016; Sachdev et al., 2011).



Campbell e colleghi in un lavoro datato 2013 presentano una differenziazione tra fattori modificabili e non; i primi comprendono fattori di rischio cardio-vascolari, comorbidità con altre patologie, sintomi psichiatrici e trattamenti farmacologici: tramite un intervento tempestivo su queste caratteristiche, è possibile modificare il tasso di rischio di MCI o il decorso verso la demenza. Quelli non modificabili riguardano invece i fattori demografici e genetici, che giocano un ruolo cruciale nella frequenza di MCI: il declino cognitivo è difatti fortemente associato all'avanzare dell'età e, come evidenziato in numerosi studi, a determinati genotipi.

**1.4.1 Fattori modificabili.** In questa categoria rientrano diverse tipologie di rischio elencate qui di seguito:

- Fattori di rischio vascolare.

Gli individui con deterioramento cognitivo presentano spesso comorbidità cronica con patologie relate a fattori di rischio cardio-vascolari, quali ipertensione e malattia coronarica (CAD; Campbell et al., 2013); alcuni lavori hanno evidenziato difatti una minor incidenza del disturbo negli individui che assumono farmaci per controllare i suddetti fattori di rischio (Hanon et al., 2008). Uno studio autoptico di Haroutunian e colleghi ha rivelato che pazienti con ipertensione che erano stati trattati con farmaci ipertensivi presentavano una minor quantità di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari rispetto a coloro che non avevano aderito al trattamento (Haroutunian et al., 2009). Tuttavia, alcune indagini epidemiologiche non riportano un'associazione tra ipertensione e progressione di MCI in un quadro di demenza, anche se vi sono delle discordanze per quanto concerne una possibile evoluzione in AD (Cooper et al., 2015).

Un altro elemento largamente studiato in relazione al declino cognitivo è l'ipercolesterolemia; come già accennato in un precedente paragrafo, in letteratura vi sono risultati discordanti relativi all'associazione tra livelli elevati di colesterolo nel sangue e compromissione del funzionamento cognitivo. Alcuni studi hanno evidenziato che in pazienti con MCI l'ipercolesterolemia non prediceva l'evoluzione in demenza (Artero et al., 2008; Luck et al., 2014), mentre altri hanno addirittura riconosciuto nella suddetta condizione un fattore di protezione contro tale prognosi (Maioli et al., 2007). Tuttavia, altri lavori riportano che gli individui con il sottotipo amnesico di MCI che avevano ricevuto un trattamento per l'ipercolesterolemia presentavano una minor probabilità di decorso in AD rispetto a coloro che non erano stati trattati (Prasad et al., 2011). È stato infine dimostrato che i livelli di colesterolo totale in individui di mezza età – ma non in quelli in età avanzata – sono predittori di AD e di altre forme di demenza nella popolazione generale (Anstey et al., 2008); questo risultato suggerisce quindi che l'ipercolesterolemia ed altri fattori di rischio vascolare (quali la già citata ipertensione) sono relati agli stadi precoci di declino cognitivo e, pertanto, i trattamenti mirati alle suddette condizioni potrebbero essere efficaci solo se somministrati prima dell'onset del disturbo (ibidem).

Tra i fattori vascolari di rischio vi è poi il diabete; uno studio longitudinale svedese riporta che i pazienti MCI diabetici o con una condizione di pre-diabete presentano una probabilità maggiore di evolvere in demenza. Tuttavia, confrontando soggetti con e senza diabete cognitivamente sani alla *baseline*, non è stato evidenziato un maggior rischio di declino cognitivo lieve nei diabetici: si potrebbe pertanto asserire che questo fattore giochi un ruolo cruciale nel decorso della malattia, ma non nelle fasi prodromiche della stessa. Diverse indagini riportano un decorso in AD nei soggetti a-MCI con diabete, mentre altre prospettano la medesima prognosi per tutti i sottotipi di MCI (ibidem); alcuni hanno inoltre evidenziato che il rischio di evoluzione in AD risulta minore nei soggetti diabetici trattati rispetto ai non trattati,

corroborando l'ipotesi che il diabete rappresenti un fattore di rischio modificabile (Li et al., 2011).

Per quanto concerne l'uso di tabacco, vi sono risultati contraddittori: uno studio cinese volto ad indagare l'associazione tra fattori di rischio vascolare, incidenza di MCI e decorso dello stesso in demenza, ha riportato che tra i vari elementi di rischio vi è proprio l'abitudine a fumare; tuttavia, Cooper e colleghi in una recente rassegna riportano che, controllando l'età, il fumo non rappresenta un predittore affidabile di decorso di MCI in demenza. Questo risultato va interpretato alla luce del fatto che il fumo si associa ad una maggiore mortalità: i fumatori, rispetto ai non fumatori, presentano maggiori probabilità di decesso prima di sviluppare la demenza (Cooper et al., 2015).

Anche un elevato consumo di alcol, il quale si associa a condizioni quali ipertensione ed aumento della frequenza cardiaca, è relato alle fasi avanzate di deterioramento cognitivo: gli individui con una diagnosi di MCI che bevono abitualmente e in quantità dannosa presentano un maggior rischio di evolvere in demenza rispetto ai soggetti astemi (Artero et al., 2008). Tuttavia, alcuni autori hanno riportato una minor probabilità di progredire in demenza nei soggetti che consumavano alcol moderatamente rispetto a coloro che non bevevano (Xu et al., 2009).

Infine, tra i fattori di rischio vascolare indagati vi è la sindrome metabolica, che presenta almeno tre delle seguenti caratteristiche: obesità addominale, elevati livelli di trigliceridi plasmatici (150 mg/dl), colesterolo lipoproteico ad alta densità, pressione elevata, uso di trattamenti antipertensivi; questa condizione non sembra essere associata al MCI, ma alla progressione di questo in demenza (Solfrizzi et al., 2011).

- Sintomi neuropsichiatrici.

Peters e colleghi riportano che il 30% di pazienti anziani con diagnosi di MCI presenta comorbidità con sintomi psichiatrici, in particolar modo con depressione (16.9%), irritabilità (9.8%), patologie notturne (7.6%), apatia (6.9%) e ansia (5.4%). Gli autori hanno inoltre operato una distinzione tra sottotipo amnesico e non amnesico: la prevalenza di apatia, irritabilità e agitazione risultava maggiore nei soggetti con a-MCI, mentre depressione, ansia e disinibizione risultava maggiore in quelli con na-MCI (Peters et al., 2012).

La maggior parte delle indagini si è concentrata sulla relazione tra i suddetti disturbi e il tasso di conversione del declino cognitivo lieve in demenza; per quanto concerne la depressione, vi è eterogeneità tra i risultati riportati da alcuni studi clinici e da quelli epidemiologici: mentre i primi non hanno trovato un'associazione significativa tra i punteggi sulle scale di valutazione dei pazienti MCI ed una prognosi di demenza, numerose indagini epidemiologiche hanno riportato che i soggetti con punteggi elevati alla *Geriatric Depression Scale* (GDS) presentano un rischio maggiore di evolvere in demenza (Cooper et al., 2015; Luck et al., 2014). Apatia ed ansia hanno prodotto risultati contraddittori relativamente al tasso di conversione di MCI: la prima, secondo alcuni autori, può costituire un predittore di possibile decorso in AD nei soggetti con a-MCI, mentre altri lavori non hanno trovato un'associazione significativa tra le due condizioni (Cooper et al., 2015). Analogamente, l'ansia prevedeva la progressione in un quadro di demenza nei pazienti con il sottotipo amnesico in alcuni studi, ma non in altri (ibidem).

- Stile di vita.

Una recente analisi di Wang e colleghi riconosce nella mancanza di relazioni sociali il predittore più rilevante di MCI: gli individui socialmente attivi hanno una probabilità significativamente minore di presentare declino cognitivo rispetto a coloro scarsamente impegnati in attività sociali (Wang et al., 2019). Questo risultato è ricorrente nella letteratura ed è interpretabile in funzione

della varietà di stimoli offerti dalla socialità: la partecipazione a queste attività consentirebbe una compensazione di quei cambiamenti cerebrali disadattivi relati all'invecchiamento, rafforzando i *pathways* neurali solitamente impattati dallo stesso (Stern et al., 2009). In accordo con quanto riportato, alcuni autori cinesi hanno evidenziato che la scarsa flessibilità psicologica dei soggetti che vivono da soli è un importante fattore predittivo di MCI (Wang et al., 2020). Questo dato diviene ancora più significativo quando si considera in combinazione con l'esercizio mentale, fisico e la dieta: gli individui socialmente attivi che sono quotidianamente impegnati in attività quali leggere il giornale o ascoltare musica, che svolgono attività fisica e che seguono una dieta bilanciata, presentano un rischio notevolmente decrementato di deterioramento cognitivo (Sachdev et al., 2011, Wang et al., 2020).

Numerose indagini hanno dimostrato che lo stile alimentare elettivo per la prevenzione della compromissione della funzione mentale sia quello proposto dalla dieta mediterranea, ricco di frutta, verdura, cereali, legumi, pesce e, al contrario, povero di carne e latticini. L'adesione ad una dieta di questo tipo sembrerebbe ridurre sia il rischio di MCI, sia un possibile decorso dello stesso in demenza (García-Casares et al., 2021); tale stile alimentare risulta difatti associato negativamente ai fattori di rischio vascolare precedentemente trattati, nonché a livelli plasmatici di glucosio e insulina sierica elevati, *markers* di stress ossidativo ed infiammazione (Cooper et al., 2015).

Infine, uno studio ha dimostrato un rischio di evoluzione di MCI in demenza diminuito nei soggetti che facevano uso di integratori di folati e vitamina B12: nello specifico, gli individui con declino cognitivo che presentavano livelli elevati di folati presentavano una prognosi più favorevole, nonché una minor atrofia del lobo temporale mediale (Blasko et al., 2012).

#### **1.4.2 Fattori non modificabili.** All'interno di tale *cluster*, rientrano i seguenti:

- Fattori genetici.

- Allele  $\epsilon 4$  dell'apolipoproteina E (APOE): si tratta di uno dei candidati genetici più promettenti relativi all'insorgenza di MCI e ad un declino dello stesso in AD. L'APOE consiste in una proteina coinvolta nel trasporto dei lipidi, espressa abbondantemente dalla maggior parte dei neuroni del SNC e caratterizzata da diverse isoforme con rilevanti differenze strutturali. È stato dimostrato che, all'interno del cervello, tali isoforme influenzano il trasporto di lipidi, il metabolismo del glucosio, i segnali neuronali, le neuro infiammazioni e la funzione mitocondriale. Inoltre, l'APOE sembra giocare un ruolo importante non solo nella malattia di Alzheimer, ma anche nel morbo di Parkinson, nelle malattie cardiovascolari, nella sclerosi multipla, nel diabete mellito di tipo 2, nell'iperlipoproteinemia di tipo III, nella demenza vascolare e nell'ictus ischemico (Giau et al., 2015). Una metanalisi del 2011 riporta che i pazienti con MCI portatori dell'allele  $\epsilon 4$  hanno il doppio della probabilità di progredire in AD e che il rischio si quadruplica nel caso di condizione di omozigosi rispetto ai non portatori (Elias et al., 2011). Altre indagini focalizzate sulle fasi prodromiche sostengono che anche i possessori di un solo allele  $\epsilon 4$  presentano un rischio sei volte maggiore di sviluppare a-MCI rispetto ai portatori  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (ibidem). Tale condizione risulterebbe, secondo alcuni autori, la causa di una riduzione di beta-amiloide e di un incremento di proteina TAU nel liquor di soggetti MCI, ma anche in coloro cognitivamente sani; nondimeno, è stata evidenziata un'associazione significativa tra compromissione di diverse funzioni mnestiche, quali fase di codifica, richiamo differito, capacità di riconoscimento e questo allele nei pazienti con MCI (Espinosa et al., 2018).

- Gene LRP 6: tale gene codifica per l'omonima proteina, la quale svolge un importante ruolo nel mantenimento e nella struttura della funzione sinaptica; la scarsa espressione dello stesso risulta difatti relata all'*onset* di processi neurodegenerativi (Giau et al., 2019); un'anomalia a carico di questo gene, secondo alcuni autori, potrebbe causare danni a carico del dominio mnestico e promuovere la produzione ed aggregazione di amiloide (Buechler et al., 2018).
- Gene TRL4: gli studi sul modello murino hanno rivelato che tale gene codifica per una proteina che assolve a un'importante funzione di riconoscimento degli agenti patogeni e dell'avvio dei meccanismi di immunità innata; la scarsa espressione dello stesso è stata infatti associata ad una compromissione del funzionamento delle cellule della microglia (Giau et al., 2019).

- Livello di istruzione.

Il livello di istruzione è stato spesso ritenuto un indicatore della riserva cognitiva negli anziani (Mungas et al., 2018): tale riserva fa riferimento ad una *“combinazione multifattoriale di processi compensatori che comprendono la funzione cerebrale ed i processi che proteggono dal declino cognitivo associato alle malattie cerebrali dell'invecchiamento”* (Barulli et al., 2013). Ne deriva quindi che, in funzione del grado di patologia cerebrale e di eventuali meccanismi compensatori, la riserva cognitiva possa variare in modo dinamico. Diversi studi hanno evidenziato una relazione tra istruzione e salute del cervello; alcuni autori hanno riportato, ad esempio, un'associazione tra il livello di educazione ed il volume temporoparietale ed orbitofrontale e con i tratti di sostanza bianca collegati alle suddette regioni (Foubert-Samier et al., 2012). Nondimeno, l'istruzione potrebbe interagire con i fattori di suscettibilità genetica: diversi studi hanno dimostrato che i portatori dell'allele  $\epsilon 4$  di APOE con un'elevata scolarizzazione presentano un decremento del rischio di deterioramento cognitivo;

viceversa, quando tale genotipo si associa ad un basso livello di istruzione, la vulnerabilità cognitiva ed il rischio di demenza sono maggiori rispetto alle due condizioni considerate singolarmente (Wang et al., 2019). Rolstad e colleghi hanno poi evidenziato che nei soggetti con MCI stabile il livello liquorale di tau totale era diversificato in base agli anni di scolarizzazione degli individui, suggerendo quindi che l'istruzione potrebbe modificare il livello di patologia AD (Rolstad et al., 2010). L'istruzione è stata inoltre correlata ad un maggiore volume di materia grigia nelle regioni corticali, inclusi il giro del cingolo anteriore e l'insula, alla connettività funzionale del cingolo con altre regioni cerebrali, nonché ad un maggiore metabolismo della materia grigia (Arenaza-Urquijo et al., 2013).

Un dato interessante è stato offerto da Mungas e colleghi, i quali hanno indagato l'impatto degli anni di istruzione sulla degenerazione cerebrale su un campione di individui molto eterogeneo, sia per scolarizzazione, sia per grado di deterioramento cognitivo. Gli autori hanno evidenziato che i soggetti con i livelli più alti di scolarizzazione erano più suscettibili all'atrofia della materia grigia, presentando, nello specifico, un incremento del tasso atrofico del 9% per ogni anno di istruzione (Mungas et al., 2018). Tuttavia, come precedentemente asserito, l'istruzione è solitamente associata ad un declino cognitivo più lento: l'interpretazione fornita dagli autori è che la stessa rappresenti quindi un fattore protettivo prima dell'*onset* del disturbo, ritardando la neuro-patogenesi; successivamente, quando la degenerazione è ormai avviata, tale vantaggio si perderebbe e si assisterebbe ad un trend opposto, tale per cui alti livelli di educazione si assocerebbero ad un declino accelerato e, pertanto, ad una maggiore compromissione. Nonostante ciò, occorre considerare che la durata di vita esente dalla demenza è estesa nei soggetti con istruzione superiore; Amieva e colleghi riportano una differenza di 9 anni nell'incidenza del disturbo tra soggetti con alta scolarizzazione e quelli con bassa e, pertanto, tale fattore risulta particolarmente importante per la salute pubblica e la pressione sul sistema sanitario (Amieva et al., 2014; Mungas et al., 2018).



In conclusione, si postula che l'istruzione possa contribuire alla riserva cognitiva attraverso una maggiore capacità di elaborazione e ad un reclutamento più efficiente delle risorse neurali (Springer et al., 2005); nonostante ciò, una volta che la neurodegenerazione inizia ad interferire con la connettività funzionale del cervello, il deterioramento cognitivo può essere addirittura più rapido in coloro che presentano livelli di scolarizzazione più alti. Le reti funzionali che promuovono la resilienza cognitiva e che risultano rafforzate da un maggior livello di istruzione potrebbero, pertanto, essere al contempo quelle più suscettibili all'impatto dello sviluppo di lesioni cerebrali (Mungas et al., 2018).

**1.4.3 Riepilogo e prevenzione.** I fattori associati alla neuropatologia sono molteplici ed eterogenei; tra quelli su cui è possibile intervenire vi sono le condizioni relate al rischio vascolare, la comorbidità psichiatrica e lo stile di vita. È stato evidenziato che, complessivamente, i fattori di rischio vascolare che determinano ipoperfusione cerebrale cronica hanno un impatto negativo sulla funzione cognitiva e possono rappresentare elementi prodromici di ogni tipo di demenza (Sachdev et al., 2011). Il trattamento di condizioni quali diabete e pre-diabete, ipertensione e sindrome metabolica può ridurre l'incidenza di MCI (Campbell et al., 2013); in particolar modo, il diabete risulta un importante predittore prognostico di MCI verso qualsiasi tipo di demenza, in quanto fortemente relato ad aterosclerosi, infarti cerebrali ed anomalie microvascolari (Cooper et al., 2015). I soggetti MCI presentano inoltre un'elevata comorbidità con sintomi psichiatrici e, pertanto, anche il trattamento di questi è particolarmente importante da un punto di vista prognostico: tali sintomi possono difatti costituire fattori eziologici per la demenza, attraverso, ad esempio, l'attivazione dell'asse neuro-endocrino, oppure andando ad interagire con determinate predisposizioni genetiche (ibidem).

Un importante alleato contro il declino cognitivo è infine uno stile di vita equilibrato: l'adesione ad un regime alimentare analogo a quello proposto dalla dieta mediterranea, l'impegno quotidiano in attività sociali e cognitivamente impegnate, l'esercizio fisico possono prevenire o ritardare il deterioramento delle funzioni cognitive (Cooper et al., 2015; Wang et al., 2020). La dieta mediterranea, povera di grassi saturi, potrebbe essere relata ad una minor incidenza di fattori di rischio vascolare e a livelli di colesterolo contenuti. Nonostante il TC possa addirittura costituire un fattore protettivo contro la demenza in età avanzata, livelli elevati dello stesso nelle fasi prodromiche della malattia si associano ad un maggior rischio di incidenza della stessa (Anstey et al., 2008). Una vita sociale attiva, la quale implica indirettamente anche una maggior attività fisica, secondo Wang e colleghi è l'elemento cruciale per contrastare il declino cognitivo: in linea con gli autori citati, uno studio longitudinale ha evidenziato che una maggiore attività sociale risulta associata in modo univoco a livelli più elevati di memoria e funzionamento esecutivo. Nondimeno, il grado di partecipazione alle suddette attività all'inizio dello studio consentiva di predire cambiamenti nel tempo sia nella memoria, sia nel funzionamento esecutivo (Bourassa et al., 2017).

## **2. Compromissione della memoria prospettica negli individui con deterioramento cognitivo lieve.**

### **2.1 Memoria prospettica (PM): definizione e cambiamenti in funzione dell'età.**

La memoria prospettica (PM) consiste in un processo cognitivo complesso che coinvolge l'elaborazione attentiva, la memoria di lavoro, la memoria retrospettiva ed il controllo esecutivo

(Kliegel et al., 2000); essa prevede quattro fasi principali, ciascuna delle quali è supportata da specifici correlati neurocognitivi:

1. La pianificazione di un'azione (componente di elaborazione attentiva);
2. L'archiviazione ed il mantenimento della stessa (componente di *working memory*);
3. Il recupero dell'intenzione (componente retrospettiva);
4. L'esecuzione di tale attività al momento opportuno nel futuro (componente esecutiva; Bradimonte et al., 1996).

Per molti anni le indagini empiriche si sono prettamente focalizzate sulle fasi di mantenimento e recupero dell'intenzione prospettica, al fine di identificare sia i processi cognitivi, sia il substrato neuroanatomico sottostanti le stesse.

In particolare, in funzione del tipo di segnale in grado di elicitare la rievocazione del compito pre-programmato, sono state individuate due categorie di attività PM (ibidem):

- PM "*event-based*": l'esecuzione dell'azione è innescata da un particolare evento (ad esempio, l'incontro con un'altra persona).
- PM "*time-based*": in questo caso, è necessario ricordare di svolgere l'attività precedentemente pianificata in uno specifico momento, o dopo che è trascorsa una certa quantità di tempo rispetto alla programmazione iniziale (per esempio, assumere un farmaco in uno specifico orario).

Sia nei compiti basati sull'evento, sia in quelli basati sul tempo, l'esecuzione dell'azione pre-programmata è sempre incorporata in un'attività in corso/concorrente ("*ongoing task*", OT), nella quale il soggetto è impegnato nel periodo che intercorre tra la formulazione dello scopo e l'effettiva attuazione dello stesso; tale attività deve essere quindi temporaneamente interrotta per la realizzazione dell'intenzione prospettica (Kliegel et al., 2016). Le fasi di formulazione,

mantenimento ed esecuzione dello scopo sono comuni ai due tipi di *tasks* prospettici, ciò nonostante esistono delle differenze nei processi cognitivi sottesi agli stessi: in alcuni compiti *event-based* (compiti focali, approfonditi nel successivo paragrafo), l'azione pianificata viene recuperata automaticamente grazie al *cue*-evento, mentre, in quelli basati sul tempo, è il soggetto a dover riattivare la rappresentazione dello scopo nel momento adeguato (Brandimonte et al., 1996). I *tasks time-based* richiedono pertanto il reclutamento di più risorse attentive, nonché di un maggiore automonitoraggio, rispetto alla tipologia citata di compiti basati sull'evento (ibidem).

I possibili cambiamenti età-relati a carico dei suddetti processi di recupero, siano essi spontanei o strategici, costituiscono un nodo cardine della ricerca concernente la relazione tra PM ed invecchiamento non patologico; nonostante la discordanza in letteratura circa l'esistenza di differenze significative nelle prestazioni prospettiche tra soggetti giovani e in età avanzata (Kliegel et al., 2016), diversi autori riportano un decremento delle performance nei più anziani nel caso in cui il recupero dell'intenzione precedentemente pianificata richieda il reclutamento di processi di monitoraggio attentivo (Mullet et al., 2013); viceversa, quando la rievocazione è elicitata da una cattura di tipo *bottom-up* – e, pertanto, mediata da un segnale ambientale saliente – le differenze relate all'età sembrano affievolirsi (Mullet et al., 2013).

Un dato più volte replicato e di particolare interesse nell'indagine relativa ai cambiamenti della PM associati all'invecchiamento è costituito dal cosiddetto “paradosso età-PM” proposto da Rendell e colleghi: tale ipotesi postula che l'età avanzata costituisca un vantaggio nel caso in cui i *tasks* prospettici vengano eseguiti in contesti quotidiani o naturalistici; tuttavia, in condizioni sperimentali, non solo tale vantaggio verrebbe meno, ma si assisterebbe al trend opposto (Rendell et al., 1999).

Schnitzpahn e colleghi hanno indagato i possibili fattori sottostanti tale paradosso: per quanto concerne il calo della performance nei compiti svolti in laboratorio, gli autori sostengono che i soggetti anziani, rispetto alle controparti più giovani, siano maggiormente assorbiti nell'OT, a discapito della prestazione prospettica. Il deficit PM riscontrato in contesti sperimentali potrebbe quindi essere dovuto ad una limitazione delle risorse cognitive necessarie a svolgere un doppio compito (quello *ongoing* e quello prospettico), tale per cui i processi di monitoraggio verrebbero reclutati preferenzialmente per una sola attività. Occorre, tuttavia, sottolineare che il calo di performance nei *dual tasks* è comune nei soggetti in età avanzata e riflette i normali cambiamenti fisiologici relati all'invecchiamento (Schnitzpahn et al., 2011).

Viceversa, il vantaggio dell'età manifestatosi nelle situazioni quotidiane, è stato interpretato in termini di una maggiore motivazione, nonché di una migliore autovalutazione metacognitiva, da parte degli individui più anziani. Nondimeno, un *setting* naturalistico, diversamente da quello di laboratorio, potrebbe consentire una maggior possibilità di impiego delle strategie e delle conoscenze personali (*ibidem*).

Alla luce di tali evidenze, gli autori hanno concluso che, in condizioni non patologiche, funzioni complesse quali la PM possano essere risparmiate dall'invecchiamento, nonostante il normale declino cognitivo associato ad esso; in particolare, fattori quali un'elevata motivazione ed una buona consapevolezza dei propri punti di forza e debolezza sembrano essere cruciali per un corretto svolgimento delle attività pre-pianificate (*ibidem*).

La rilevanza dello studio della PM in gerontologia, così come in ambito clinico, deriva dalla frequenza con la quale i diversi tipi di *tasks* prospettici ricorrono nella vita di tutti i giorni, nonché dall'impatto esercitato da un'eventuale declino di tale facoltà cognitiva; gli studi basati sui questionari non solo hanno evidenziato che più della metà dei problemi di memoria lamentati concernono la PM, ma anche che sembra esservi una correlazione tra problematiche

a carico della stessa e compromissione del funzionamento quotidiano e dell'indipendenza (Kliegel et al., 2016). Deficit di PM sono stati riportati in diverse popolazioni cliniche, in particolar modo in quelle che presentano patologie legate all'invecchiamento, quali morbo di Parkinson, MCI e AD (Kliegel et al., 2011). Alcune indagini hanno inoltre evidenziato che la compromissione di tale facoltà – rispetto a quella a carico della memoria retrospettiva – genera un maggior grado di frustrazione negli individui e, pertanto, detiene un ruolo cruciale nel dominio dei disturbi cognitivi soggettivi (Subjective Cognitive Decline; SCD) in neuropsicologia clinica e geriatrica (Kliegel et al., 2016).

Date queste premesse, risulta particolarmente importante l'individuazione di *training* volti alla preservazione ed implemento dei correlati cognitivi della PM. Nel corso degli anni, sono stati essenzialmente proposti due tipi di intervento: quello “orientato alla strategia”, il quale mira ad eludere le eventuali problematiche che possono insorgere, a causa dell'avanzare degli anni o di neuropatologie, a carico di tale facoltà cognitiva; quello “orientato al processo”, il cui scopo consiste invece nel ripristino dei meccanismi deficitari sottostanti la stessa (Reichman et al., 2010). Il razionale alla base di quest'ultima tipologia risiede nel fatto che la pratica ripetitiva ed intensiva di uno specifico *task* promuova la plasticità cerebrale, migliorando, pertanto, l'esecuzione del compito in questione; nondimeno, i benefici ottenuti attraverso tale *training* sarebbero generalizzabili ai processi cognitivi relati alla facoltà esercitata (Hering et al., 2014). Un tipico esempio di intervento orientato al processo potrebbe quindi consistere nell'allenamento reiterato della capacità di rievocazione prospettica, incrementando, di volta in volta, il tempo di ritenzione dell'intenzione, in funzione delle difficoltà manifestate dal soggetto in esame (ibidem).

Per quanto concerne invece il *training* orientato alla strategia, è possibile distinguere tra interventi esterni, i quali prevedono l'impiego di dispositivi che fungano da *reminder* per il

recupero dell'intenzione prospettica (ad esempio, una sveglia nel caso di attività *time-based*) ed interni; questi ultimi sono focalizzati sull'implemento della capacità di pianificazione e ritenzione mnestica, e pertanto, risultano particolarmente funzionali per le fasi di codifica e di mantenimento dell'attività PM (ibidem); fornire un sostegno in queste fasi – ad esempio, suggerendo come incorporare nelle stesse i *cue* relativi al richiamo o le tempistiche adeguate per l'esecuzione dell'intenzione – sembra comportare un incremento delle prestazioni prospettiche anche negli individui in età più avanzata (Kliegel et al., 2007).

Per concludere, una recente rassegna ha confrontato l'efficacia dei due *training* descritti, includendo nell'analisi anche alcuni prototipi che combinavano i due approcci; considerando la popolazione geriatrica, l'intervento più funzionale risulta essere quello basato su strategie, sia interne, sia, soprattutto esterne: l'uso dispositivi di *remininding*, quali orologi o smartphone, durante le attività *time-based* incrementa notevolmente le possibilità di un corretto recupero dell'intenzione prospettica (Tsang et al., 2021).

## **2.2 Classificazione della PM in base al cue**

Come riportato nel precedente paragrafo, i compiti prospettici possono essere categorizzati in “*time-based*”, quando il recupero dell'intenzione prospettica avviene sulla base di un segnale relato al tempo, o “*event-based*”, nel caso in cui la rievocazione sia elicitata da un particolare evento.

I *tasks* basati sull'evento possono essere ulteriormente differenziati in focali e non focali: nei primi, è la stessa attività in corso (OT) a dirigere l'attenzione verso il segnale necessario per il recupero dell'intenzione prospettica, comportando una sovrapposizione tra l'elaborazione degli stimoli concernenti il *task ongoing* e quella necessaria alla rilevazione del *cue* (Zuber et al.,

2016); al contrario, nei compiti non focali, le informazioni estratte dall'elaborazione dell'OT non comprendono il segnale prospettico e, pertanto, non vi è coincidenza tra le informazioni riguardanti l'attività in corso e quelle necessarie alla performance PM (ibidem). Queste modalità di elaborazione – che differiscono tra compiti *event-based* e *time-based* e tra *tasks* focali e non focali – sono state indagate nella teoria multiprocesso proposta da Einstein e McDaniel, la quale postula che il recupero dell'informazione prospettica possa avvenire tramite un processo strategico o, in alternativa, tramite un meccanismo automatico di rievocazione spontanea (Einstein et al., 2005).

Il primo, che richiede un certo controllo attentivo, viene impiegato quando è necessario monitorare attivamente l'ambiente per rilevare i *cue* relativi all'azione pre-programmata; i processi automatici, contrariamente, non richiedono tale ingaggio *top-down* delle risorse esecutive, ma sono supportati da segnali particolarmente salienti nell'ambiente, i quali riattivano automaticamente l'intenzione prospettica. Secondo tale concettualizzazione, *tasks* PM focali e non focali sono quindi implementati da diversi processi cognitivi: i focali, essendo possibile estrarre il segnale prospettico dall'attività in corso, sono supportati da processi di recupero spontaneo; viceversa, i non focali richiedono un maggior sforzo di monitoraggio per rilevare il *cue*, interrompere l'attività concorrente e, infine, passare al compito PM (Conte et al., 2016).

La sovrapposizione tra l'elaborazione degli stimoli relativi al *task* prospettico e quelli concernenti l'attività concorrente influenza, pertanto, la fase di mantenimento dell'intenzione prospettica e la probabilità di reclutare risorse attentive per il monitoraggio dei segnali PM nell'ambiente (Einstein et al., 2005). Queste diverse modalità di elaborazione impattano in modo differente anche lo svolgimento dell'OT; i compiti non focali, durante la fase di mantenimento dell'intenzione, richiedono un'attenzione preparatoria al *cue* prospettico, la



quale drena le risorse attentive reclutabili per l'attività concorrente: il monitoraggio dei segnali prospettici interferisce quindi con lo svolgimento della stessa, comportando un costo in termini di tempi di reazione (RT) o accuratezza.

Einstein e McDaniel sono stati tra i primi a riportare performance nell'OT diversificate in funzione della focalità del *cue*. Il paradigma proposto dagli autori, replicato più volte in letteratura, prevedeva un *task ongoing* di categorizzazione di parole, durante il quale i partecipanti dovevano anche premere un tasto alla comparsa di uno specifico target, che poteva essere focale (una parola) o non focale (una sillaba); in quest'ultimo caso, dal momento che il compito principale richiedeva la codifica dello stimolo come elemento lessicale unificato, non veniva implementata l'elaborazione consapevole della sillaba e, di conseguenza, si postulava che il recupero dell'intenzione prospettica comportasse dei costi a carico dell'attività *ongoing*. Il successivo confronto delle prestazioni nei *tasks* focali e non focali con quelle del gruppo di controllo, impegnato esclusivamente nel compito di categorizzazione, ha confermato tale ipotesi: i partecipanti sottoposti alla condizione non focale presentavano effettivamente RT più elevati nell'*ongoing task* rispetto al *cluster* di controllo e a quello impegnato nel compito con *cue* non focale; quest'ultimo, dato il recupero spontaneo elicitato dalla parola target, non aveva invece esperito interferenze tra il compito prospettico e quello concorrente e, difatti, non presentava differenze significative rispetto ai partecipanti impegnati esclusivamente nell'attività di categorizzazione (Einstein et al., 2005).

Tali risultati sono stati supportati da molteplici studi, i quali riportano RT ridotti ed una maggiore accuratezza della performance nell'*ongoing task* quando il compito prospettico prevede *cue* focali piuttosto che non focali (McBride et al., 2011; Scullin et al., 2010).

In linea con quanto asserito dal *framework* multiprocesso, diverse indagini hanno evidenziato come anche i compiti *time-based*, analogamente a quelli basati su *cue* non focali, comportino

dei costi a carico dell'attività in corso (Jäger et al., 2008; Niedźwieńska et al., 2012). Per studiare i processi attentivi nei compiti basati sul tempo è possibile utilizzare un modello definito “*Test-Wait-Test-Exit*” (TWTE), secondo il quale il corretto svolgimento del compito prospettico dipende da un processo di monitoraggio costituito dalle seguenti fasi:

1. Controllare l'orologio (*Test*)
2. Attendere che trascorra del tempo (*Wait*)
3. Controllare nuovamente l'orologio (*Test*)
4. Eseguire l'azione programmata nel momento opportuno (*Exit*; McDaniel et al., 2007).

Interferire con uno dei seguenti stadi di elaborazione comporterebbe non solo un decremento della performance prospettica, ma anche di quella dell'attività in corso.

Huang e colleghi hanno testato tale ipotesi attraverso un paradigma costituito da un *task* principale di decisione lessicale ed uno prospettico con un recupero previsto dopo 11 minuti dall'inizio dell'attività; per verificare l'impatto esercitato dal monitoraggio attentivo sul compito *ongoing*, gli autori hanno diviso i partecipanti in modo tale che un gruppo venisse esplicitamente invitato a controllare il trascorrere del tempo tramite un orologio, mentre, nell'altro, l'uso dello stesso venisse scoraggiato. Come postulato dal modello TWTE, gli autori hanno evidenziato un decremento della performance – misurato in RT più lenti – quando i partecipanti venivano dissuasi dal controllo dell'orologio: in questo caso, non essendo possibile esternalizzare il monitoraggio del tempo, venivano infatti drenate maggiori risorse attentive, a discapito del *task* di decisione lessicale (Huang et al., 2014).

In conclusione, le varie tipologie di attività prospettiche – così come i diversi tipi di segnali PM – comportano differenze rilevanti sia nel recupero dell'intenzione pre-pianificata, sia per quanto concerne la corretta esecuzione del compito concorrente. Oltre alle discrepanze osservabili a livello comportamentale, è nota l'esistenza di una dissociazione dei *pathways* neurali che

supportano i processi cognitivi cui fa riferimento la teoria multiprocesso; tali evidenze, così come i principali correlati neuroanatomici della PM, verranno approfonditi nel paragrafo successivo.

### **2.3 Substrato neuroanatomico della PM**

Per quanto concerne l'indagine relativa ai correlati neuroanatomici della PM, gli studi di neuroimaging hanno rivelato un'attivazione frontale per tutte le diverse tipologie di *task* prospettico, in particolar modo della corteccia pre-frontale anteriore (aPFC; Kliegel et al., 2016), la quale sembra implicata preferenzialmente nella fase di mantenimento dell'azione pre-programmata (Beck et al., 2014; Okuda et al., 1998). Tale regione presenta una dissociazione funzionale: è stato infatti dimostrato che, nel momento in cui si è impegnati in un compito prospettico, vi è una maggiore attivazione della porzione laterale della stessa, mentre, viceversa, la parte mediale risulta ipoattiva (Kliegel et al., 2016). Quanto evidenziato è in linea con l'“ipotesi del cancello” proposta da Burgess e colleghi, secondo cui la corteccia pre-frontale anteriore fungerebbe da mediatore tra rappresentazioni interne (quali l'intenzione prospettica) e stimoli ambientali (ad esempio, quelli relati all'attività in corso): le prime sarebbero appunto supportate dalla porzione laterale della regione, mentre gli eventi esterni eliciterebbero l'attivazione della parte più mediale della stessa (Burgess et al., 2007). Nello specifico, l'attivazione di aPFC mediale è relata alla salienza dello stimolo orientato al compito (SO), mentre l'aPFC laterale è implicata preferenzialmente nell'elaborazione di stimoli interni (SI) indipendenti dal *task*.

Un recente studio ha testato tale ipotesi manipolando il grado di salienza del *cue* ed il carico mnestico in un compito prospettico: è stato evidenziato che, coerentemente con la postulazione del gruppo di Burgess, l'aPFC mediale presentava un'attivazione preferenziale per *cue* PM

particolarmente salienti, rivelando quindi il coinvolgimento di questa porzione regionale nell'elaborazione di stimoli orientati al *task*; l'attivazione della parte laterale era invece tanto più evidente quanto era maggiore il carico mnestico, enfatizzando quindi il ruolo della stessa nell'elaborazione degli stimoli interni indipendenti (Barban et al., 2014). Pertanto, il pattern di attivazione/disattivazione all'interno delle regioni prefrontali anteriori consentirebbe sia di mantenere attive le intenzioni prospettiche quando si è simultaneamente impegnati in un *ongoing task*, sia di monitorare la presenza del segnale PM nell'ambiente (Cona et al., 2015). Nonostante l'aPFC sia stata inizialmente relata solo alla fase di mantenimento dell'intenzione prospettica, recenti studi hanno evidenziato che tale regione potrebbe essere implicata anche nella codifica e nel recupero della stessa (ibidem); un'indagine di Momennejad e colleghi ha riportato che porzioni distinte di aPFC codificano specifiche informazioni dello scopo pre-programmato – ad esempio il contenuto e la dimensione temporale – durante le diverse fasi di elaborazione:

- aPFC dorsomediale sembra essere coinvolta nella codifica del “cosa”
- aPFC bilaterale e mediale sarebbe coinvolta nella codifica del “quando”
- aPFC ventrolaterale risulta implicata nel recupero del “cosa”
- aPFC dorsomediale è coinvolta nel recupero del “quando” (Momennejad et al., 2012)

Infine, alcuni studi hanno rivelato un'attivazione lateralizzata di questa regione durante i compiti PM: l'attività di aPFC sinistro, secondo Poppenk e colleghi, sarebbe predittiva di una corretta realizzazione dell'intenzione prospettica (Poppenk et al., 2010).

Un ruolo cruciale nello svolgimento di compiti PM è poi giocato dalle reti fronto-parieto-temporali, implicate soprattutto nei processi attentivi; anche in questo caso è presente una dissociazione funzionale, la quale sembra rispecchiare la distinzione tra diversi meccanismi sottostanti la PM proposta dalla teoria multiprocesso di Einstein precedentemente citata: la rete

fronto-parieto-dorsale sarebbe coinvolta nel monitoraggio strategico, mentre quella ventrale e temporo-parietale parteciperebbe alla cattura attentiva mediata dal *cue* prospettico e al recupero dell'intenzione (Mc Daniel et al., 2013). Nella tabella 2 vengono riassunte le varie aree coinvolte nelle diverse fasi di PM:

Funzione	Aree parietali coinvolte	Aree frontali coinvolte
Recupero dell'intenzione prospettica	Corteccia parietale ventrale (vPC), in particolar modo il lobulo parietale inferiore ed il giro sopramarginale	Regioni prefrontali ventro-laterali
Mantenimento e monitoraggio dell'intenzione prospettica	Corteccia parietale dorsale (dPC)  Lobulo parietale superiore e le regioni del precuneo	Corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC)  Campi oculari frontali (FEF)  Area pre-supplementare motoria (pre-SMA)

Tabella 2: vengono riportate le principali aree parietali e frontali coinvolte nelle fasi di mantenimento e recupero dell'intenzione prospettica identificate dall'analisi di Cona e colleghi (Cona et al., 2015).

Quando il *cue* prospettico non è presente nell'ambiente (come nella fase di mantenimento dell'intenzione) o non è facilmente rilevabile (come nei compiti non focali), è necessario un controllo attentivo *top-down* che richiede il reclutamento delle regioni fronto-parietali dorsali; viceversa, se durante la fase di recupero il segnale prospettico è chiaramente individuabile, vengono coinvolte le regioni parietali ventrali: il *cue* elicitava una cattura *bottom-up* delle risorse attentive che comporta un reindirizzamento interno delle stesse verso il contenuto dell'intenzione, alla cui elaborazione partecipano le regioni frontali laterali e ventro-laterali (Cona et al., 2015).

Altre aree coinvolte nelle varie fasi di PM sono le cortecce cingolate e l'insula; è stato dimostrato che la corteccia cingolata anteriore (ACC), solitamente co-attiva con le regioni

prefrontali laterali e con la corteccia parietale posteriore, partecipa al recupero dell'intenzione prospettica (Cona et al., 2015). Tale area, essendo responsabile della rilevazione di conflitto quando sono attivi simultaneamente più processi in competizione, sarebbe tuttavia implicata anche nel monitoraggio strategico. Secondo alcuni autori, ACC potrebbe segnalare il conflitto tra i processi sottostanti al compito prospettico e quelli implicati nell'attività concorrente alle regioni prefrontali laterali, le quali, sulla base di tale segnale, a loro volta eserciterebbero un controllo *top-down* per modulare l'attenzione tra i due *tasks* (Cona et al., 2015; Halahalli et al., 2014; Okuda et al., 2011).

La corteccia cingolata posteriore (PCC), uno dei nodi centrali del *Default Mode Network*, risulta coinvolta nei processi di codifica e recupero spontaneo dell'intenzione prospettica (Cona et al., 2015); è stato proposto che quest'area, in interazione con le reti frontoparietali, consenta lo *shift* attentivo dagli stimoli esterni (ad esempio, il segnale prospettico) a quelli interni (l'intenzione interna da codificare o recuperare; Gilbert et al., 2007; Pearson et al., 2011).

Una recente metanalisi concentrata sui risultati di indagini neuroimaging in condizioni focali e non focali ha evidenziato che le differenze più salienti nelle attivazioni durante i due tipi di *tasks* risiedono nella fase di recupero: la già citata aPFC laterale sinistra e ACC sono coinvolte maggiormente nel recupero in condizioni non focali; viceversa, PCC, le regioni parietali ventrali, il lobulo parietale inferiore, il giro sopramarginale ed il cervelletto sono implicate nel recupero in compiti focali (Cona et al., 2016). Per quanto concerne questi ultimi, occorre poi sottolineare il ruolo del lobo temporale mediale, in particolar modo dell'ippocampo e delle strutture ad esso adiacenti, le quali supportano i processi di recupero associativo spontaneo in presenza di segnali particolarmente salienti (Gordon et al., 2011; Konkel et al., 2009; Moscovitch, 1994).

Infine, tra le aree coinvolte nei processi di PM vi è l'insula, la quale, in connessione con l'ACC, costituisce il *Saliency Network*: si tratta di reti deputate alla rilevazione di stimoli particolarmente salienti, sia interni che esterni, al fine di guidare una varietà di comportamenti complessi (Seeley et al., 2007). Tale regione – la quale è tra le più attive nella fase di recupero dell'intenzione – implementerebbe l'elaborazione del *cue* prospettico, segnalandone la presenza alla corteccia cingolata anteriore e posteriore (Cona et al., 2015; Leech et al., 2014; Menon et al., 2010).

#### **2.4 MCI e PM: performance nei *tasks* con *cue* focale e non focale.**

Come già evidenziato in precedenza, la memoria prospettica è cruciale per il mantenimento dell'indipendenza funzionale, nonché per un corretto svolgimento delle attività quotidiane. Deficit a carico della PM sono stati rilevati sistematicamente negli individui con deterioramento cognitivo lieve (Costa et al., 2010; Thompson et al., 2010) e, difatti, secondo alcuni autori, il declino di tale facoltà potrebbe essere indice di un esordio di demenza (Van den Berg et al., 2012). Diverse indagini hanno inoltre riportato una maggior difficoltà nello svolgimento di *tasks* prospettici, rispetto a quelli di memoria retrospettiva, nei soggetti MCI; la compromissione della PM influisce notevolmente sulle prestazioni funzionali di questi individui, impattando, in particolar modo, la capacità di sequenziare un compito complesso (Schmitter Edgecombe et al., 2012).

Nonostante deficit a carico di questa capacità siano stati rilevati a prescindere dal tipo di *task* prospettico, in letteratura sono annoverati risultati discordanti relativamente alla tipologia maggiormente interessata dal deterioramento cognitivo lieve. L'eterogeneità di questi dati potrebbe essere dovuta alla varietà di compiti PM utilizzati per indagare la compromissione negli MCI, così come alle diverse classificazioni del costrutto e alla difficoltà dell'*ongoing task*

(Costa et al., 2011). Alcuni studi concentratisi prettamente sul sottotipo amnesico hanno evidenziato prestazioni decrementate nel caso di compiti *time-based* o *event-based* non focali (Blanco-Campal et al., 2009; Karantzoulis et al., 2009): la maggiore difficoltà riportata in queste tipologie di *task* può essere interpretata in funzione del fatto che queste, al fine di una corretta esecuzione dell'intenzione PM, richiedono un maggior reclutamento *top-down* delle risorse attentive rispetto ai compiti focali (Einstein et al., 2005). Poiché le indagini neuroimaging hanno evidenziato anomalie funzionali a carico della PFC e dei lobi temporali nei pazienti MCI (Costa et al., 2010), non sorprende che il monitoraggio necessario all'attività PM – supportato da circuiti fronto-parieto-temporali – risulti compromesso in questi soggetti. Ciò si manifesta particolarmente nel caso di *task ongoing* ad alto carico cognitivo, il cui corretto svolgimento dipende da un ingente reclutamento della *working memory*; quando è richiesto un tale investimento, si genera, difatti, una competizione tra i sistemi di WM e PM per il reclutamento delle risorse attentive, la quale si traduce in una performance prospettica inficiata (Pino et al., 2013).

Nonostante tali evidenze, anche i processi di recupero spontaneo sottesi ai compiti *event-based* focali risultano impattati negli individui MCI (Chi et al., 2014; Niedźwieńska et al., 2017). Uno studio di Gordon e colleghi, ad esempio, ha dimostrato l'esistenza di una relazione significativa tra volume di materia grigia nelle regioni prefrotali, parietali e temporali mediali e prestazioni in *tasks* focali in soggetti cognitivamente sani o con demenza lieve. Nello specifico, è stata riportata un'associazione positiva, in entrambi i gruppi di partecipanti, tra il volume temporale-mediale (in particolar modo a livello ippocampale) e il livello di *accuracy* nel *task* focale; tuttavia, tale relazione non è stata evidenziata nel caso di compiti basati su *cue* non focali. Alterazioni strutturali a carico delle regioni citate, tipiche negli individui MCI, comportano quindi una riduzione della capacità di recuperare automaticamente l'intenzione prospettica (Moscovitch et al., 1994; Gordon et al., 2011); le strutture temporali mediali, oltre a supportare



i processi di rievocazione spontanea, sono infatti tra le più interessate dalla formazione di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari nelle fasi prodromiche dell'AD (Fichman et al., 2011).

Un lavoro in linea con i risultati sopra citati ha confrontato le due tipologie di compiti *event-based* in soggetti sani ed individui con demenza lieve, evidenziando una prestazione significativamente decrementata nel *task* focale, piuttosto che in quello non focale, nel *cluster* dei compromessi (McDaniel et al., 2011). L'assenza di differenze rilevanti nel compito non focale tra i due gruppi ha portato gli autori ad ipotizzare che nell'AD molto lieve – e, pertanto, anche nel MCI – i processi di monitoraggio non possano essere colpiti più di quanto non lo siano dall'invecchiamento fisiologico; viceversa, i meccanismi di recupero spontaneo, a causa della degenerazione delle strutture temporali mediali, risulterebbero gravemente compromessi (McDaniel et al., 2011).

Sulla base di tali dati, diversi autori hanno ulteriormente indagato quale, tra i compiti focali e quelli non focali, sia il più compromesso negli individui MCI. Un recente lavoro di Chi e colleghi ha analizzato le prestazioni in queste due tipologie di *tasks* in un campione molto eterogeneo, costituito da individui anziani sani (HC), soggetti MCI (suddivisi a loro volta in aMCI e naMCI) e soggetti con declino cognitivo soggettivo (SCD). I compiti prospettici erano incorporati in un *ongoing task* di categorizzazione simile a quello proposto da Einstein e colleghi: schiacciare un tasto alla comparsa di una parola nella condizione focale, o di una sillaba in quella non focale (Einstein et al., 2005). Inoltre, gli autori hanno raccolto informazioni circa le difficoltà riportate dai partecipanti nelle attività prospettiche quotidiane sia tramite questionari autovalutativi, sia attraverso degli informatori (principalmente i loro familiari). Complessivamente, gli MCI hanno rivelato prestazioni peggiori rispetto ai controlli e ai partecipanti SCD nella condizione focale, riportando, in aggiunta, delle differenze in funzione

del sottotipo considerato: gli aMCI, nonostante la compromissione della performance focale, non hanno infatti presentato differenze rilevanti nel *task* non focale rispetto agli individui sani o con declino soggettivo; viceversa, i naMCI hanno riportato prestazioni significativamente peggiori sia nel compito focale, sia, in un'analisi di *follow up*, in quello non focale. Un ulteriore dato di interesse è emerso dal confronto degli RT relativi all'attività in corso, il quale ha rivelato un costo di latenza nel *task* non focale, ma non in quello focale, nei partecipanti con HC, SCD e aMCI. Gli autori hanno pertanto ipotizzato che, nel compito non focale, i suddetti gruppi abbiano reclutato le risorse cognitive necessarie a supportare il monitoraggio strategico, con la conseguenza di RT più lenti; al contrario, nel caso di *cue* focale, coerentemente con quanto riportato in letteratura, tale ingaggio non sarebbe avvenuto. Tale trend non è stato tuttavia osservato nei partecipanti naMCI, i quali non hanno mostrato differenze nella latenza del *task ongoing* in funzione del tipo di compito prospettico, rilevando l'assenza del reclutamento attentivo essenziale per il monitoraggio del *cue*.

Alla luce di tali risultati, gli autori hanno concluso che gli individui con il sottotipo amnesico sembrano presentare una compromissione dei meccanismi di recupero spontaneo, ma non delle funzioni esecutive che supportano i processi strategici di monitoraggio attentivo: i deficit preferenziali a carico dei compiti focali potrebbero quindi rappresentare un indicatore peculiare del declino della memoria prospettica negli aMCI, paragonabile a quello osservato da McDaniel e colleghi nelle fasi iniziali di AD (Chi et al., 2014; McDaniel et al., 2011). Per quanto concerne i naMCI, gli autori hanno evidenziato non solo una compromissione dei meccanismi automatici di recupero, ma anche del monitoraggio strategico.

Per concludere, un dato interessante è emerso dai questionari compilati dagli informatori, che hanno rivelato una correlazione negativa tra le difficoltà dei partecipanti nelle attività prospettiche quotidiane ed il livello di accuratezza nel compito non focale. Nonostante ciò, non

è emersa alcuna relazione tra *accuracy* focale e difficoltà di PM: si potrebbe quindi asserire che il fallimento nei compiti prospettici quotidiani sia associato a deficit nelle funzioni di controllo esecutivo relate all'automonitoraggio, piuttosto che al deterioramento dei processi spontanei di recupero (ibidem).

La compromissione selettiva di tali meccanismi e le recenti evidenze relative al substrato neuroanatomico della PM, hanno successivamente portato alcuni autori a formulare un'ipotesi relativa al deficit riscontrato sistematicamente negli aMCI (Niedźwieńska et al., 2017). Come già evidenziato nel precedente paragrafo, diverse indagini neuroimaging hanno riportato il ruolo di alcuni nodi cruciali del *Default Mode Network* (DMN), in particolar modo della corteccia cingolata posteriore (PCC) e della corteccia parietale ventrale – incluso il lobo parietale inferiore – nei processi di recupero spontaneo. Tali regioni non solo sono coinvolte in fenomeni cognitivi automatici (Andrews-Hanna et al., 2010), ma presentano connessioni con un'altra regione cardine per il recupero automatico, ossia il lobo temporale mediale (Leech et al., 2014); inoltre, poiché è altamente probabile che questi nodi del DMN siano interessati dai depositi di amiloide, si potrebbe asserire che il calo delle prestazioni in condizioni focali sia dovuto anche a tali cambiamenti cerebrali anormali nelle fasi prodromiche di demenza (Niedźwieńska et al., 2017). Tale postulazione è corroborata da diversi studi che hanno evidenziato un'importante atrofia a carico della corteccia cingolata negli individui aMCI successivamente convertiti in AD, nonché una minor predisposizione di questi soggetti nell'esperire pensieri spontanei o slegati dall'attività corrente rispetto ai controlli sani (Jackson et al., 2012).

Niedźwieńska e colleghi hanno quindi ipotizzato che, innanzitutto, la compromissione delle prestazioni focali dei soggetti aMCI sia solo una manifestazione di un deficit globale a carico dei processi automatici di recupero che interesserebbe molteplici fenomeni cognitivi, quali i

ricordi autobiografici involontari ed il *mind wandering*; in secondo luogo, che tale deficit sia ascrivibile ad una degenerazione del DMN e dei suoi principali nodi (Niedźwieńska et al., 2017). Per testare tale ipotesi, gli autori hanno proposto a partecipanti cognitivamente sani ed individui aMCI un semplice compito di vigilanza, durante il quale venivano presentate occasionalmente delle parole target irrilevanti e venivano effettuati dei sondaggi mentali per rilevare i pensieri dei soggetti: in linea con l'idea del deficit di recupero spontaneo, è stato riscontrato che, rispetto ai controlli, gli individui con il sottotipo amnesico presentavano un numero significativamente minore di pensieri automatici non correlati al compito e di ricordi autobiografici involontari. L'incapacità di questi partecipanti di sperimentare spontaneamente ricordi in risposta ai target irrilevanti è stata interpretata dagli autori come indice di una generale interruzione nei processi riflessivi/associativi spontanei in risposta ai *cue*, indipendentemente dal fatto che si tratti di compiti PM focali, ricordi involontari o *mind wandering* (Niedźwieńska et al., 2017)

### **3. Indagine sperimentale.**

#### **3.1 Obiettivi dello studio.**

Il presente studio esplorativo si pone all'interno di una più ampia indagine condotta dal Laboratorio di Psicologia Cognitiva del Dipartimento di Medicina e Chirurgia dell'Università di Parma, il cui obiettivo consiste nella validazione di Crono, un software concepito per indagare in modo rapido la funzione cognitiva. Tale strumento presenta cinque *tasks*, ciascuno dei quali sottende uno specifico correlato cognitivo: attenzione controllata, capacità di *shifting*, controllo inibitorio, memoria retrospettiva e, infine, memoria prospettica. In particolare, per quanto concerne quest'ultima, sono annoverati nel software due compiti PM *event-based*,

“Parole Bisillabiche” e “Memoria di Prosa”, i quali presentano sia prove focali, sia non focali. Considerando le recenti evidenze, che riconoscono nei deficit di PM un indicatore precoce di compromissione, si intende testare la capacità di Crono di rilevare lo status cognitivo sulla base delle prestazioni riportate nei *tasks* prospettici: per perseguire tale scopo, il progetto intende innanzitutto scorporare il campione reclutato in due gruppi, in funzione della valutazione effettuata tramite una batteria di test standardizzata: soggetti compromessi (SC) e non compromessi (SNC); la ripartizione dei partecipanti verrà approfondita in modo esaustivo all’interno del paragrafo 3.4. Alla luce di quanto asserito, si intende evidenziare una corrispondenza tra i punteggi ottenuti nei test neuropsicologici – in particolar modo per quanto concerne lo strumento di *screening* privilegiato in questa indagine, il MoCA – e quelli conseguiti al software nei due *tasks* citati.

**3.1.1 Ipotesi sperimentali.** L’elaborato si focalizza prettamente sul gruppo SC, il quale include individui MCI o che lamentano uno stato di declino cognitivo soggettivo (*Subjective Cognitive Decline*, SCD) (paragrafo 3.4). Innanzitutto, viene ipotizzata una prestazione carente del suddetto *cluster* nei compiti PM focali proposti da Crono, in accordo con le recenti evidenze che riportano un deficit sistematico a carico dei meccanismi di recupero spontaneo negli individui con declino cognitivo (Chi et al., 2014; Niedźwieńska et al., 2017): per testare tale ipotesi, si intende confrontare le performance prospettiche riportate dai soggetti con e senza compromissione, al fine di rilevare una discrepanza statisticamente rilevante tra i due gruppi. Infine, si postula l’esistenza di relazioni significative tra i punteggi ottenuti nei test neuropsicologici – nello specifico, quelli particolarmente sensibili nella rilevazione di MCI e delle sue fasi prodromiche, quali il FCRST – e quelli riportati nei *tasks* presenti in Crono: tale analisi è volta a sondare, all’interno del gruppo SC, i possibili correlati cognitivi della PM.

## **3.2 Metodologia.**

**3.2.1 Etica dello studio.** Il protocollo di ricerca dello studio è stato sottoposto al comitato etico AVEN (Area Vasta Emilia Nord), al fine di una sua valutazione ed approvazione: quest'ultima è avvenuta in data 09/06/2020. L'indagine è stata condotta secondo i dettami della ricerca su soggetti umani previsti dalla Dichiarazione di Helsinki, elaborata dalla *World Medical Association* (WMA): tale promulgazione mira innanzitutto a garantire il benessere di ciascun soggetto reclutato a scopo sperimentale, la cui salute deve essere prioritaria sugli eventuali obiettivi di ricerca; è inoltre fondamentale per lo sperimentatore *“proteggere la dignità, l'integrità, il diritto all'autodeterminazione, la privacy e la riservatezza dei dati personali dei partecipanti”* (World Medical Association, 2013). Gli individui che hanno preso parte al presente studio hanno fornito il loro consenso informato, consapevoli di potersi ritirare dall'indagine in qualsiasi momento; inoltre, ciascun soggetto è stato messo al corrente dello scopo della ricerca, degli strumenti adoperati e della procedura di somministrazione degli stessi.

**3.2.2 Partecipanti.** Cinquantasette partecipanti sono stati reclutati, tramite campionamento randomico, nella città di Parma e provincia (PR), mediante l'affissione di dépliant presso gli InfoPoint ed il reparto di Neurologia dell'Ospedale Maggiore, nelle biblioteche universitarie, nel centro servizi per il volontariato, presso le bacheche del Campus Universitario e, infine, tramite la pubblicazione di annunci online. Il reclutamento, volto a costruire il campione per l'indagine generale del Laboratorio di Psicologia Cognitiva, si è protratto da Giugno a Dicembre 2021. Sulla base delle prestazioni ottenute da ciascuno nella batteria di test standardizzata descritta nel paragrafo successivo, il campione è stato successivamente suddiviso in due gruppi: soggetti compromessi (SC); individui cognitivamente sani (SNC). Il

focus di questo elaborato riguarda il *cluster* dei partecipanti con compromissione, dei quali sono di seguito indicati i criteri di inclusione ed esclusione:

Criteri di inclusione:

- Età compresa tra 50 e 75 anni;
- Livello di scolarizzazione compreso tra i 5 e i 18 anni;
- Diagnosi di MCI, effettuata sulla base di una prestazione di almeno 1.5 SD al di sotto della popolazione normativa nel test di *screening* MoCA (Conti et al., 2014);
- Presenza di una condizione di SCD.

Criteri di esclusione:

- Comorbilità con disturbi psichiatrici maggiori o neuropatologie, quali lesioni cerebrali vascolari, lesioni cerebrali traumatiche o malattie sistemiche e metaboliche che possono influenzare la funzione cognitiva;
- Assunzione di farmaci interferenti con il normale funzionamento cerebrale.

Sulla base dei seguenti criteri, sono stati inseriti in tale *cluster* ventotto partecipanti: di questi, sette sono stati riconosciuti come MCI, mentre i restanti sono stati classificati come SCD.

**3.2.3 Strumenti neuropsicologici.** I partecipanti sono stati inizialmente sottoposti a valutazione neuropsicologica tramite la somministrazione di una batteria specifica, la quale comprende sia strumenti di *screening*, sia di approfondimento della funzione cognitiva. I test proposti sono i seguenti:

1. *Mini Mental State Examination* (MMSE; Magni, 1996), un test multi-dominio volto ad uno *screening* di compromissione cognitiva, sia lieve, sia severa (*cut-off*: 23);
2. *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA, versione 7.3; Conti et al., 2014), strumento elettivo per lo *screening* di MCI (*cut-off*: 17.362);
3. *Milan Overall Dementia Assessment* (MODA, Subtest Aprassia; Arrigoni et al., 1964), volto alla rilevazione di aprassia costruttiva;
4. *Free and Cued Reminding Selective Test* (FCRST; Frasson et al., 2011), uno strumento di approfondimento volto alla rilevazione della capacità di richiamo immediato e differito: la peculiarità di questo test consiste nella valutazione del contributo apportato da un'indicazione semantica nella rievocazione degli item presentati (*cut-off* rievocazione immediata libera (RLI): 19.59; rievocazione differita libera (RLD): 6.31);
5. Test Memoria di Prosa (Spinner et al., 1987), volto ad una valutazione della capacità di rievocazione episodica immediata e differita (*cut-off*: 4.75);
6. Le 15 parole di Rey (Carlesimo et al., 1960), preposto anch'esso alla rilevazione di possibili difficoltà nel richiamo immediato e differito (*cut-off* richiamo immediato (RI): 28.52; richiamo differito (RD): 4.68);
7. Test di Corsi, span spaziale e di cifre (Monaco et al., 2015), volti rispettivamente alla valutazione della *working memory* e della memoria visuo-spaziale (*cut-off* Corsi spaziale: 3.13; *cut-off* Corsi cifre: 4,36).

I dati ricavati da ciascun soggetto sono stati archiviati nel Laboratorio di Psicologia Cognitiva del Dipartimento di Medicina e Chirurgia. La batteria presentata, oltre che per il rilevamento di compromissione cognitiva, è stata pensata per identificare i correlati neuropsicologici della PM, specificamente testata nei compiti proposti da Crono. I *tasks* presentati dal software verranno discussi approfonditamente nella successiva sezione.



**3.2.4 Crono.** Sviluppato dal Laboratorio di Psicologia Cognitiva del Dipartimento di Medicina e Chirurgia dell'Università di Parma, in collaborazione con il Dipartimento di Informatica dell'Università di Bologna, Crono consiste in un uno strumento ideato per la misurazione della funzione cognitiva; si tratta di un software basato su Django – un *web-framework* gratuito ed *open source* – scritto in linguaggio Python, che offre un'interfaccia utente semplice ed intuitiva, pensata per essere usufruibile anche da utenti che non hanno dimestichezza con i dispositivi tecnologici. Obiettivo primario di Crono è testare diversi domini cognitivi, quali attenzione controllata, memoria di lavoro e memoria prospettica, attraverso cinque diversi compiti:

1. *Updating*: si tratta di un *task* costituito da quattro *trials*, preceduti da due prove volte ad ottimizzare la comprensione dell'utente circa lo svolgimento del compito. Ciascun *trial* prevede la presentazione, sullo schermo di un computer, di un elenco pseudo-randomizzato di parole (da un minimo di 4 ad un massimo di 6), provenienti da due o tre diverse categorie, della durata di circa 1.500 ms per parola. Compito dei partecipanti è ricordare l'ultimo item di ciascuna categoria proposta, la quale viene presentata in fondo allo schermo: ogni volta che il *trial* viene ultimato, l'utente deve rievocare le parole target e digitarle. Tale compito è quindi volto alla valutazione della capacità di attenzione controllata e *working memory* del soggetto indagato: poiché alcune categorie (e alcune parole) ricorrono in tutte le prove, è necessario un costante aggiornamento della memoria di lavoro, al fine di una corretta esecuzione del *task*.
2. *Shifting*: tale compito è preposto alla valutazione della capacità di spostamento attentivo, nonché della velocità di elaborazione; ai partecipanti è infatti richiesto un giudizio il più rapido possibile circa il criterio vigente in ogni prova. Il *task* prevede la presentazione sullo schermo di diverse lettere scritte in maiuscolo o in minuscolo, o, in

alternativa, in bianco o in rosso (in quest'ultimo caso, le lettere sono tutte maiuscole): l'utente – tramite l'utilizzo dei comandi “freccia destra” o “freccia sinistra” – deve pertanto, in un caso, discriminare lettera maiuscola o minuscola (giudizio in maiuscolo), mentre, nell'altro, stabilire se la lettera presentata è rossa o bianca (giudizio in colore). Il software registra automaticamente gli RT dei partecipanti in ciascuna delle prove: sono esclusi quelli superiori a 4.000 o inferiori a 100 ms. I costi dello *shifting* vengono ricavati dalla differenza tra la media RT delle prove *switch* e della media RT dei *trials* che non prevedono il cambiamento di giudizio; per ciascun utente, il costo di *shift* viene inoltre sottratto da quello medio del campione ed invertito in modo tale che i valori più alti rappresentino prestazioni migliori (e quindi, costi di *shifting* minori).

3. *Inhibition*: tale test, volto alla valutazione delle funzioni esecutive e del controllo inibitorio, prevede la presentazione sequenziale, della durata di 1000 ms, di lettere maiuscole bianche dalla A alla Z; in ogni prova, i partecipanti devono discriminare se si tratta di vocali o consonanti, usando sempre i comandi “freccia destra” e “freccia sinistra”. Inoltre, ogni qualvolta la lettera cambia colore divenendo rossa (segnale di stop), è necessario fermarsi e sospendere la risposta: in questo caso, tra la comparsa della lettera ed il cambiamento di colore, intercorre un *delay* che varia dai 100 ai 300 ms. Il blocco di *trials*, preceduto da un'onda pratica, viene presentato per 3 minuti ed il numero di prove è variabile in funzione degli RT dell'utente. Infine, per quanto concerne l'*output* restituito, vengono analizzate le percentuali di risposte inibite correttamente.
4. Test parole bisillabiche: tale compito, ideato per la valutazione della PM, è costituito da 10 *trials* all'interno dei quali viene presentata una lista di parole in numero variabile (da un minimo di una ad un massimo di quattro). Alla fine di ogni presentazione, il partecipante deve effettuare un richiamo immediato della serie presentata e digitare tutti gli item visualizzati. Trascorsa una certa quantità di tempo, viene aggiunto un ulteriore

*task*: durante lo svolgimento dell'attività di richiamo immediato (*ongoing task*), viene richiesto al soggetto di premere la barra spaziatrice ogni volta che compare un determinato item all'interno della lista proposta; il target di questo secondo compito può essere una parola specifica (quindi, un *cue* focale; figura 3) o, in alternativa, una categoria (*cue* non focale): la focalità del segnale varia in maniera randomica durante lo svolgimento dell'intera prova.

5. Test memoria di prosa: analogamente al compito di parole bisillabiche, il test memoria di prosa è volto alla valutazione dell'attività PM in funzione della focalità del *cue*. La peculiarità di tale test consiste nella possibilità di esecuzione sia in modalità *time based*, sia in modalità *event based*; in quest'ultimo caso, il soggetto deve premere la barra spaziatrice alla comparsa di un determinato target durante lo svolgimento del *task ongoing*. Il test, preceduto da una prova pratica, è costituito da 4 *trials*, ognuno dei quali prevede la presentazione di un brano che viene visualizzato una riga alla volta: i partecipanti devono leggere con attenzione ciascun testo e, alla fine di ogni prova, rispondere ad una domanda di comprensione. Durante lo svolgimento del suddetto compito, è inoltre necessario monitorare la presenza di specifici target all'interno del brano, i quali, come nella prova di parole bisillabiche, possono essere parole (*cue* focale) o categorie (*cue* non focale; figura 4). Nel caso di segnale non focale, il soggetto deve inoltre ricordare di premere la barra spaziatrice solo la prima volta che figura la categoria d'interesse. Tale test richiede quindi il mantenimento mnestico dei particolari del brano, in concomitanza ad un processo di controllo attentivo volto alla rilevazione del segnale prospettico.

**MOLTO IMPORTANTE: QUANDO VEDE LA PAROLA:**

**VETRO**

**PREMA LA BARRA SPAZIATRICE**

Figura 3: Esempio di istruzioni di una prova focale nel test Parole Bisillabiche. Il compito *ongoing* prevede il richiamo immediato di una lista di parole; quello prospettico, in questo caso, sottende un recupero spontaneo del *cue*.

**ADESSO VERRA' VISUALIZZATO UN NUOVO BRANO.**

**LEGGA CON ATTENZIONE, AL TERMINE DEL BRANO LE  
VERRÀ CHIESTO DI RISPONDERE A UNA DOMANDA**

**ATTENZIONE: LA PRIMA VOLTA CHE VEDRA' NEL BRANO  
UNA PAROLA APPARTENENTE ALLA CATEGORIA ANIMALE,  
PREMA BARRA SPAZIATRICE.**

Figura 4: Esempio di istruzioni di una prova non focale nel Test Memoria di Prosa. Il *task ongoing* prevede la lettura di un brano, del quale, a fine *trial*, viene richiesta una domanda di comprensione; il compito prospettico richiede di monitorare attivamente il testo, al fine di rilevare il *cue* PM.

La somministrazione di Crono richiede un dispositivo munito di monitor, tastiera e mouse; non sono invece particolarmente indicati strumenti quali tablet o smartphone, a causa delle loro

dimensioni ridotte. Poiché il software è pensato per un'utenza in età avanzata, e, eventualmente, con compromissione cognitiva, le istruzioni antecedenti a ciascun test sono state scritte in modo ben visibile e con un linguaggio di facile comprensione. Inoltre, l'interfaccia è stata sviluppata tenendo conto del fatto che, alcuni dei soggetti testati, potrebbero manifestare limiti fisici relativi all'invecchiamento, una scarsa familiarità con la tecnologia e, infine, un basso livello di istruzione. L'homepage relativa ai pazienti presenta un'organizzazione tabellare: vengono riportati, rispettivamente, i codici identificativi per ciascun soggetto, i principali dati anagrafici e viene marcato ognuno dei 5 test completati (figura 5).

The screenshot shows a web interface for patient management. At the top, there is a breadcrumb trail: 'PAGINA INIZIALE > PATIENT > PAZIENTI'. Below this, there are two dropdown menus: 'Per Genere' and 'Per Scolarizzazione'. The main part of the interface is a table with the following columns: 'CODICE UNIVOCO', 'DATA DI NASCITA', 'GENERE', 'SCOLARIZZAZIONE', and 'UPDATING: COMPLETATO?'. The table contains eight rows of patient data, each with a checkbox in the first column and a green checkmark in the last column. At the bottom of the table, there is a search bar with a dropdown arrow and a 'VAI' button. Below the search bar, it says '0 di 49 selezionati'.

<input type="checkbox"/>	CODICE UNIVOCO	DATA DI NASCITA	GENERE	SCOLARIZZAZIONE	UPDATING: COMPLETATO?
<input type="checkbox"/>	PZ30FFDF0329	16 Novembre 1970	Femmina	Scuole superiori	✓
<input type="checkbox"/>	PZ6730773DC3	01 Marzo 1958	Maschio	Scuole superiori	✓
<input type="checkbox"/>	PZ46BA9659E6	23 Dicembre 1967	Femmina	Scuole superiori	✓
<input type="checkbox"/>	PZ341FFA46D1	10 Gennaio 1962	Femmina	Laurea	✓
<input type="checkbox"/>	PZ277E4DFC3F	25 Marzo 1948	Femmina	Scuole superiori	✓
<input type="checkbox"/>	PZ2CF605D366	08 Gennaio 1970	Femmina	Laurea	✓
<input type="checkbox"/>	PZ7A15834F7D	23 Marzo 1971	Femmina	Laurea	✓
<input type="checkbox"/>	PZ5E6FA9FF70	09 Settembre 1964	Femmina	Laurea	✓

Figura 5: Viene riportata una cattura dell'homepage relativa ai pazienti; per motivi di formato, viene visualizzato solo il test *Updating*; tuttavia nel software è possibile visualizzare, nella medesima pagina, ciascuno dei test proposti, contrassegnato da una spunta verde nel caso di avvenuto completamento.

Cliccando sui codici identificativi è possibile visualizzare i punteggi di ciascun soggetto nei test della batteria neuropsicologica standardizzata, eventuali commenti circa la diagnosi o prestazione dello stesso, e, infine, gli *scoring* relativi ad ognuno dei compiti di Crono.

### 3.3 Procedura di somministrazione.

I partecipanti sono stati valutati individualmente all'interno del Laboratorio di Psicologia Cognitiva del Dipartimento di Medicina e Chirurgia. La procedura di *testing* è stata ripartita nel seguente modo:

1. Primo incontro: valutazione neuropsicologica tramite la batteria standardizzata descritta nel precedente paragrafo;
2. Secondo incontro: somministrazione dei test inclusi nel software Crono.

Tale suddivisione è stata pensata per evitare un eccessivo affaticamento dei partecipanti, il quale avrebbe potuto comportare risultati falsati circa le prestazioni degli stessi ai compiti proposti dal software. Per quanto concerne la somministrazione della batteria standardizzata, i partecipanti sono stati innanzitutto sottoposti ad uno *screening* volto ad una preliminare identificazione di compromissione cognitiva: per perseguire tale scopo sono stati utilizzati il MMSE ed il MoCA, strumenti ampiamente descritti nel Capitolo 1, paragrafo 1.2.1. Successivamente, sono stati somministrati i test di approfondimento, ognuno dei quali è volto alla valutazione di uno specifico dominio cognitivo; per gli obiettivi di questo studio, particolarmente informativo è il FCRST, strumento altamente sensibile nella detezione delle fasi prodromiche di demenza, in particolar modo del sottotipo amnesico di MCI; come già riportato nel Capitolo 1, recenti studi correlazionali hanno evidenziato l'esistenza di una robusta relazione tra i punteggi riportati nel suddetto test ed il funzionamento delle aree selettivamente implicate nella codifica di informazioni e nel richiamo mnestico. La capacità di rievocazione episodica immediata e differita è stata ulteriormente approfondita tramite il Test Memoria di Prosa e Le 15 Parole di Rey, mentre memoria di lavoro e visuospatiale sono state indagate attraverso il Test di Corsi (span di cifre e span spaziale). Infine, il subtest di aprassia del MODA è stato impiegato per una rapida valutazione di aprassia costruttiva. Occorre sottolineare che

l'ordine di somministrazione di ciascun test è stato concepito con l'obiettivo di alternare di volta in volta la funzione cognitiva testata e tenendo conto dei tempi di ritenzione richiesti dagli strumenti preposti all'indagine mnestica: pertanto, FCRST, Test Memoria di Prosa e Le 15 Parole di Rey – ognuno dei quali presenta materiale verbale ed è incentrato sulla valutazione della capacità di richiamo – sono stati somministrati in modo non sequenziale, così come span spaziale e di cifre sono stati valutati in tempi differenti. Di seguito è sintetizzato l'andamento delle prestazioni del gruppo dei compromessi nei vari test della batteria descritta (tabella 3).

Il secondo incontro con i partecipanti si è incentrato su Crono: il software è stato presentato tramite PC munito di uno schermo sufficientemente grande, tastiera ben leggibile e mouse. Dopo una breve descrizione circa la natura dei compiti proposti, i soggetti sono stati invitati ad una lettura ad alta voce delle istruzioni relative ad ogni test, al fine di massimizzare la comprensione delle stesse: è stata inoltre spiegata loro la necessità di fare domande solo in questa prima fase, poiché lo svolgimento dei compiti doveva risultare quanto più possibile autonomo. I *tasks* sono stati somministrati in modo randomico, sotto la supervisione di un operatore esperto del software. Infine, per ciascun partecipante sono state annotate, nelle sezioni pertinenti di Crono, difficoltà e dubbi manifestati durante lo svolgimento dei cinque *tasks*. In particolare, è stato riportato se le istruzioni antecedenti alle prove erano state lette in autonomia o con l'ausilio di un operatore e se vi era stata effettiva comprensione di quanto richiesto, al fine di una valutazione critica circa le prestazioni di ciascuno.

	Media	SD
Moca	19.5	1.60
MMSE	23.8	1.25
Span cifre	5.3	1.03
Span spaziale	5.51	1.90
Prosa	6.70	4.5
REY immediata	38.63	10.20
REY differita	7.82	3.13
RLI	31.21	6.35
RIF	2.68	4.85
RIT	33.9	2.25
RLD	7.41	1.75
RDF	3.76	1.58
RDT	11.10	0.95

Tabella 3: Valori medi e di SD dei punteggi corretti riportati dal gruppo SC nei test della batteria standardizzata. Le ultime quattro sigle fanno riferimento alle varie componenti del FCRST: rievocazione libera immediata (RLI); rievocazione immediata facilitata (RIF); rievocazione immediata totale (RIT); rievocazione libera differita (RLD); rievocazione differita facilitata (RDF); rievocazione differita totale (RDT).

### 3.4 Disegno sperimentale.

Come riportato in precedenza, i partecipanti sono stati divisi – sulla base delle prestazioni ottenute nel test di *screening* MoCA – in due gruppi, allo scopo di individuare una differenza significativa nelle prestazioni riportate al software:



- Soggetti non compromessi (SNC): tale *cluster*, costituito da ventinove individui, annovera i soggetti che hanno riportato punteggi equivalenti (PE) al MoCA pari a 3 (*range*: 21.56 – 23.361) o 4 (> 23.361), indici di una prestazione nella norma;
- Soggetti compromessi (SC): tale gruppo conta ventiquattro partecipanti, i quali hanno ottenuto PE uguali a 0 (*range*: 0 – 17.362), 1 (17.363 – 19.500), 2 (19.501 – 21.562), i quali indicano, rispettivamente, una prestazione deficitaria o borderline.

Analogamente alla divisione campionaria sopra descritta, anche il *cluster* dei soggetti compromessi è stato successivamente ripartito in tre classi distinte, in funzione dei punteggi equivalenti ottenuti al MoCA:

1. MCI (PE=0);
2. SCD che hanno riportato un punteggio borderline (PE=1);
3. SCD che si collocano nel range medio-inferiore rispetto al campione normativo (PE=2; Conti et al., 2014).

Il confronto tra queste tre classi nelle performance nei *tasks* focali consentirebbe, difatti, un ulteriore approfondimento circa il grado di compromissione della PM all'interno del gruppo con declino cognitivo o in una condizione prodromica di MCI.

### **3.5 Analisi dei dati.**

L'analisi statistica è stata condotta mediante l'utilizzo del software R (versione 1.3.1093).

Cinquantaquattro degli iniziali cinquantasette soggetti reclutati sono stati considerati eleggibili per la stessa; a causa della reiterata richiesta di aiuto durante la somministrazione del software, tre soggetti identificati come MCI sono stati difatti esclusi, al fine di una valutazione obiettiva della performance del campione. Innanzitutto, tramite l'applicazione di un modello basato su

regressione logistica lineare, è stata valutata la capacità predittiva del software rispetto all'appartenenza dei partecipanti all'uno o all'altro *cluster*; nello specifico, sono stati considerati come variabile indipendente i punteggi riportati nelle prove focali dei due compiti "Parole Bisillabiche" e "Memoria di Prosa" di Crono. Gli *scoring* sono stati considerati come somma complessiva delle due prove prospettiche (massimo di 5 punti) dalla quale sono stati sottratti, per ciascun errore commesso, 0.5 punti: le prove con punteggio pari o inferiore a 3.5 sono state classificate come deficitarie. Infine, sono stati comparati diversi indici di *goodness of fit* per la suddetta analisi: CoxSnell  $R^2$ , McFadden  $R^2$ , McKelvey Zavoina  $R^2$ . Successivamente, tramite t-test per gruppi indipendenti, sono state confrontate le prestazioni medie riportate dai due *cluster* SC e SNC nei *tasks* con *cue* focale proposti da Crono, al fine di rilevare una differenza statisticamente significativa in funzione dell'appartenenza al gruppo. Come indice di effect size è stato impiegato  $d$  di Cohen. Per quanto concerne il gruppo dei compromessi, è stata ulteriormente approfondita – tramite ANOVA per disegni *between* – la prestazione al software in funzione di tre differenti gradi di compromissione, stabiliti sulla base dei punteggi equivalenti (PE) riportati al MoCA (PE=0; PE=1, PE=2). Infine, è stata adottata l'analisi di correlazione lineare per la valutazione delle possibili relazioni intercorrenti tra le singole variabili, con una particolare attenzione rivolta al FCRST e ai due compiti prospettici di Crono. Per ognuna delle analisi descritte, è stata adottata una soglia di significatività pari a  $\alpha=0.05$ .

### **3.6 Risultati.**

#### **Capacità predittiva di Crono relativamente all'appartenenza ad uno dei due *cluster*.**

I risultati derivati dall'analisi di regressione logistica non hanno evidenziato una capacità di Crono nel predire l'appartenenza ad uno dei due gruppi precedentemente descritti; nonostante

la significatività del modello ricavato – il quale rivela come, per un punto in più nel software la probabilità di appartenere al gruppo dei non compromessi incrementa di 1.90 – l’entità del predittore è risultata trascurabile (tabella 4; tabella 5). Considerando il campione complessivo, è stato correttamente identificato il 63% dei partecipanti (41% veri negativi; 22% veri positivi), mentre, per il restante 37%, non è stato evidenziato un *matching* tra prestazioni al software e diagnosi (13% falsi positivi; 24% falsi negativi); in particolare, considerando specificamente il *cluster* SC, l’elevata percentuale di falsi negativi (52%) si è tradotta in una capacità predittiva del software prossima al caso.

Predittore	$\beta$	<i>S.E</i> $\beta$	<i>Wald's</i> $\chi^2$	<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 4: Risultati derivati dall’applicazione del modello logistico; vengono riportati, rispettivamente, il coefficiente angolare ( $\beta$ ), l’errore standard ad esso associato (*S.E*  $\beta$ ), il valore del quantile  $\chi^2$  (*Wald's*  $\chi^2$ ), i gradi di libertà passando dal modello nullo a quello con predittore (*DF*), il p-value (significativo), l’odds ratio relativo al coefficiente angolare (*OR*) e, infine, l’intervallo di confidenza ad esso relato, attestato ad un livello di verosimiglianza al 95%.

CoxSnell	McFadden	McKelvey Zavoina
0.099	0.075	0.125

Tabella 5: Vengono riportati diversi indici di fit, in ordine decrescente di severità; l’entità del predittore risulta estremamente bassa.

Nella figura 6 è riportata la curva ROC (*Receiving Operating Characteristic*) relativa alla capacità predittiva di Crono – nello specifico, dei punteggi corretti ottenuti nei compiti focali – rispetto alla diagnosi effettuata sulla base degli *scoring* conseguiti nel MoCA. Per ottenere tale curva, sono stati innanzitutto tabulati l’inverso della specificità (falsi positivi) e sensibilità (veri

positivi) per ciascuno dei punteggi di Crono (tabella 7). L'area sotto la curva (AUC) consiste in una globale misura della capacità del test nel discriminare tra presenza e assenza di una determinata condizione ed è, pertanto, un indicatore dell'*accuracy* diagnostica dello strumento in questione; il valore di AUC varia in un range che va da 0.5 (assenza di abilità discriminativa) a 1 (perfetta predizione). Nel nostro caso, è stato riportato un AUC pari a 0.65, pertanto insufficiente al fine della validazione di Crono.

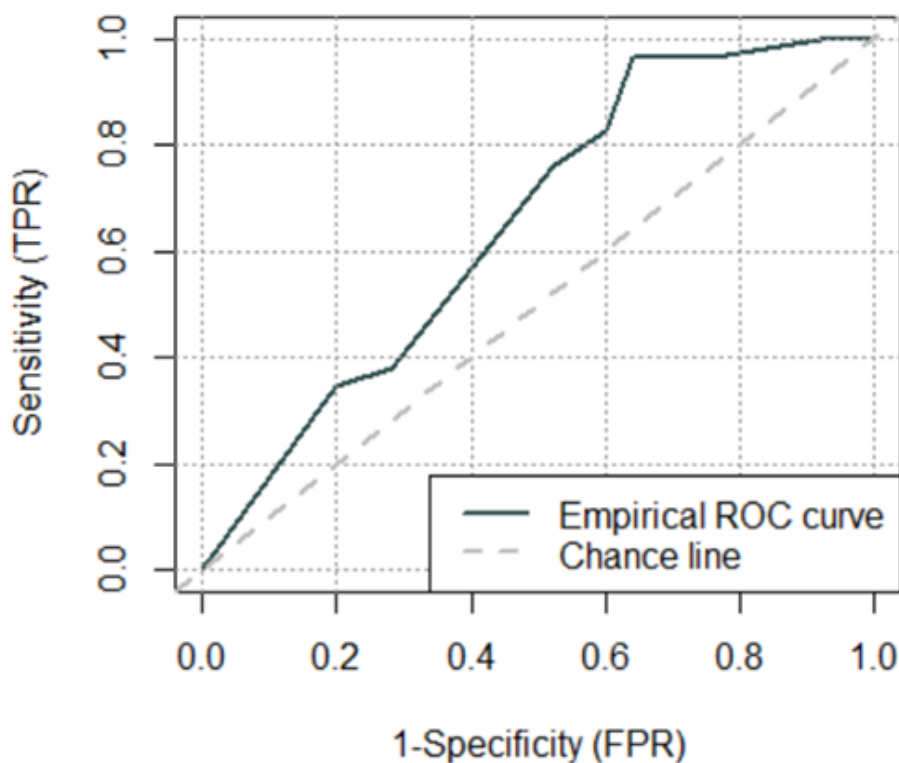


Figura 6: Curva ROC (*Receiving Operating Characteristic*) relativa alla capacità predittiva di Crono rispetto all'appartenenza dei soggetti ad uno dei due *cluster*. In ascissa viene riportato l'inverso della specificità (quindi la proporzione di individui non correttamente discriminati), mentre in ordinata la sensibilità (quindi proporzione di coloro correttamente discriminati). L'area sotto la curva (AUC), pari a 0.65, corrisponde alla proporzione dei soggetti appartenenti al gruppo SC identificati da Crono come deficitari (quindi, i veri positivi); al fine della validazione dello strumento, risulta necessario un AUC pari a 0.80.

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 7: Falsi positivi (*False Positive Rate*) e veri positivi (*True Positive Rate*) per ciascuno dei punteggi perseguibili in Crono, considerando la somma corretta degli *scoring* nelle due prove prospettiche focali.

Infine, nella figura 7 viene riportata la curva costruita secondo il criterio di Youden, il quale consente di stimare il miglior compromesso tra specificità e sensibilità del predittore e, pertanto, di identificare il cut-off ottimale che discrimini l'appartenenza dei partecipanti ad uno dei due *cluster*.

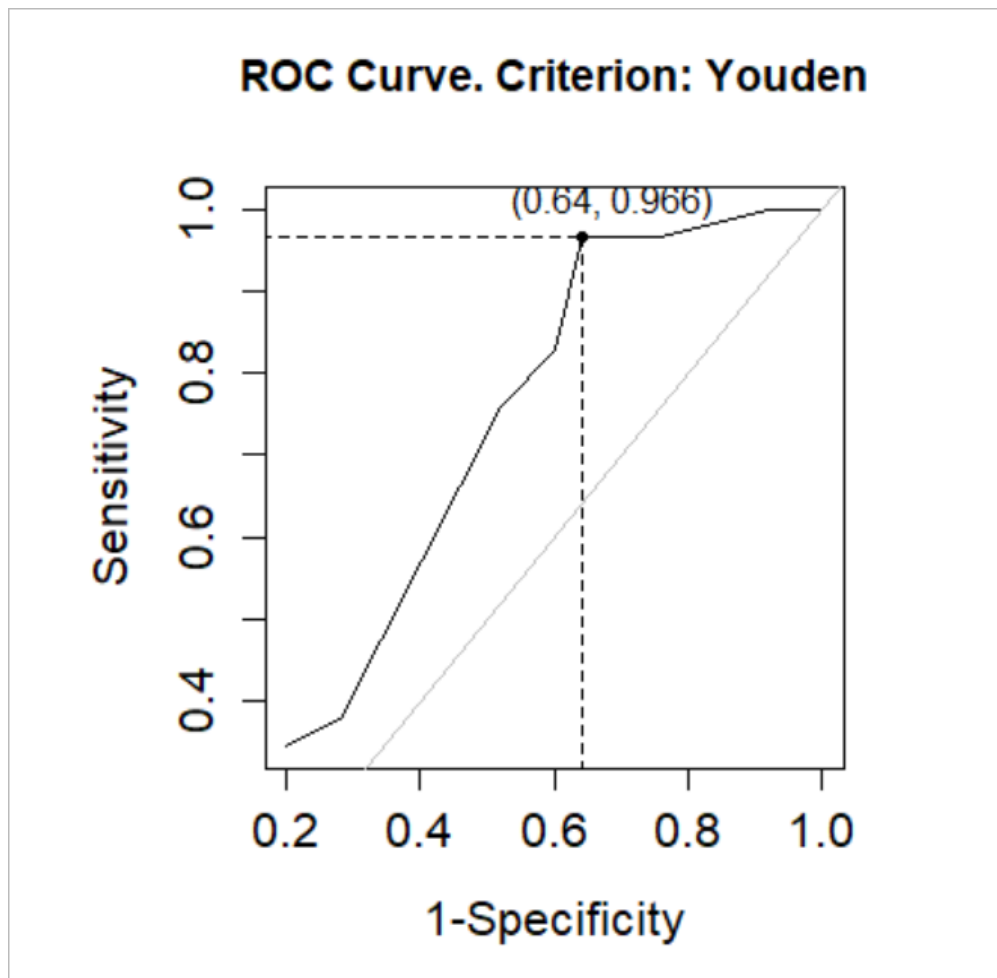


Figura 7: Il picco della curva (0.64, 0.96) rappresenta il miglior cut-off per predire la ripartizione dei soggetti in uno dei due gruppi; nel caso di Crono, il cut-off è 3.5.

### **Analisi *between groups* delle performance nei compiti focali.**

Confrontando le prestazioni dei due gruppi di partecipanti nei compiti prospettici con *cue* focale, è stato possibile osservare, rispettivamente, un punteggio medio pari a 3.44 nel *cluster* dei compromessi (SC; SD = 1.24) e di 4.12 in quello dei soggetti cognitivamente sani (SNC; SD= 0.80; figura 8). Tramite t-test per campioni indipendenti è stata confermata la significatività della differenza delle medie riportate dai due *pool* di partecipanti nei *tasks* proposti dal software: il gruppo SC presenta un punteggio significativamente più basso di quello SNC ( $t(40) = -2.34$ ,  $p\text{-value} = 0.02$ ,  $d = 0.66$ ), con un 95% CI [-1.26, -0.09]; l'effetto del predittore, di entità media, oscilla in popolazione con un 95% CI [-1.22, -0.09].

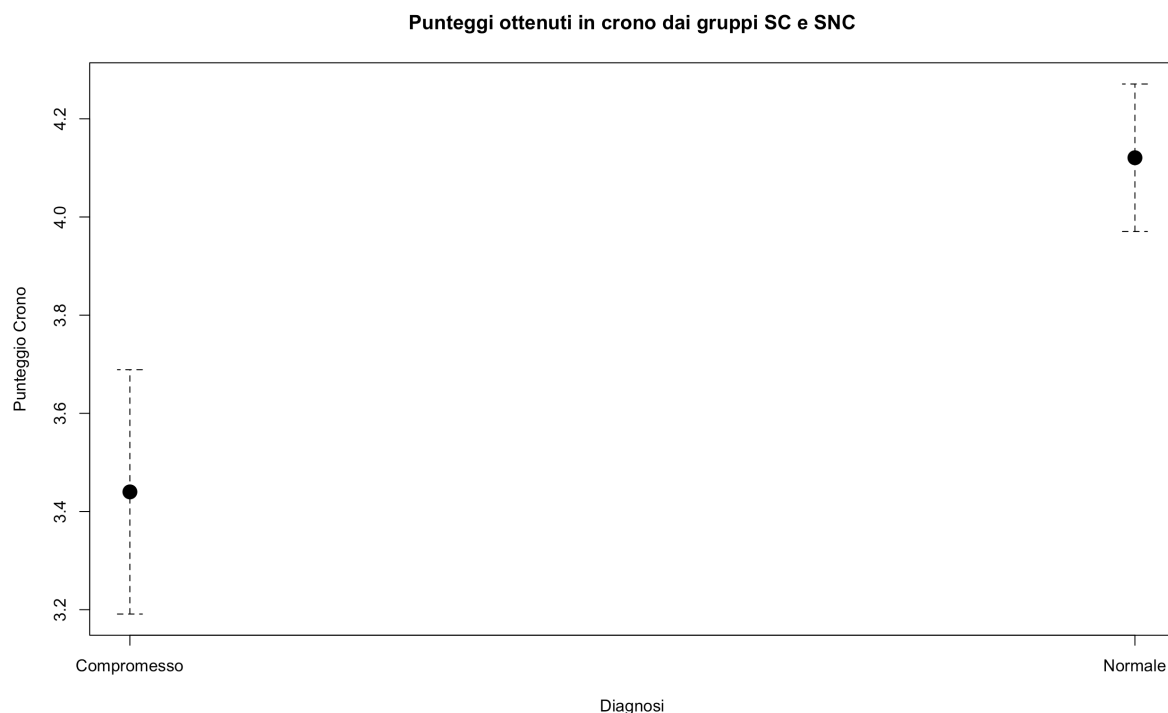


Figura 8: Confronto tra le medie dei punteggi del gruppo SC e SNC nei compiti focali; sull'asse delle ascisse sono riportati i due *cluster*, mentre sulle ordinate gli *scoring* in Crono. Osservando il grafico a sinistra (gruppo SC) è possibile evidenziare una maggiore variabilità all'interno di tale *cluster*, espressa da un CI più ampio. I punti indicano le medie dei due gruppi, le quali, come riportato dall'*output* del t-test, risultano significativamente differenti. Infine, osservando i CI relativi alle prestazioni dei due gruppi, si può vedere come gli stessi non risultino sovrapposti, corroborando quanto evidenziato finora.

### Analisi all'interno del gruppo SC.

Al fine di approfondire le prestazioni dei soggetti compromessi nei compiti con *cue* focale di Crono, i punteggi medi ottenuti dalle tre classi sono stati confrontati tramite ANOVA *between groups*; non sono state evidenziate differenze statisticamente significative ( $F(1, 52) = 0.09$ ,  $p\text{-value} > 0.05$ ): le prestazioni al software risultano quindi deficitarie a prescindere dal grado di compromissione (figura 9).

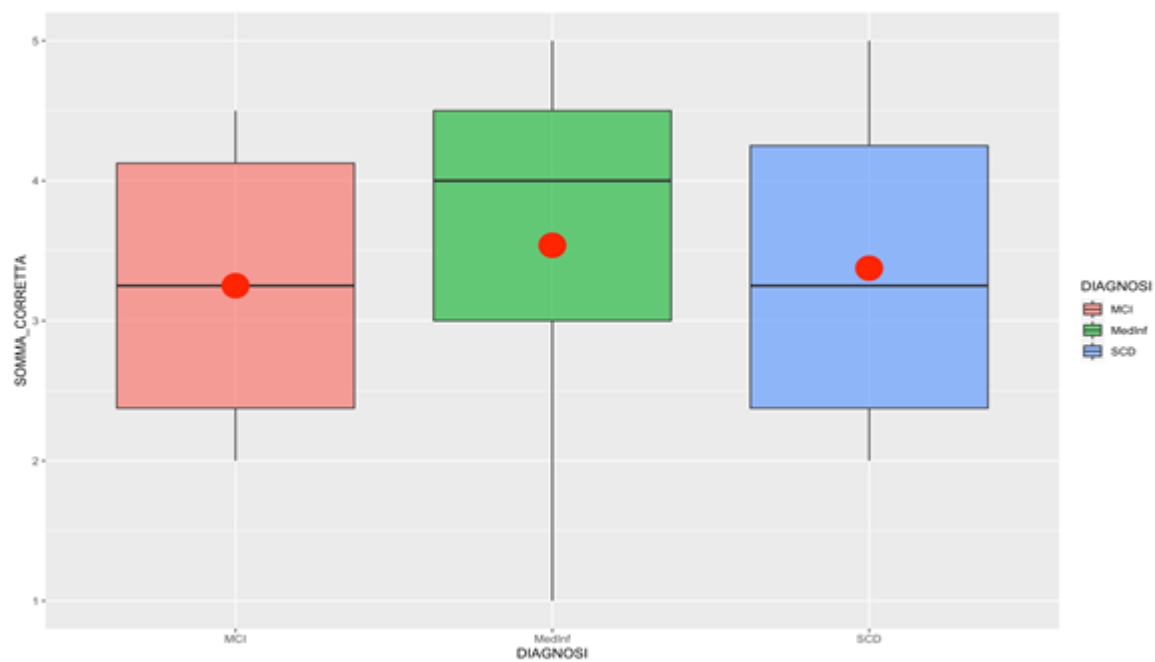


Figura 9: Confronto interclasse all'interno del *cluster* SC tra le medie riportate nei *tasks* focali: sull'asse delle ascisse sono riportati i tre gruppi, sulle ordinate i punteggi ottenuti in Crono; osservando il grafico è possibile evidenziare come, in tutte le classi considerate, le prestazioni siano deficitarie (con un punteggio medio pari al cut-off di 3.5 solo per quanto concerne il gruppo con PE=2). Le medie, rappresentate dai punti rossi, non sono risultate statisticamente differenti all'interno di tale *cluster*.

### Correlazioni tra variabili all'interno del gruppo SC.

Non sono state individuate relazioni significative tra le diverse variabili socioanagrafiche (età, genere, livello di scolarizzazione) ed i punteggi ottenuti dai partecipanti compromessi ai due compiti prospettici di Crono; analogamente, le correlazioni indagate tra questi ultimi ed i vari test annoverati nella batteria standardizzata, non sono risultate statisticamente significative ( $p\text{-value} > 0.05$ ), eccetto per il FCRST.

Di seguito sono riportati i risultati riguardanti il suddetto test:

- Correlazione positiva di entità moderata tra RLI e gli *scoring* riportati nei *trials* focali di Memoria di Prosa ( $r = 0.42$ ,  $p\text{-value} = 0.03$ ), con una varianza condivisa dalle due variabili del 18%;



- Correlazione negativa di entità moderata tra RIF e gli *scoring* riportati nei *trials* focali di memoria di Prosa ( $r = -0.52$ ,  $p\text{-value} = 0.00$ ), con una varianza condivisa del 28%;
- Correlazione positiva di entità moderata tra RLD e gli *scoring* riportati nei *trials* focali di memoria di Prosa ( $r = 0.43$ ,  $p\text{-value} = 0.03$ ), con una varianza condivisa del 19%;

### 3.7 Discussione.

Negli ultimi anni numerose evidenze hanno avvalorato il ruolo della PM nell'indagine relativa al declino cognitivo e alle fasi prodromiche di demenza (Costa et al., 2010; Thompson et al., 2010; Van der Berg et al., 2012); nonostante le discordanze presenti in letteratura, diversi lavori hanno riportato una dissociazione delle prestazioni nei compiti *event-based* negli individui aMCI, che si esplica in un deficit selettivo nei *tasks* con *cue* focale (Chi et al., 2014; Niedźwieńska et al., 2017). Tali risultati sono stati replicati da indagini recenti, le quali hanno inoltre evidenziato la mancanza di tale pattern in coloro che presentano il sottotipo non-amnesico: sembra infatti che questi pazienti riportino performance carenti sia nelle attività focali, sia in quelle non focali (Chi et al., 2014).

Questo studio esplorativo si è focalizzato sulla compromissione della PM in compiti focali, la quale, secondo la teoria del *framework* multiprocesso (Einstein et al., 2005), sottende un deficit a carico dei processi di recupero spontaneo dell'intenzione prospettica. Al fine di testare tale ipotesi, si intendeva innanzitutto validare un software che, specificamente attraverso due *tasks* prospettici (Parole Bisillabiche; Memoria di Prosa), potesse essere impiegato come strumento per una rapida rilevazione della funzione cognitiva. A causa dell'insufficiente capacità manifestata dallo stesso nel discriminare tra soggetti compromessi (SC) e non compromessi (SNC), tale scopo non è stato tuttavia perseguito: considerando il campione complessivo, il

software ha categorizzato correttamente il 63% dei partecipanti, rivelando, pertanto, un livello di *accuracy* insufficiente. In particolare, focalizzando l'attenzione sul gruppo dei compromessi, è possibile osservare come solo il 48% degli individui con declino siano stati correttamente identificati da Crono. La scarsa accuratezza, particolarmente evidente nel gruppo SC, può essere imputata a diversi fattori, quali la novità dello strumento stesso, la numerosità campionaria contenuta e, soprattutto, l'eterogeneità del suddetto *cluster*; essendo estratto da una popolazione non clinica, tale gruppo è risultato infatti costituito da un'esigua percentuale di individui MCI e, viceversa, da un'elevata percentuale di soggetti con SCD, i quali avevano riportato una prestazione borderline al test di *screening* utilizzato per la ripartizione del campione (MoCA PE=1; PE=2). In particolare, metà del *cluster* (52%) era composto da soggetti che, secondo la validazione di Conti, si collocano nel range medio-inferiore della popolazione normativa (PE=2) e che, pertanto, risultano a cavallo tra i due gruppi (Conti et al., 2014).

Nonostante tale dato, l'esistenza di una differenza statisticamente rilevante tra le prestazioni medie riportate dai due *pool* di partecipanti nei compiti focali ha confermato le evidenze annoverate in letteratura, nonché l'ipotesi del presente elaborato: la PM sembra effettivamente ricoprire un ruolo chiave nella rilevazione dello status cognitivo, che si esplica, in questa indagine, in un decremento significativo delle performance degli individui compromessi. Al fine di analizzare ulteriormente l'andamento delle prove nei *tasks* focali all'interno del gruppo SC, lo stesso è stato scorporato in tre classi, in funzione della gravità del livello di declino manifestato (PE=0 vs PE=1 vs PE=2 nel MoCA); tuttavia, il confronto *between groups* non ha rivelato differenze statisticamente significative ed ha evidenziato un punteggio medio deficitario in tutte le classi. Questo dato potrebbe essere interpretato innanzitutto in funzione dello sbilanciamento del *cluster* sopra discusso e, in secondo luogo, alla luce dell'ipotesi che vede la compromissione della PM come un *marker* particolarmente precoce di deterioramento cognitivo: si potrebbe pertanto asserire che i processi che sottendono tale capacità mnemonica

siano particolarmente sensibili ai meccanismi neuropatologici legati all'*onset* del disturbo e, di conseguenza, che il calo delle prestazioni prospettiche possa manifestarsi anche nelle fasi prodromiche di MCI.

Un ulteriore dato a sostegno di tale postulazione consiste nella dimostrazione dell'esistenza di correlazioni significative tra i punteggi riportati dal gruppo SC nei *trials* focali del compito "Memoria di Prosa" ed alcune componenti del FCRST, in particolare RLI (Rievocazione Immediata Libera), RLD (Rievocazione Libera Differita) e RIF (Rievocazione Immediata Facilitata). Secondo la letteratura, il FCRST rappresenta infatti uno strumento elettivo per la detezione di stadi precoci di declino (Koric et al., 2013), in analogia a quanto osservato per i compiti prospettici. Considerando sempre tale *cluster*, non sono state tuttavia evidenziate correlazioni statisticamente significative tra i punteggi riportati a Crono e quelli ottenuti negli altri test della batteria standardizzata; analogamente, le prestazioni nei *tasks* PM non sono risultate relate alle variabili socio-anagrafiche. Il primo risultato potrebbe essere imputato alla mancanza di eterogeneità negli *scoring* ottenuti nei vari test neuropsicologici all'interno del gruppo. Tale interpretazione è altrettanto valida se si considerano età e livello di istruzione: il *cluster* SC, così come il campione complessivo, è risultato estremamente omogeneo per entrambe le variabili, con un'età media pari a circa 60 anni ed una prevalenza di 13 anni di scolarizzazione.

Relativamente al genere, l'assenza di relazioni significative con le prestazioni nei compiti focali costituisce un risultato parzialmente atteso; come riportato in un recente lavoro di Overton e colleghi (Overton et al., 2019), la letteratura circa i dati epidemiologici del MCI risulta piuttosto discordante, poiché alcune indagini riportano una maggior prevalenza/incidenza del disturbo negli uomini, mentre altre nelle donne: in linea con lo studio citato, il presente non ha riscontrato

correlazioni né tra i punteggi riportati nei test di *screening* e l'appartenenza ad un genere, né tra lo stesso e gli *scoring* ottenuti in Crono.

### **3.8 Conclusioni e prospettive future.**

Il termine MCI indica uno stato di transizione tra l'invecchiamento fisiologico e la demenza, caratterizzato da un generale declino delle abilità cognitive, a fronte di un funzionamento quotidiano pressoché preservato di coloro che ne soffrono (Petersen et al., 2008). Poiché i dati epidemiologici indicano un tasso di conversione del MCI in demenza notevolmente incrementato rispetto a quello della popolazione generale (5-10% vs 1-2%; Overton et al., 2019), negli anni sono stati indagati i possibili fattori eziologici e prognostici relati alla suddetta condizione; tra questi emergono la suscettibilità genetica, la comorbilità con altre patologie, la presenza di concentrazioni anomale di biomarcatori a livello plasmatico e liquorale e, infine, lo stile di vita. Per quanto concerne i *marker* neuropsicologici di declino, uno dei più promettenti sembra essere la PM, una facoltà cognitiva multicomponentiale e complessa, la quale consiste nella capacità di ricordare di eseguire un'azione pre-programmata al momento appropriato nel futuro. Le recenti indagini empiriche, in particolare, hanno evidenziato una compromissione significativa negli individui MCI a carico dei compiti prospettici *event-based* focali (Chi et al., 2014; Niedźwieńska et al., 2017), in cui il richiamo dell'intenzione PM è elicitato da uno specifico *cue*-evento, in grado di riattivare in modo automatico quanto codificato in precedenza (Einstein et al., 2005); tali processi di recupero spontaneo sono infatti supportati da regioni che risultano selettivamente colpite in questi individui, primo tra tutti, il lobo temporale mediale (Fichman et al., 2011).

Partendo da quanto annoverato in letteratura, è stato sviluppato Crono, un software volto a rilevare la funzione cognitiva mediante la valutazione della PM in due *tasks event-based*;

tramite l'impiego di tale strumento, la presente indagine intendeva evidenziare un decremento delle performance focali negli individui con compromissione, che, in questo specifico studio, sono stati identificati sulla base di una diagnosi di MCI o di una condizione di SCD.

Alla luce dei risultati, si può asserire che l'ipotesi sperimentale alla quale rispondeva tale elaborato sia stata confermata: gli individui del gruppo SC hanno rivelato prestazioni significativamente decrementate nei *tasks* con *cue* focale, corroborando la base teorica della presente indagine. Tuttavia, non è stato raggiunto l'obiettivo principale dello studio, ossia, la validazione di Crono, la cui capacità predittiva è risultata insufficiente: solo il 63% del campione è stato correttamente discriminato in uno dei due *cluster*. Emerge pertanto la necessità di ulteriori indagini, nonché di una somministrazione dello stesso ad una popolazione con compromissione cognitiva più marcata: proprio la rilevazione della stessa si è rivelata essere il punto debole del software. D'altro canto, la maggiore *accuracy* mostrata nel discriminare gli individui cognitivamente sani (76% nel gruppo SNC), costituisce un punto di partenza incoraggiante. Come asserito in precedenza, uno dei principali limiti del presente studio consiste nella numerosità dei partecipanti e nel metodo di reclutamento degli stessi: difatti, se da una parte il campionamento randomico ha permesso la delineaazione di un quadro cognitivo veritiero della popolazione generale, dall'altra non ha consentito un'analisi esaustiva della capacità del software di rilevare uno stato di compromissione, dato il numero irrisorio di MCI; inoltre, durante la fase di valutazione neuropsicologica, non vi è stata la possibilità di differenziare gli stessi in aMCI e naMCI. Di conseguenza, sarebbe interessante testare Crono su un campione più ampio di individui con deterioramento cognitivo lieve, analizzando un'eventuale dissociazione delle prestazioni prospettiche in funzione sia della focalità del *cue*, sia del sottotipo del disturbo.

Un altro fattore particolarmente rilevante consiste nell'età dei partecipanti: poiché nel presente studio solo tre soggetti presentavano un'età pari o maggiore a 70 anni, non è stato possibile analizzare in modo esaustivo la fruibilità del software da parte di coloro che non presentano dimestichezza con la tecnologia. Difatti, nonostante Crono sia stato concepito proprio per un'utenza in età avanzata, alcuni partecipanti hanno mostrato difficoltà considerevoli nello svolgimento dei *tasks*, la quale si è tradotta – in alcuni casi – nell'impossibilità di valutarne le prestazioni.

Infine, sulla base delle testimonianze di coloro che hanno preso parte allo studio, uno dei principali limiti di Crono si è rivelato essere la chiarezza espositiva delle istruzioni, in particolare nel caso dei *trials* non focali del compito PM “Parole Bisillabiche”; risulta pertanto necessaria una revisione delle stesse, al fine di migliorarne la comprensione da parte dei partecipanti.

In conclusione, alla luce dei dati riportati, gli obiettivi auspicati per il futuro sono i seguenti:

- Implementare la capacità predittiva di Crono, al fine di una sua validazione;
- Somministrare lo stesso ad un maggior numero di individui con compromissione e in età avanzata.

Una volta perseguiti questi scopi, Crono potrebbe essere impiegato non solo in ambito empirico, ma anche in quello clinico: confermato il ruolo della PM come *marker* della funzione cognitiva, tale strumento potrebbe essere somministrato al fine di un rapido *screening* della stessa, corroborato successivamente attraverso l'impiego di batterie neuropsicologiche standard.



## Bibliografia.

- Albert, M., Zhu, Y., Moghekar, A., Mori, S., Miller, M. I., Soldan, A., Pettigrew, C., Selnes, O., Li, S., & Wang, M. C. (2018). Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years. *Brain: A journal of Neurology*, *141*(3), 877–887. <https://doi.org/10.1093/brain/awx365>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin-Gadda, H., Foubert-Samier, A., Orgogozo, J. M., Stern, Y., & Dartigues, J. F. (2014). Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain: A journal of Neurology*, *137*(Pt 4), 1167–1175. <https://doi.org/10.1093/brain/awu035>
- Anderson, N. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, *24*(1), 78–87. doi:10.1017/S1092852918001347
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Huang, C., & Buckner, R. L. (2010). Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *Journal of Neurophysiology*, *104*, 322–335. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00830.2009>
- Anstey, K. J., Lipnicki, D. M., & Low, L. F. (2008). Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *16*(5), 343–354. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31816b72d4>
- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A., Desgranges, B., Bartrés-Faz, D., Eustache, F., & Chételat, G. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *NeuroImage*, *83*, 450–457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.053>
- Artero, S., Ancelin, M. L., Portet, F., Dupuy, A., Berr, C., Dartigues, J. F., Tzourio, C., Rouaud, O., Poncet, M., Pasquier, F., Auriacombe, S., Touchon, J., & Ritchie, K. (2008). Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *79*(9), 979–984. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136903>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.005>
- Babić Leko, M., Borovečki, F., Dejanović, N., Hof, P. R., & Šimić, G. (2016). Predictive Value of Cerebrospinal Fluid Visinin-Like Protein-1 Levels for Alzheimer's Disease Early Detection and Differential Diagnosis in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *50*(3), 765–778. <https://doi.org/10.3233/JAD-150705>
- Balthazar, M. L., Yasuda, C. L., Pereira, F. R., Bergo, F. P., Cendes, F., & Damasceno, B. P. (2010). Coordinated and circumlocutory semantic naming errors are related to anterolateral temporal lobes in mild AD, amnesic mild cognitive impairment, and normal aging. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *16*(6), 1099–1107. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000998>



- Barban, F., Carlesimo, G.A., Macaluso, E., Caltagirone, C., Costa, A., 2014. Functional interplay between stimulus-oriented and stimulus-independent attending during a prospective memory task. *Neuropsychologia* 53, 203–212
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(10), 502–509. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012>
- Beck, S. M., Ruge, H., Walser, M., & Goschke, T. (2014). The functional neuroanatomy of spontaneous retrieval and strategic monitoring of delayed intentions. *Neuropsychologia*, 52, 37–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.020>
- Blanco-Campal, A., Coen, R. F., Lawlor, B. A., Walsh, J. B., & Burke, T. E. (2009). Detection of prospective memory deficits in mild cognitive impairment of suspected Alzheimer's disease etiology using a novel event-based prospective memory task. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15(1), 154–159. <https://doi.org/10.1017/S1355617708090127>
- Blasko, I., Hinterberger, M., Kemmler, G., Jungwirth, S., Krampla, W., Leitha, T., Heinz Tragl, K., & Fischer, P. (2012). Conversion from mild cognitive impairment to dementia: influence of folic acid and vitamin B12 use in the VITA cohort. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 16(8), 687–694. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0051-y>
- Bourassa, K. J., Memel, M., Woolverton, C., & Sbarra, D. A. (2017). Social participation predicts cognitive functioning in aging adults over time: comparisons with physical health, depression, and physical activity. *Aging & Mental Health*, 21(2), 133–146. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1081152>
- Brandimonte, M.A., Einstein, G.O., McDaniel, M.A. (1996), *Prospective Memory: Theory and Applications*, Hillsdale, LEA.
- Breton, A., Casey, D., & Arnaoutoglou, N. A. (2019). Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(2), 233–242. <https://doi.org/10.1002/gps.5016>
- Brodady, H., Heffernan, M., Kochan, N. A., Draper, B., Trollor, J. N., Reppermund, S., Slavin, M. J., & Sachdev, P. S. (2013). Mild cognitive impairment in a community sample: the Sydney Memory and Ageing Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(3), 310–317.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.11.010>
- Brugnolo, A., Girtler, N., Doglione, E., Orso, B., Massa, F., Donegani, M. I., Bauckneht, M., Morbelli, S., Arnaldi, D., Nobili, F., & Pardini, M. (2021). Brain Resources: How Semantic Cueing Works in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease (MCI-AD). *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(1), 108. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010108>
- Buechler, J., & Salinas, P. C. (2018). Deficient Wnt Signaling and Synaptic Vulnerability in Alzheimer's Disease: Emerging Roles for the LRP6 Receptor. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 10, 38. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2018.00038>
- Burgess, P. W., Dumontheil, I., & Gilbert, S. J. (2007). The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7), 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.004>

- Campbell, N. L., Unverzagt, F., LaMantia, M. A., Khan, B. A., & Boustani, M. A. (2013). Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 873–893. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.009>
- 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>
- Celone, K. A., Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., Miller, S. L., DePeau, K., Rentz, D. M., Selkoe, D. J., Blacker, D., Albert, M. S., & Sperling, R. A. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *The Journal of neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(40), 10222–10231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2250-06.2006>
- 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: JINS*, 20(10), 1015–1027. <https://doi.org/10.1017/S1355617714000964>
- Christa Maree Stephan, B., Minett, T., Pagett, E., Siervo, M., Brayne, C., & McKeith, I. G. (2013). Diagnosing Mild Cognitive Impairment (MCI) in clinical trials: a systematic review. *BMJ open*, 3(2), e001909. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001909>
- Chiu, M. J., Yang, S. Y., Horng, H. E., Yang, C. C., Chen, T. F., Chieh, J. J., Chen, H. H., Chen, T. C., Ho, C. S., Chang, S. F., Liu, H. C., Hong, C. Y., & Yang, H. C. (2013). Combined plasma biomarkers for diagnosing mild cognition impairment and Alzheimer's disease. *ACS Chemical Neuroscience*, 4(12), 1530–1536. <https://doi.org/10.1021/cn400129p>
- Ciesielska, N., Sokołowski, R., Mazur, E., Podhorecka, M., Polak-Szabela, A., & Kędziora-Kornatowska, K. (2016). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. Czy test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) może być skuteczniejszy od powszechnie stosowanego Mini-Mental State Examination (MMSE) w wykrywaniu łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych u osób po 60. roku życia? Metaanaliza. *Psychiatria polska*, 50(5), 1039–1052. <https://doi.org/10.12740/PP/45368>
- Cona, G., Bisiacchi, P. S., Sartori, G., & Scarpazza, C. (2016). Effects of cue focality on the neural mechanisms of prospective memory: A metaanalysis of neuroimaging studies. A meta-analysis of neuroimaging studies. *Scientific Reports*, 6, 25983. <https://doi.org/10.1038/srep25983>
- Cona, G., Scarpazza, C., Sartori, G., Moscovitch, M., & Bisiacchi, P. S. (2015). Neural bases of prospective memory: a meta-analysis and the "Attention to Delayed Intention" (AtoDI) model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 52, 21–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.007>
- Conte, A. M., & McBride, D. M. (2018). Comparing time-based and event-based prospective memory over short delays. *Memory (Hove, England)*, 26(7), 936–945. <https://doi.org/10.1080/09658211.2018.1432662>
- 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>

- Cooper, C., Sommerlad, A., Lyketsos, C. G., & Livingston, G. (2015). Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 172(4), 323–334. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070878>
- Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2011). Prospective memory impairment in mild cognitive impairment: an analytical review. *Neuropsychology Review*, 21(4), 390–404. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9172-z>
- Costa, A., Perri, R., Serra, L., Barban, F., Gatto, I., Zabberoni, S., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2010). Prospective memory functioning in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 24(3), 327–335. <https://doi.org/10.1037/a0018015>
- Craig-Schapiro, R., Perrin, R. J., Roe, C. M., Xiong, C., Carter, D., Cairns, N. J., Mintun, M. A., Peskind, E. R., Li, G., Galasko, D. R., Clark, C. M., Quinn, J. F., D'Angelo, G., Malone, J. P., Townsend, R. R., Morris, J. C., Fagan, A. M., & Holtzman, D. M. (2010). YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 68(10), 903–912. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.025>
- Devier, D. J., Pelton, G. H., Tabert, M. H., Liu, X., Cuasay, K., Eisenstadt, R., Marder, K., Stern, Y., & Devanand, D. P. (2009). The impact of anxiety on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(12), 1335–1342. <https://doi.org/10.1002/gps.2263>
- 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), 327–342. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.134.3.327>
- Ekman, U., Ferreira, D., & Westman, E. (2018). The A/T/N biomarker scheme and patterns of brain atrophy assessed in mild cognitive impairment. *Scientific Reports*, 8(1), 8431. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26151-8>
- Eliassen, C. F., Reinvang, I., Selnes, P., Grambaite, R., Fladby, T., & Hessen, E. (2017). Biomarkers in subtypes of mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Brain and Behavior*, 7(9), e00776. <https://doi.org/10.1002/brb3.776>
- Elias-Sonnenschein, L. S., Viechtbauer, W., Ramakers, I. H., Verhey, F. R., & Visser, P. J. (2011). Predictive value of APOE-ε4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(10), 1149–1156. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.231555>
- Elman, J. A., Madison, C. M., Baker, S. L., Vogel, J. W., Marks, S. M., Crowley, S., O'Neil, J. P., & Jagust, W. J. (2016). Effects of Beta-Amyloid on Resting State Functional Connectivity Within and Between Networks Reflect Known Patterns of Regional Vulnerability. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 26(2), 695–707. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu259>
- Espinosa, A., Hernández-Olasagarre, B., Moreno-Grau, S., Kleineidam, L., Heilmann-Heimbach, S., Hernández, I., Wolfsgruber, S., Wagner, H., Rosende-Roca, M., Mauleón, A., Vargas, L., Lafuente, A., Rodríguez-Gómez, O., Abdelnour, C., Gil, S., Marquié, M., Santos-Santos, M. A., Sanabria, Á., Ortega, G., Monté-Rubio, G., ... Ruiz, A. (2018). Exploring Genetic Associations of Alzheimer's Disease Loci With Mild Cognitive Impairment Neurocognitive

- Ewers, M., Buerger, K., Teipel, S. J., Scheltens, P., Schröder, J., Zinkowski, R. P., Bouwman, F. H., Schönknecht, P., Schoonenboom, N. S., Andreasen, N., Wallin, A., DeBernardis, J. F., Kerkman, D. J., Heindl, B., Blennow, K., & Hampel, H. (2007). Multicenter assessment of CSF-phosphorylated tau for the prediction of conversion of MCI. *Neurology*, 69(24), 2205–2212. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286944.22262.ff>
- Fichman, H.C., Oliveira, R.M., Fernandes, C.S. (2011). Neuropsychological and neurobiological markers of the preclinical stage of Alzheimer's disease. *Psychology & Neuroscience*;4(2):245–253
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Foubert-Samier, A., Catheline, G., Amieva, H., Dilharreguy, B., Helmer, C., Allard, M., & Dartigues, J. F. (2012). Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 423.e15–423.e4.23E25. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.023>
- 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>
- Gangishetti, U., Christina Howell, J., Perrin, R. J., Louneva, N., Watts, K. D., Kollhoff, A., Grossman, M., Wolk, D. A., Shaw, L. M., Morris, J. C., Trojanowski, J. Q., Fagan, A. M., Arnold, S. E., & Hu, W. T. (2018). Non-beta-amyloid/tau cerebrospinal fluid markers inform staging and progression in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0426-3>
- Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., & DeKosky, S. T. (2004). Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 63(1), 115–121. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000132523.27540.81>
- García-Casares, N., Gallego Fuentes, P., Barbancho, M. Á., López-Gigosos, R., García-Rodríguez, A., & Gutiérrez-Bedmar, M. (2021). Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Mediterranean Diet. A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(20), 4642. <https://doi.org/10.3390/jcm10204642>
- Giau, V. V., Bagyinszky, E., An, S. S., & Kim, S. Y. (2015). Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 1723–1737. <https://doi.org/10.2147/NDT.S84266>
- Giau, V. V., Bagyinszky, E., & An, S. (2019). Potential Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4149. <https://doi.org/10.3390/ijms20174149>

- Gilbert, S. J., Dumontheil, I., Simons, J. S., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2007). Comment on "Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought". *Science (New York, N.Y.)*, 317(5834), 43. <https://doi.org/10.1126/science.317.5834.43>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.09.035>
- Halahalli, H. N., John, J. P., Lukose, A., Jain, S., & Kutty, B. M. (2015). Endogenous-cue prospective memory involving incremental updating of working memory: an fMRI study. *Brain Structure & Function*, 220(6), 3611–3626. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0877-7>
- Hanon, O., Berrou, J. P., Negre-Pages, L., Goch, J. H., Nádházi, Z., Petrella, R., Sedefdjian, A., Sévenier, F., Shlyakhto, E. V., & Pathak, A. (2008). Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *Journal of Hypertension*, 26(8), 1642–1650. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328301a280>
- Haroutunian, V., Hoffman, L. B., & Beeri, M. S. (2009). Is there a neuropathology difference between mild cognitive impairment and dementia? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(2), 171–179. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.2/vharoutunian>
- He, Q., Li, Q., Zhao, J., Wu, T., Ji, L., Huang, G., & Ma, F. (2016). Relationship between plasma lipids and mild cognitive impairment in the elderly Chinese: a case-control study. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0320-6>
- Hering, A., Rendell, P. G., Rose, N. S., Schnitzspahn, K. M., & Kliegel, M. (2014). Prospective memory training in older adults and its relevance for successful aging. *Psychological Research*, 78(6), 892–904. <https://doi.org/10.1007/s00426-014-0566-4>
- Huang, T., Loft, S., & Humphreys, M. S. (2014). Internalizing versus externalizing control: different ways to perform a time-based prospective memory task. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 40(4), 1064–1071. <https://doi.org/10.1037/a0035786>
- Jackson, J., Fagan, A., Holtzman, D., Balota, D., & Morris, J. (2012). Detecting preclinical markers of dementia: The power of sustained attention and mind-wandering. *Alzheimer's & Dementia*, 8, 287. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.05.774>
- Jäger, T., & Kliegel, M. (2008). Time-based and event-based prospective memory across adulthood: underlying mechanisms and differential costs on the ongoing task. *The Journal of General Psychology*, 135(1), 4–22. <https://doi.org/10.3200/GENP.135.1.4-22>
- Karantzoulis, S., Troyer, A. K., & Rich, J. B. (2009). Prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15(3), 407–415. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090596>
- Kliegel, M., Altgassen, M., Hering, A., & Rose, N. S. (2011). A process-model based approach to prospective memory impairment in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 49(8), 2166–2177. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.024>
- Kliegel, M., Ballhausen, N., Hering, A., Ihle, A., Schnitzspahn, K. M., & Zuber, S. (2016). Prospective Memory in Older Adults: Where We Are Now and What Is Next. *Gerontology*, 62(4), 459–466. <https://doi.org/10.1159/000443698>

- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., Einstein, G. O., & Moor, C. (2007). Realizing complex delayed intentions in young and old adults: the role of planning aids. *Memory & Cognition*, 35(7), 1735–1746. doi:10.3758/Bf03193506.
- Kliegel, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Plan formation, retention, and execution in prospective memory: a new approach and age-related effects. *Memory & Cognition*, 28(6), 1041–1049. <https://doi.org/10.3758/bf03209352>
- Konkel, A., & Cohen, N. J. (2009). Relational memory and the hippocampus: Representations and methods. *Frontiers in Neuroscience*, 3, 166 – 174. <http://dx.doi.org/10.3389/neuro.01.023.2009>
- Koric, L., Ranjeva, J. P., Felician, O., Guye, M., de Anna, F., Soulier, E., Didic, M., & Ceccaldi, M. (2013). Cued recall measure predicts the progression of gray matter atrophy in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 36(3-4), 197–210. <https://doi.org/10.1159/000351667>
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Jr, Weiner, M. W., Jagust, W. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75(3), 230–238. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e8e8b8>
- Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 1), 12–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awt162>
- Li, J., Wang, Y. J., Zhang, M., Xu, Z. Q., Gao, C. Y., Fang, C. Q., Yan, J. C., Zhou, H. D., & Chongqing Ageing Study Group (2011). Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 76(17), 1485–1491. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318217e7a4>
- Lipnicki, D. M., Crawford, J., Kochan, N. A., Trollor, J. N., Draper, B., Reppermund, S., Maston, K., Mather, K. A., Brodaty, H., Sachdev, P. S., & Sydney Memory and Ageing Study Team (2017). Risk Factors for Mild Cognitive Impairment, Dementia and Mortality: The Sydney Memory and Ageing Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(5), 388–395. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.10.014>
- Luck, T., Luppá, M., Briel, S., Matschinger, H., König, H. H., Bleich, S., Villringer, A., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Mild cognitive impairment: incidence and risk factors: results of the leipzig longitudinal study of the aged. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(10), 1903–1910. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03066.x>
- Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Luppá, M., Wiese, B., Bachmann, C., Jessen, F., Bickel, H., Weyerer, S., Pentzek, M., König, H. H., Prokein, J., Eisele, M., Wagner, M., Mösch, E., Werle, J., Fuchs, A., Brettschneider, C., Scherer, M., Breitner, J. C., & Maier, W. (2014). A hierarchy of predictors for dementia-free survival in old-age: results of the AgeCoDe study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(1), 63–72. <https://doi.org/10.1111/acps.12129>
- 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>
- Maioli, F., Coveri, M., Pagni, P., Chiandetti, C., Marchetti, C., Ciarrocchi, R., Ruggero, C., Nativio, V., Onesti, A., D'Anastasio, C., & Pedone, V. (2007). Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder

unit. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 44 Suppl 1, 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.01.032>

- McBride, D. M., Beckner, J. K., & Abney, D. H. (2011). Effects of delay of prospective memory cues in an ongoing task on prospective memory task performance. *Memory & Cognition*, 39, 1222–1231.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). *Prospective memory: An overview and synthesis of an emerging field*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- McDaniel, M. A., Shelton, J. T., Breneiser, J. E., Moynan, S., & Balota, D. A. (2011). Focal and nonfocal prospective memory performance in very mild dementia: a signature decline. *Neuropsychology*, 25(3), 387–396. <https://doi.org/10.1037/a0021682>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 655–667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- 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>
- Moscovitch, M. (1994). Memory and working with memory: Evaluation of a component process model and comparisons with other models. In: Shacter DL, Tulving E, editors. *Memory Systems*. Cambridge: MIT Press; pp. 269–310
- Mullet, H. G., Scullin, M. K., Hess, T. J., Scullin, R. B., Arnold, K. M., & Einstein, G. O. (2013). Prospective memory and aging: evidence for preserved spontaneous retrieval with exact but not related cues. *Psychology and Aging*, 28(4), 910–922. <https://doi.org/10.1037/a0034347>
- Mungas, D., Gavett, B., Fletcher, E., Farias, S. T., DeCarli, C., & Reed, B. (2018). Education amplifies brain atrophy effect on cognitive decline: implications for cognitive reserve. *Neurobiology of Aging*, 68, 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.002>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Niedźwieńska, A., & Barzykowski, K. (2012). The age prospective memory paradox within the same sample in time-based and event-based tasks. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 19, 58–83.
- Niedźwieńska, A., Kvavilashvili, L., Ashaye, K., & Neckar, J. (2017). Spontaneous retrieval deficits in amnesic mild cognitive impairment: A case of focal event-based prospective memory. *Neuropsychology*, 31(7), 735–749. <https://doi.org/10.1037/neu0000378>
- O'Brien, J. L., O'Keefe, K. M., LaViolette, P. S., DeLuca, A. N., Blacker, D., Dickerson, B. C., & Sperling, R. A. (2010). Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology*, 74(24), 1969–1976

- O'Caomh, R., Gao, Y., McGlade, C., Healy, L., Gallagher, P., Timmons, S., & Molloy, D. W. (2012). Comparison of the quick mild cognitive impairment (Qmci) screen and the SMMSE in screening for mild cognitive impairment. *Age and Ageing, 41*(5), 624–629. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs059>
- Okuda, J., Fujii, T., Yamadori, A., Kawashima, R., Tsukiura, T., Fukatsu, R., Suzuki, K., Ito, M., & Fukuda, H. (1998). Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: evidence from a PET study in humans. *Neuroscience Letters, 253*(2), 127–130. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00628-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00628-4)
- Okuda, J., Gilbert, S. J., Burgess, P. W., Frith, C. D., & Simons, J. S. (2011). Looking to the future: automatic regulation of attention between current performance and future plans. *Neuropsychologia, 49*(8), 2258–2271. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.005>
- Overton, M., Pihlsgård, M., & Elmståhl, S. (2019). Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 47*(4-6), 219–232. <https://doi.org/10.1159/000499763>
- Paterson, R. W., Bartlett, J. W., Blennow, K., Fox, N. C., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Zetterberg, H., & Schott, J. M. (2014). Cerebrospinal fluid markers including trefoil factor 3 are associated with neurodegeneration in amyloid-positive individuals. *Translational Psychiatry, 4*(7), e419. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.58>
- Pearson, J. M., Heilbronner, S. R., Barack, D. L., Hayden, B. Y., & Platt, M. L. (2011). Posterior cingulate cortex: adapting behavior to a changing world. *Trends in Cognitive Sciences, 15*(4), 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.02.002>
- Peters, M. E., Rosenberg, P. B., Steinberg, M., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Welsh-Bohmer, K. A., Hayden, K. M., Breitner, J. C., Lyketsos, C. G., & Cache County Investigators (2012). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in CIND and its subtypes: the Cache County Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 20*(5), 416–424. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318211057d>
- 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. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G. S., Sager, M., Stevens, J., & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology, 90*(3), 126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology, 58*(12), 1985–1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS spectrums, 13*(1), 45–53. <https://doi.org/10.1017/s1092852900016151>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology, 56*(3), 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>



- Pino, O., Poletti, F. e Caffarra, P. (2013). 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*, 2, 35-46. doi: 10.4236/ojmp.2013.21007
- Poppenk, J., Moscovitch, M., McIntosh, A. R., Ozcelik, E., & Craik, F. I. (2010). Encoding the future: successful processing of intentions engages predictive brain networks. *NeuroImage*, 49(1), 905–913. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.049>
- Prasad, K., Wiryasaputra, L., Ng, A., & Kandiah, N. (2011). White matter disease independently predicts progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in a clinic cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 31(6), 431–434. <https://doi.org/10.1159/000330019>
- Rami, L., Molinuevo, J. L., Sanchez-Valle, R., Bosch, B., & Villar, A. (2007). Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(4), 294–304. <https://doi.org/10.1002/gps.1672>
- Ravaglia, G., Forti, P., Montesi, F., Lucicesare, A., Pisacane, N., Rietti, E., Dalmonte, E., Bianchin, M., & Mecocci, P. (2008). Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(1), 51–58. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x>
- Reichman, W. E., Fiocco, A. J., & Rose, N. S. (2010). Exercising the brain to avoid cognitive decline: examining the evidence. *Aging Health*, 6(5), 565–584.
- Rendell, P. G., & Thomson, D. M. (1999). Aging and prospective memory: differences between naturalistic and laboratory tasks. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 54(4), P256–P269. <https://doi.org/10.1093/geronb/54b.4.p256>
- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., Sperling, R. A., & Johnson, K. A. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Annals of Neurology*, 67(3), 353–364. <https://doi.org/10.1002/ana.21904>
- Risacher, S. L., Kim, S., Shen, L., Nho, K., Foroud, T., Green, R. C., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr, Aisen, P. S., Koeppe, R. A., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Weiner, M. W., Saykin, A. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)† (2013). The role of apolipoprotein E (APOE) genotype in early mild cognitive impairment (E-MCI). *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00011>
- Risacher, S. L., & Saykin, A. J. (2019). Neuroimaging in aging and neurologic diseases. *Handbook of Clinical Neurology*, 167, 191–227. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00012-1>
- Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Baertlein, L., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., Mielke, M. M., & Petersen, R. C. (2014). Association of diabetes with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(1), 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.001>
- Rolstad, S., Nordlund, A., Eckerström, C., Gustavsson, M. H., Blennow, K., Olesen, P. J., Zetterberg, H., & Wallin, A. (2010). High education may offer protection against tauopathy in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 21(1), 221–228. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091012>

- Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature Reviews. Neurology*, *10*(11), 634–642. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181>
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Crawford, J., Reppermund, S., Kochan, N. A., Trollor, J. N., Draper, B., Slavin, M. J., Kang, K., Lux, O., Mather, K. A., Brodaty, H., & Memory and Ageing Study Team (2012). Risk profiles of subtypes of mild cognitive impairment: the sydney memory and ageing study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(1), 24–33. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03774.x>
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Crawford, J., Reppermund, S., Kochan, N. A., Trollor, J. N., Wen, W., Draper, B., Slavin, M. J., Kang, K., Lux, O., Mather, K. A., Brodaty, H., & Sydney Memory, Ageing Study Team (2013). Factors predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognitive functioning: a population-based study. *PloS one*, *8*(3), e59649. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059649>
- Sanford A. M. (2017). Mild Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*, *33*(3), 325–337. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>
- Schmitter-Edgecombe, M., McAlister, C., & Weakley, A. (2012). Naturalistic assessment of everyday functioning in individuals with mild cognitive impairment: the day-out task. *Neuropsychology*, *26*(5), 631–641. <https://doi.org/10.1037/a0029352>
- Schnitzspahn, K. M., Ihle, A., Henry, J. D., Rendell, P. G., & Kliegel, M. (2011). The age-prospective memory-paradox: an exploration of possible mechanisms. *International Psychogeriatrics*, *23*(4), 583–592. <https://doi.org/10.1017/S1041610210001651>
- Scullin, M. K., McDaniel, M. A., Shelton, J. T., & Lee, J. H. (2010). Focal/nonfocal cue effects in prospective memory: monitoring difficulty or different retrieval processes? *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *36*(3), 736–749. <https://doi.org/10.1037/a0018971>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Solfrizzi, V., Scafato, E., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Frisardi, V., Vendemiale, G., Baldereschi, M., Crepaldi, G., Di Carlo, A., Galluzzo, L., Gandin, C., Inzitari, D., Maggi, S., Capurso, A., Panza, F., & Italian Longitudinal Study on Aging Working Group (2011). Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiology of Aging*, *32*(11), 1932–1941. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.012>
- Springer, M. V., McIntosh, A. R., Winocur, G., & Grady, C. L. (2005). The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology*, *19*(2), 181–192. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.2.181>
- Stern Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Tariq, S. H., Tumosa, N., Chibnall, J. T., Perry, M. H., 3rd, & Morley, J. E. (2006). Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder--a pilot study. *The American Journal of*

*Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 14(11), 900–910. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000221510.33817.86>

- Thambisetty, M., Simmons, A., Velayudhan, L., Hye, A., Campbell, J., Zhang, Y., Wahlund, L. O., Westman, E., Kinsey, A., Güntert, A., Proitsi, P., Powell, J., Causevic, M., Killick, R., Lunnon, K., Lynham, S., Broadstock, M., Choudhry, F., Howlett, D. R., Williams, R. J., ... Lovestone, S. (2010). Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 67(7), 739–748. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.78>
- Thompson, C., Henry, J. D., Rendell, P. G., Withall, A., & Brodaty, H. (2010). Prospective memory function in mild cognitive impairment and early dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(2), 318–325. <https://doi.org/10.1017/S1355617709991354>
- Tsang, A., Au, A., & Lo, H. (2021). Prospective Memory Training for Healthy Older Adults: A Systematic Review. *Clinical Gerontologist*, 1–17. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/07317115.2021.1950253>
- 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: JINS*, 18(4), 706–716. <https://doi.org/10.1017/S135561771200033>
- Wang, Y., Du, Y., Li, J., & Qiu, C. (2019). Lifespan Intellectual Factors, Genetic Susceptibility, and Cognitive Phenotypes in Aging: Implications for Interventions. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 129. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00129>
- Wang, Z., Hou, J., Shi, Y., Tan, Q., Peng, L., Deng, Z., Wang, Z., & Guo, Z. (2020). Influence of Lifestyles on Mild Cognitive Impairment: A Decision Tree Model Study. *Clinical Interventions in Aging*, 15, 2009–2017. <https://doi.org/10.2147/CIA.S265839>
- World Medical Association (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310(20), 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Xu, G., Liu, X., Yin, Q., Zhu, W., Zhang, R., & Fan, X. (2009). Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(1), 43–49. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01904.x>
- Yin, Z. X., Shi, X. M., Kraus, V. B., Fitzgerald, S. M., Qian, H. Z., Xu, J. W., Zhai, Y., Sereny, M. D., & Zeng, Y. (2012). High normal plasma triglycerides are associated with preserved cognitive function in Chinese oldest-old. *Age and Ageing*, 41(5), 600–606. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs033>
- Zuber, S., Kliegel, M., & Ihle, A. (2016). An individual difference perspective on focal versus nonfocal prospective memory. *Memory & Cognition*, 44(8), 1192–1203. <https://doi.org/10.3758/s13421-016-0628-5>