



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA NERVOSO E DEL
COMPORTAMENTO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA

**Neuromodulazione con adattamento prismatico e
stimolazione cognitiva computerizzata in pazienti
con Mild Cognitive Impairment**

RELATRICE: MARTINA GANDOLA

CORRELATRICI: Laura Facci, Gabriella Bottini

Tesi di Laurea di

Greta Calabria

Matricola 522755

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

INTRODUZIONE	8
CAPITOLO 1: MILD COGNITIVE IMPAIRMENT	10
1. DEFINIZIONE.....	10
1.1 DIAGNOSI	11
1.1.1 <i>VARIANTI CLINICHE</i>	11
1.1.2 <i>OUTCOME</i>	14
1.2 EPIDEMIOLOGIA	16
1.2.1 <i>PREVALENZA E INCIDENZA</i>	16
1.2.2 <i>FATTORI DI RISCHIO</i>	16
1.3 VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA.....	17
1.3.1 <i>TEST NEUROPSICOLOGICI</i>	18
1.4 NEUROATOLOGIA	19
1.4.1 <i>MCI E LA MALATTIA DI ALZHEIMER</i>	19
1.5 NEUROIMAGING	20
1.6 TRATTAMENTO.....	23
CAPITOLO 2: TRAINING E RIABILITAZIONE COGNITIVA	25
2.1 TERAPIE DI RIABILITAZIONE COGNITIVA	25
2.2 INTERVENTI BASATI SULLA TECNOLOGIA.....	27
2.2.1 <i>TRAINING COGNITIVO COMPUTERIZZATO NON DOMINIO-SPECIFICO</i>	29
CAPITOLO 3: NEUROMODULAZIONE	31
3.1 STIMOLAZIONE CEREBRALE NON INVASIVA.....	31
3.2 ADATTAMENTO PRISMATICO	34
3.3 ATTENTION NETWORK TEST	37
CAPITOLO 4: INTRODUZIONE E SCOPI DELLO STUDIO	39
4.1 MATERIALI E METODI	40
4.1.1 <i>PARTECIPANTI</i>	41
4.1.2 <i>PROCEDURA SPERIMENTALE</i>	42
4.1.3 <i>TEST DI OUTCOME</i>	46
4.1.4 <i>PROTOCOLLO DI STIMOLAZIONE COGNITIVA MIND LENSES</i>	52
4.2 ANALISI STATISTICHE	57

4.2.1 DATI COMPORTAMENTALI.....	57
CAPITOLO 5: RISULTATI	60
DISCUSSIONE	76
CONCLUSIONI.....	82
APPENDICE.....	84
BIBLIOGRAFIA.....	102

ABSTRACT

Il *Mild Cognitive Impairment* (MCI) rappresenta una condizione intermedia tra l'invecchiamento normale e la demenza. Tra le varianti cliniche, l'MCI amnesico (aMCI) riveste particolare importanza poiché spesso precede l'insorgenza della Malattia di Alzheimer (AD). Ad oggi, i trattamenti per l'MCI hanno mostrato risultati insoddisfacenti, evidenziando l'urgente necessità di approcci terapeutici innovativi.

L'obiettivo primario di questo studio è stato quello di indagare, a livello sia comportamentale che neurofunzionale, se l'adattamento prismatico associato a *Serious Games* non dominio-specifici (programma "Mindlenses"), potesse modulare positivamente le funzioni cognitive in pazienti con aMCI singolo e multi-dominio. A tale scopo sono stati reclutati 12 pazienti assegnati casualmente al gruppo sperimentale o di controllo. Tutti i pazienti hanno effettuato 10 sedute di stimolazione cognitiva, mentre solo il gruppo sperimentale è stato sottoposto al trattamento con le lenti prismatiche. Prima e dopo il trattamento, i pazienti sono stati sottoposti a valutazioni neuropsicologiche e ad esami di risonanza magnetica resting-state (rs-fMRI), finalizzati alla raccolta di dati comportamentali e neurofunzionali.

Le analisi condotte hanno mostrato, sul piano comportamentale, un miglioramento post-intervento in entrambi i gruppi (sperimentale e controllo) nella memoria episodica a lungo termine ($p < .001$), nonché nelle *performance* attentive, in particolare nella reattività ($p = .004$) e nell'accuratezza ($p = .047$). I risultati ottenuti dal presente studio suggeriscono che le lenti prismatiche, utilizzate nel gruppo sperimentale, non hanno comportato differenze significative tra i gruppi. Tuttavia, il miglioramento osservato in entrambi i gruppi indica l'efficacia della stimolazione cognitiva computerizzata.

In attesa di risultati su campioni più ampi, è cruciale che la ricerca futura esamini attentamente l'efficacia e l'applicabilità della stimolazione cognitiva computerizzata multidominio per il trattamento dell'MCI.

Mild Cognitive Impairment (MCI) represents an intermediate condition between normal aging and dementia. Among the clinical variants, amnesic MCI (aMCI) is of particular importance because it often precedes the onset of Alzheimer's Disease (AD). To date, treatments for MCI have shown unsatisfactory results, highlighting the urgent need for innovative therapeutic approaches.

The primary goal of this study is to investigate, at the behavioural and neurofunctional level, whether prismatic adaptation combined with non-specific-domain treatment using Serious Games (“MindLenses” program) can positively modulate cognitive functions in patients with single- and multiple-domain aMCI. To this aim, 12 patients have been recruited and randomly assigned to the experimental or control group. All patients underwent 10 sessions of cognitive stimulation, while only the experimental group was exposed to prismatic adaptation with real lenses. Before and after the treatment, patients underwent neuropsychological assessments and resting-state magnetic resonance imaging (rs-fMRI).

Results showed improvement in both groups (experimental and control) in episodic long-term memory ($p < .001$), as well as in attentional performance, particularly in reactivity ($p = .004$) and accuracy ($p = .047$). The results obtained from this study suggest that prismatic lenses used in the experimental group did not result in significant differences between the groups. However, the improvement observed in both groups indicates the effectiveness of computerized cognitive stimulation.

Awaiting results in larger samples, it is crucial that future research carefully examine the efficacy and applicability of non-specific-domain computerized cognitive stimulation for the treatment of MCI.

INTRODUZIONE

Questa tesi sperimentale si propone di indagare l'effetto dell'adattamento prismatico associato ad una stimolazione cognitiva computerizzata in pazienti con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) amnesico singolo e multidominio. Lo studio sperimentale nasce dalla collaborazione tra il Department of Brain and Behavioral Science (DBBS) dell'Università degli Studi di Pavia, l'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda e l'azienda Restorative Neurotechnologie. Il lavoro di ricerca può essere categorizzato come uno studio clinico controllato randomizzato (*Randomized Controlled Trial: RCT*), mirato all'analisi delle variazioni nella risposta comportamentale e neurofunzionale in seguito a stimolazione cognitiva associata ad adattamento prismatico. La raccolta dei dati comportamentali è avvenuta presso la Struttura Semplice Dipartimentale (SSD) Centro di Neuropsicologia Cognitiva, mentre i dati neurofunzionali sono stati raccolti presso la Struttura Complessa (SC) di Neuroradiologia, entrambe situate presso l'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda. Il progetto, iniziato nel gennaio del 2023, prevede il reclutamento di 40 pazienti in due anni. Sebbene lo studio consideri sia gli aspetti funzionali sia quelli comportamentali, le analisi condotte per questa tesi si focalizzano solo sui dati comportamentali ottenuti con 12 pazienti, che hanno completato il programma entro marzo 2024.

Nel primo capitolo verrà trattato il disturbo noto come *Mild Cognitive Impairment*, partendo dalla definizione della condizione clinica fino ad arrivare al trattamento della stessa.

Il secondo capitolo si concentrerà sui programmi di stimolazione cognitiva attualmente disponibili per prevenire o rallentare il decorso dei *deficit* cognitivi, con particolare attenzione sui *training* computerizzati.

Nel terzo capitolo verrà approfondito il concetto di neuromodulazione, con particolare attenzione all'adattamento prismatico.

Nel quarto capitolo verrà descritto nel dettaglio lo studio sperimentale, con la presentazione dei materiali e dei metodi dello studio insieme all'analisi statistica dei dati comportamentali.

Infine, saranno esposti i risultati dello studio, interpretati, successivamente, nella discussione e nelle conclusioni finali.

CAPITOLO 1: MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

1. DEFINIZIONE

Negli ultimi vent'anni, diversi autori (DeCarli, 2003; Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018; Petersen et al., 1997; Petersen, 2004) hanno concentrato la loro attenzione sullo studio dello stato di declino cognitivo che si colloca tra l'invecchiamento cognitivo normale e la demenza. Lo scopo di tali ricerche era delineare i confini tra ciò che può essere considerato uno stato cognitivo di invecchiamento fisiologico e ciò che invece costituisce lo stadio prodromico della demenza clinicamente evidente (Mariani et al., 2007).

Il processo di invecchiamento fisiologico può indurre fragilità fisica e un peggioramento in alcune funzioni cognitive, come l'attenzione divisa, l'apprendimento di nuove informazioni, la fluidità verbale e il tempo di reazione. Tuttavia, l'attenzione sostenuta, la copia semplice, la memoria autobiografica e procedurale risultano preservate (Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018).

Lo spettro cognitivo negli individui anziani infatti spazia dal normale invecchiamento, al disturbo cognitivo soggettivo (ossia, la percezione soggettiva di un declino cognitivo in assenza di deficit nei test di screening), al deterioramento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment: MCI) e, infine, alla demenza (Tabella 1)(Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018).

Il termine MCI comunemente utilizzato per descrivere il “deterioramento cognitivo non ancora demenza” (Mariani et. al., 2007, pag. 23), indica una lieve compromissione delle funzioni cognitive che non interferisce significativamente con le attività della vita quotidiana. L'MCI è pertanto considerato un'entità diagnostica intermedia tra demenza e invecchiamento sano (Mariani et al., 2007).

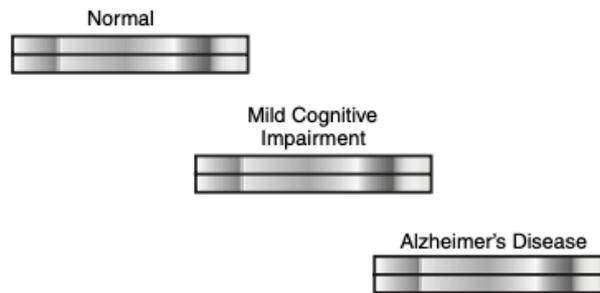


Figura 1. MCI come stato intermedio tra invecchiamento normale e malattia di Alzheimer (tratta da: Petersen, 2004).

Il riconoscimento dell'MCI come fase intermedia tra *normal aging* e *Alzheimer's Disease* (AD, Malattia di Alzheimer) apre la strada a diagnosi precoci e a potenziali interventi terapeutici, mirati a ritardare l'insorgenza o prevenire la demenza (DeCarli, 2003).

1.1 DIAGNOSI

1.1.1 VARIANTI CLINICHE

Petersen e colleghi nel 1997 hanno proposto i seguenti criteri diagnostici per definire la condizione di MCI: (a) disturbo soggettivo di memoria riferito dal paziente e confermato dai familiari o da informatori attendibili, (b) i *deficit* non interferiscono con le normali attività della vita quotidiana, (c) una generale conservazione della funzione cognitiva, (d) una funzione di memoria che risulta anomala rispetto all'età, (e) l'assenza di manifestazioni di demenza (Petersen et al., 1997).

Nel 2013, il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth Edition*, DSM-5) ha introdotto, all'interno del capitolo "Disturbi Neurocognitivi", il Disturbo Neurocognitivo Lieve. Questa nuova classificazione offre una descrizione più dettagliata e attuale delle varie manifestazioni cliniche del disturbo cognitivo lieve.

I criteri diagnostici proposti dal DSM-5 includono:

- a) “Evidenza di un modesto declino cognitivo rispetto ad un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, funzioni percettivo-motorie o cognizione sociale) basato su:
1. Preoccupazione da parte dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico, circa la presenza di un lieve declino delle funzioni cognitive;
 2. Una modesta compromissione della *performance* cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica approfondita.
- b) I deficit cognitivi non interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (*i.e.*, le attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci sono conservate ma richiedono uno sforzo maggiore, strategie compensatorie o adattamento).
- c) I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.
- d) I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per esempio, disturbo depressivo maggiore o schizofrenia)” (American Psychiatric Association, 2013; p. 605).

È possibile suddividere l'MCI, o Deterioramento Cognitivo Lieve (DCL), in due categorie: amnesico (a-MCI, *amnestic MCI*) e non amnesico (na-MCI, *non-amnestic MCI*). L'a-MCI è caratterizzato da una compromissione della memoria clinicamente rilevante che, tuttavia, non soddisfa i criteri per la diagnosi di demenza. Al contempo, altri domini cognitivi come le funzioni esecutive, l'uso del linguaggio e le abilità visuo-spaziali sono relativamente preservate e le attività funzionali restano più o meno inalterate (Petersen, 2011).

L'na-MCI, contrariamente, è caratterizzato da un lieve declino nelle funzioni cognitive non associate alla memoria e coinvolge domini come l'attenzione, il linguaggio o le abilità visuo-spaziali (Tabella 2) (Petersen, 2011).

Category	Types	Details
1	MCI amnesic	MCI with only memory deficit
2	MCI single-domain nonamnesic	MCI without memory deficit and only 1 domain of deficit such as attention deficits, language impairments, visuospatial impairment, or dysexecutive functions
3	MCI multiple-domain amnesic	MCI with memory deficit and 1 or more domain(s) of deficit
4	MCI multiple-domain nonamnesic	MCI with more than 1 domain of deficit but preserved memory

Abbreviations: MCI, mild cognitive impairment.

Figura 2: Criteri Clinici Fondamentali dell'MCI (tratto da: Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018)

Inoltre, se il paziente dimostra una compromissione selettiva della memoria, è possibile classificare il profilo neuropsicologico come MCI di tipo amnesico a singolo dominio; se il *deficit* non coinvolge la memoria, ma in modo specifico altre componenti cognitive come le abilità visuo-spaziali o le funzioni esecutive, si procede con la classificazione di MCI non amnesico a singolo dominio (Petersen & Negash, 2008).

Qualora il *deficit* coinvolga, oltre alla memoria, anche altre aree cognitive, sarebbe meglio orientarsi verso forme multiple di MCI (Petersen, 2004). Quando la compromissione della memoria è associata ad almeno un altro *deficit*, il paziente presenta un a-MCI a domini multipli. In assenza di alterazioni della memoria, se il paziente mostra una compromissione in più abilità cognitive, si parla invece di MCI non amnesico a domini multipli (Tabella 3) (Petersen & Negash, 2008).

Inoltre, i soggetti con MCI multidominio mostrano limitazioni funzionali maggiori rispetto ai soggetti con MCI a singolo dominio (Huckans et al., 2013).

Questa classificazione risulta uno strumento di notevole utilità nelle mani del clinico, soprattutto per stabilire la prognosi di questi quattro sottotipi di MCI (Petersen, 2004).

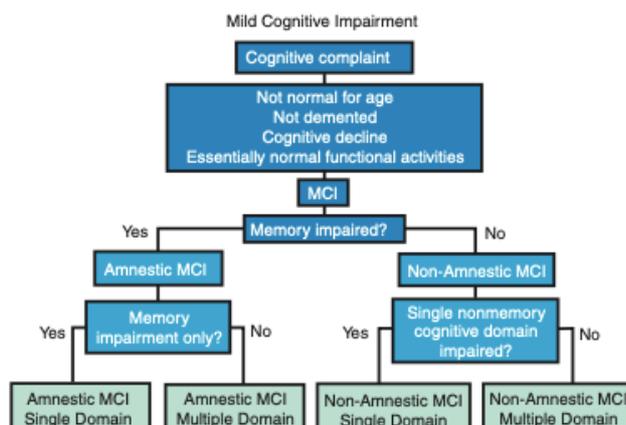


Figura 3: Classificazione dell'MCI a dominio singolo e multiplo (tratto da: Petersen, 2004)

1.1.2 OUTCOME

Dopo aver identificato le caratteristiche cliniche del paziente, il passo successivo implica l'analisi dell'eziologia dei sintomi. Tale procedura viene comunemente eseguita attraverso un'approfondita anamnesi del paziente e della sua storia familiare, l'esecuzione di esami di laboratorio per identificare altre possibili cause di compromissione cognitiva e l'utilizzo di studi di neuroimmagine. A seguito di tali valutazioni, il medico determina se l'origine probabile della sindrome MCI sia di natura degenerativa (con esordio graduale e progressione insidiosa), vascolare (con esordio improvviso, presenza di fattori di rischio vascolare, storia di ictus o attacchi ischemici transitori), psichiatrica (con storia di depressione, umore depresso o ansia) o correlata a disturbi medici concomitanti (quali insufficienza cardiaca congestizia, diabete mellito o cancro sistemico) (Petersen & Negash, 2008).

L'esito più probabile di una diagnosi di a-MCI di presunta eziologia degenerativa è l'insorgenza della Malattia di Alzheimer. In generale, si osserva un tasso di progressione dei pazienti verso l'AD del 10-15% all'anno (R. Petersen, 2007).

Bisogna tenere però presente che esiste un certo grado di eterogeneità nella progressione sintomatologica dei soggetti con MCI: alcuni possono progredire verso l'AD, altri verso altre forme di demenza, altri ancora possono presentare *deficit* stabili (*i.e.*, che non mostrano progressioni patologiche) (Petersen et al., 2001).

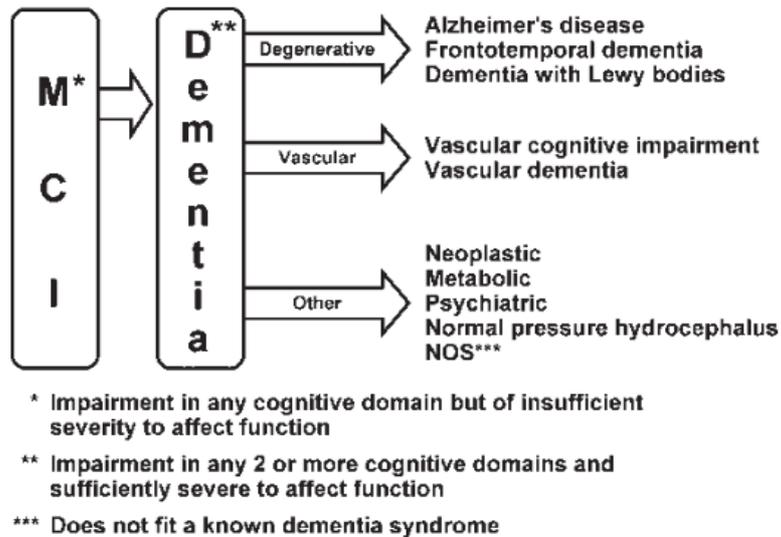


Figura 4: Panoramica dei possibili esiti di demenza del Deterioramento Cognitivo Lieve (tratto da: Petersen, 2007)

Come illustrato nella Figura 5, i sottotipi di a-MCI, sia a dominio singolo sia a domini multipli, con presunta eziologia degenerativa, costituiscono una probabile fase prodromica dell'AD. Al contrario, i sottotipi di MCI non amnesici, con compromissione di un singolo dominio o di multipli domini, hanno maggiori probabilità di progredire verso la demenza fronto-temporale o la demenza con corpi di Lewy (Petersen & Negash, 2008).

		Etiology			
		Degen-erative	Vascular	Psychiatric	Medical conditions
Clinical classification	Amnesic MCI	AD		Depr	
	Multiple domain	AD	VaD	Depr	
Non-amnesic MCI	Single domain	FTD			
	Multiple domain	DLB	VaD		

Figura 5: Esiti clinici del deterioramento cognitivo lieve (MCI) in base all'eziologia (tratto da: Petersen, 2007)

1.2 EPIDEMIOLOGIA

1.2.1 PREVALENZA E INCIDENZA

La letteratura relativa alla prevalenza del MCI riporta risultati piuttosto eterogenei. Questa variazione sembra essere principalmente causata dalle disparità nei criteri di definizione e nelle procedure di campionamento e valutazione adottate (Bischoff et al., 2002).

In Europa e in Nord America, studi su popolazioni di adulti di età compresa tra i 60 e i 65 anni hanno rilevato una prevalenza dell'MCI compresa tra l'11% e il 17% (Mariani et al., 2007). Questo dato viene parzialmente confermato da un recente studio, che colloca approssimativamente la prevalenza dell'MCI tra il 6,7% e il 25,2%, negli adulti di età superiore ai 60 anni (Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018).

I tassi di conversione in demenza dell'MCI sembrano variare dal 2% al 31%, con un valore medio annuo intorno al 10% (Huckans et al., 2013). Tuttavia, come accennato in precedenza, i pazienti MCI possono manifestare una forma di deterioramento cognitivo lieve persistente che non si converte in demenza. Inoltre, l'MCI sembra correlare positivamente con l'aumento dell'età, il basso livello di istruzione e il sesso maschile (Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018). Tale percentuale, inoltre, mostra un calo proporzionale all'aumentare degli anni di istruzione, passando dal 30% nei soggetti con meno di 9 anni di istruzione all'11% nei soggetti con più di 16 anni di istruzione. Ancora, sembra che la prevalenza sia maggiore nei soggetti mai sposati rispetto a coloro che sono o sono stati sposati (Petersen et al., 2010).

Il tasso di incidenza varia tra 12 e 15 su 1000 persone all'anno, per gli individui oltre i 65 anni. Questo indice aumenta nei soggetti di 75 anni o più, con un valore stimato di 54 su 1000 all'anno (Bischoff et al., 2002).

1.2.2 FATTORI DI RISCHIO

Esiste un'ampia letteratura sui fattori di rischio per l'MCI, che include fattori modificabili e non modificabili. Tra i fattori modificabili rientrano il livello di istruzione, i fattori di

rischio vascolare, gli esiti cardiovascolari e le condizioni neuropsichiatriche. Età, sesso e fattori genetici rientrano, invece, nei fattori non modificabili (Roberts & Knopman, 2013).

Secondo la revisione sistematica di Mariani e colleghi del 2007, anche la presenza dell'allele dell'apolipoproteina E ε4 (ApoE 4), l'atrofia corticale, segni o sintomi di malattie vascolari, la depressione ed il consumo di alcol sono elementi da attenzionare durante la valutazione dei pazienti (Mariani et al., 2007).

1.3 VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

La valutazione neuropsicologica degli individui con MCI è fondamentale per una corretta diagnosi. La valutazione si basa su due aspetti fondamentali:

- 1) Testare i domini cognitivi in modo specifico e utilizzare strumenti orientativi, che permettono di esplorare in poco tempo e in maniera approssimativa le principali funzioni cognitive;
- 2) Scartare la possibile presenza di un deterioramento cognitivo esteso (Grossi et. al, 2011)

La selezione dei test per la diagnosi di MCI dipende da una serie di fattori che comprendono informazioni riguardanti la vita del paziente, la sua istruzione e il *background* professionale. Pur non adottando una batteria univoca, la maggior parte dei neuropsicologi concorda sulla necessità di esaminare una molteplicità di domini cognitivi, per avere una comprensione più chiara possibile sulle abilità funzionali del paziente (Nelson & O'Connor, 2008). Una batteria comprendente test standardizzati per misurare le capacità di memoria, l'apprendimento e le funzioni esecutive potrebbe fornire informazioni rilevanti per la diagnosi. Questo metodo consente anche di identificare il sottotipo di MCI, distinguendo tra MCI a dominio singolo o multiplo. La batteria dovrebbe contenere test che variano in termini di difficoltà: i test troppo facili potrebbero non essere sensibili ai deficit cognitivi, spesso lievi, dell'MCI. Al contrario, test troppo difficili potrebbero suscitare nei pazienti un senso di frustrazione o non essere adatti per monitorare l'avanzamento dei deficit cognitivi (Nelson & O'Connor, 2008).

Al termine della valutazione, il neuropsicologo, attraverso un approccio interindividuale, verifica se la *performance* cognitiva del paziente è sovrapponibile a quella di altri individui simili per età e istruzione. Se c'è una discrepanza, se ne calcola l'entità rispetto ai valori normativi (Nelson & O'Connor, 2008). Tuttavia, ricordiamo che i soli test neuropsicologici non bastano per confermare la diagnosi di MCI; è infatti necessario anche il giudizio clinico (Petersen et al., 2001).

1.3.1 TEST NEUROPSICOLOGICI

Lo *screening* neuropsicologico parte dalla valutazione delle abilità intellettive generali del paziente con l'utilizzo di due strumenti orientativi: il *Mini-Mental State Examination* (MMSE, Folstein et al., 1975) e il *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA, Nasreddine et al., 2005) Il MMSE richiede circa 10 minuti di somministrazione e comprende 11 prove brevi, verbali e non verbali. Il MOCA integra prove specifiche per le funzioni esecutive e l'attenzione. Come già detto in precedenza, queste prove non permettono, da sole, di porre diagnosi di MCI; costituiscono, però, un prezioso aiuto per individuare sospetti casi di deterioramento cognitivo, da sottoporre ad una batteria di test più specifica comprendente:

- Orientamento spazio-temporale
- Memoria verbale e visuo-spaziale (*i.e.*, *working memory*, memoria a breve e a lungo termine)
- Apprendimento verbale e spaziale
- Abilità prassico-costruttive
- Linguaggio (*i.e.*, fluenza verbale fonologica e semantica, denominazione, comprensione)
- Attenzione (*i.e.*, attenzione selettiva, sostenuta, divisa)
- Funzioni esecutive
- Soluzione di problemi e pensiero logico-astratto.

Oltre alla valutazione di questi aspetti specifici, utilizzare scale cliniche come la *Geriatric Depression Scale* (Versione italiana: Isella et al., 2002; Sheikh et al., 1991), l'*Activity of Daily Living* (ADL, Katz, 1963) e l'*Instrumental Activity of Daily Living* [IADL, Lawton

& Brody, 1969] è utile per indagare la possibile presenza di depressione e l'autonomia funzionale del paziente (Grossi et. al, 2011).

1.4 NEUROLOGIA

Purtroppo, non è stato ancora identificato un profilo neuropatologico specifico che caratterizzi la condizione di MCI. Il quadro, infatti, è piuttosto eterogeneo, con lesioni che si possono collocare lungo un *continuum* che spazia da soggetti sani a soggetti con demenza. In particolare, alcune alterazioni neuropatologiche sembrano essere presenti anche in individui anziani senza alcun deficit (Petersen et al., 2014).

1.4.1 MCI E LA MALATTIA DI ALZHEIMER

Come già accennato in precedenza, sono diversi i fattori di rischio o le variabili che possono predire la progressione clinica dei pazienti con MCI. La severità del deficit di memoria (o delle altre funzioni cognitive), la presenza di sintomi neuropsichiatrici e diverse caratteristiche neuropatologiche (*i.e.*, atrofia dell'ippocampo, dei giri temporali superiori, del giro frontale inferiore destro e la riduzione dell'attività metabolica nella corteccia temporo-parietale) sono tutti fattori di rischio per lo sviluppo della demenza (Roberts & Knopman, 2013).

Alterazioni nella struttura del lobo temporale mediale, caratteristiche dei soggetti con AD, sono coinvolte in tutti i pazienti aMCI; questi ultimi presentano anche altre alterazioni patologiche concomitanti, tra cui sclerosi dell'ippocampo e lesioni vascolari (Mariani et al., 2007). Inoltre, nei pazienti con aMCI sembrano essere maggiormente presenti grovigli neurofibrillari nel lobo temporale mediale rispetto ai gruppi di controllo cognitivamente sani, con valori ancora più severi nell'AD precoce. La quantità di grovigli neurofibrillari presenti nella corteccia entorinale (situata nel lobo temporale) e nell'ippocampo, sembra essere correlata alla perdita di memoria (Mariani et al., 2007). Un aumento dei grovigli in queste stesse strutture può essere riscontrato anche in condizioni di invecchiamento sano. Tuttavia, un'elevata densità delle placche senili e dei grovigli neurofibrillari permette di distinguere in modo più rilevante l'invecchiamento fisiologico da forme di demenza (DeCarli, 2003). Inoltre, le placche senili neocorticali e i grovigli sono stati

osservati in alcuni soggetti senza decadimento cognitivo rilevabile, suggerendo l'esistenza di un quadro neuropatologico che precede l'MCI (Petersen et al., 2001).

Tutto questo suggerisce la presenza di un continuum di patologie da grovigli neurofibrillari alla base della transizione dal normale invecchiamento, all'aMCI e all'AD.

Dunque, risulta utile e necessario effettuare valutazioni neuropsicologiche nel tempo per valutare un possibile peggioramento dei deficit (Petersen et al., 2001).

1.5 NEUROIMAGING

Le tecniche di Risonanza Magnetica (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) sono risultate cruciali per identificare i meccanismi neurofunzionali alla base della Malattia di Alzheimer e del MCI. In diversi studi di neuroimmagine sono stati descritti i cambiamenti strutturali e funzionali nei soggetti con MCI (Chandra et al., 2019).

I dati più significativi emergono dalla MRI (Mariani et al., 2007). Le tecniche di *imaging* strutturale permettono di rilevare l'atrofia e le anomalie nei tessuti cerebrali (Chandra et al., 2019). Le principali aree di atrofia individuate sono il lobo temporale mediale, che riflette la diminuzione di volume della corteccia entorinale e dell'ippocampo, e il cingolo posteriore (Petersen et al., 2014). L'atrofia dell'ippocampo e delle regioni entorinali si colloca in uno stato intermedio tra quello osservato nell'invecchiamento normale e quello dell'AD (Mariani et al., 2007). Questo è confermato da diversi studi volumetrici che hanno evidenziato un volume ippocampale inferiore nei soggetti con MCI rispetto a quelli cognitivamente sani; volume che si riduce ulteriormente nei soggetti con AD. Gli stessi risultati emergono dal confronto del volume della corteccia entorinale tra i pazienti con MCI e i controlli sani (Ries et al., 2008).

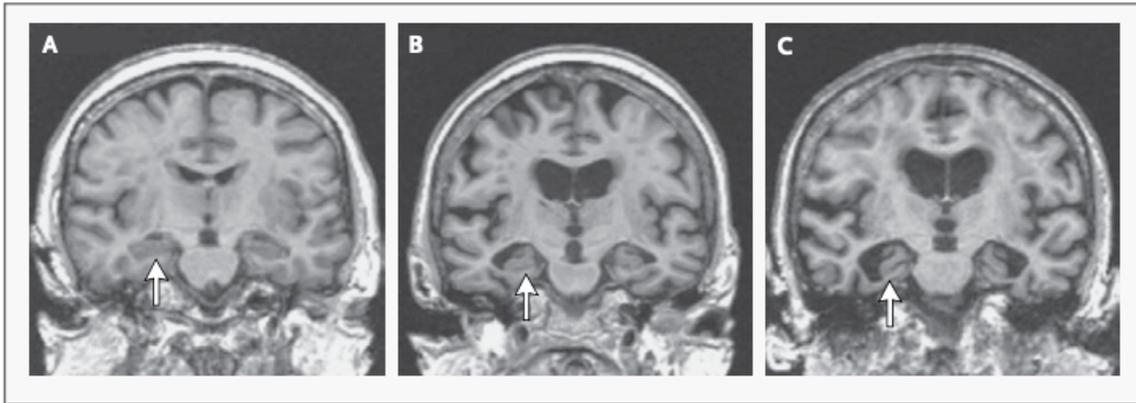


Figura 1: Risonanza magnetica coronale in pazienti con capacità cognitive normali, MCI e Malattia di Alzheimer. La freccia indica la progressiva riduzione del volume ippocampale (Petersen, 2011)

I pazienti con AD presentano un'atrofia diffusa dell'ippocampo, correlata ai deficit nel funzionamento esecutivo e nella memoria. Con il progredire della malattia, l'atrofia si estende al resto della corteccia temporale mediale, determinando una perdita di materia grigia. Tra le strutture coinvolte troviamo il paraippocampo, la cui alterazione delle fibre di sostanza bianca contribuisce anche nel declino della memoria nei pazienti con MCI, limitando le informazioni sensoriali in arrivo all'ippocampo (Chandra et al., 2019). Inoltre, sembra ci siano delle anomalie strutturali specifiche per le varianti cliniche dell'MCI. I soggetti con a-MCI presentano un coinvolgimento più marcato delle strutture temporali mesiali, rispetto ai soggetti con MCI non amnesico dove le aree più interessate sono quelle corticali associative (Mariani et al., 2007).

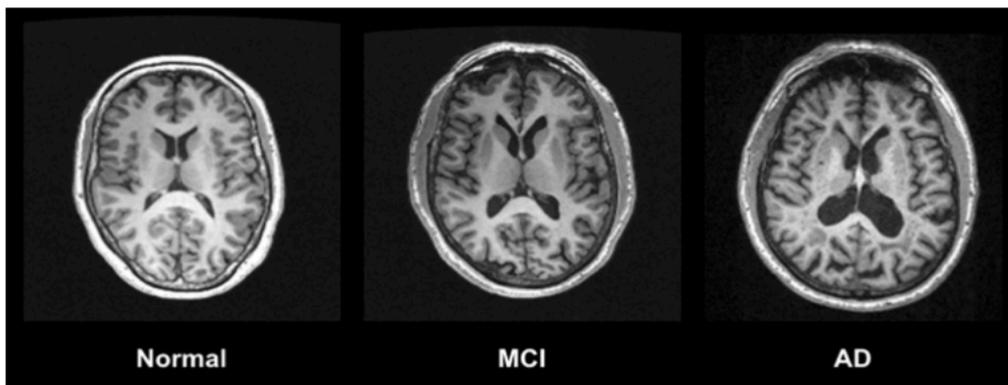


Figura 6: Sequenza che mostra la riduzione di materia grigia (GM) in un paziente con AD confrontato con un soggetto sano e un paziente con MCI (for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative et al., 2019)

A differenza degli studi MRI strutturali, sono stati effettuati pochi studi di *imaging* funzionale nell'MCI (Mariani et al., 2007). La Risonanza Magnetica funzionale (fMRI, *functional Magnetic Resonance Imaging*) fornisce rappresentazioni dell'attività cerebrale mentre i soggetti sono impegnati in un particolare compito cognitivo. I pazienti con MCI hanno mostrato una ridotta attivazione dell'ippocampo nei compiti di rievocazione, simile a quella nei pazienti con AD, associata ad un'iperattivazione nella fase di codifica, che suggerisce una compensazione cerebrale dovuta alla disfunzione temporo-mediale (Chandra et al., 2019).

La fMRI allo stato di riposo (*resting-state fMRI*) permette di valutare la connettività funzionale tra le strutture cerebrali quando il soggetto non è impegnato in nessun compito. Una rete cerebrale di particolare interesse è il *Default Mode Network* (DMN), che presenta una maggiore attività a riposo, mentre risulta inattivo durante l'esecuzione di un compito (Raichle et al., 2001). Nel 1997, Shulman e colleghi hanno scoperto che alcune aree della corteccia cerebrale riducono la loro attività quando una persona svolge compiti nuovi, non auto-referenziali e orientati agli obiettivi, confrontando questi compiti con uno stato di riposo (Shulman et al., 1997). Sulla base di questo studio, Raichle e colleghi, nel 2001, hanno utilizzato la tomografia a emissione di positroni (PET) per misurare il flusso sanguigno regionale e il consumo di ossigeno nel cervello. Il loro studio ha dimostrato che le aree che mostravano riduzioni di attività durante i compiti attentivi riflettono un'organizzazione intrinseca o continua dell'attività cerebrale che non era stata precedentemente riconosciuta. Questa costellazione di aree cerebrali è stata denominata "Default Mode Network" (Raichle et al., 2001).

Il DMN comprende regioni come la corteccia prefrontale mediale (mPFC, *medial Prefrontal Cortex*) e la corteccia cingolata posteriore (PCC, *Posterior Cingulate Cortex*) e sembra essere alla base della cognizione spontanea e dell'introspezione (Raichle, 2015).

Nei pazienti con MCI e AD, è stata riscontrata una coattivazione anomala a riposo tra le strutture temporali mediali, come l'ippocampo e la corteccia entorinale, e la PCC. Alterazioni nella connettività della PCC con le altre regioni del DMN sembrano correlare con l'insorgenza del declino cognitivo. Questo supporta l'esistenza di una compensazione cerebrale, dovuta inizialmente ad una compromissione interna al DMN ma che può, con il tempo, progredire verso una neurodegenerazione globale (Chandra et al., 2019). Altri

studi (Wang et al., 2019; Zhang et al., 2015) hanno inoltre evidenziato una ridotta anticorrelazione tra il DMN e il *Dorsal Attention Network* (DAN, Network Attenzionale Dorsale) nei pazienti MCI rispetto ai controlli sani. Il DAN è una rete coinvolta nel controllo dell'attenzione visuo-spaziale e nell'orientamento volontario dell'attenzione verso stimoli esterni (Wang et al., 2019).

Il DAN e il DMN mostrano un rapporto inverso di attivazione durante la cognizione orientata all'esterno e all'interno, rispettivamente (Esposito et al., 2018).

Questo modello di attività reciproca suggerisce che le risorse attenzionali del cervello sono allocate in modo flessibile in base alle richieste cognitive esterne e interne. Un'elevata anticorrelazione tra i due *network* è considerata un indice di elaborazione cognitiva efficiente e risulta quindi fondamentale per il funzionamento cognitivo e comportamentale sano (Esposito et al., 2018).

Inoltre, sono state osservate un'ipoconnettività in specifiche regioni del DMN e del DAN e un'iperconnettività in aree al di fuori dei *network*. Questa riorganizzazione funzionale supporta ulteriormente l'esistenza di meccanismi compensativi e di adattamento ai cambiamenti indotti dalla patologia (Esposito et al., 2018; Lin et al., 2018; Wang et al., 2019).

In ultimo, studi di Tomografia a Emissione di Positroni con Fluorodesossiglucosio (*Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography*, FDG-PET) hanno rivelato una riduzione del metabolismo del glucosio nell'ippocampo e riscontrato una significativa compromissione delle cortecce associative temporo-parietali e del cingolo posteriore in soggetti con MCI che progrediscono verso la demenza, l'AD in particolare (Petersen et al., 2014).

1.6 TRATTAMENTO

Ad oggi non è stata dimostrata l'efficacia di una specifica terapia farmacologica per l'MCI, probabilmente a causa dell'eterogeneità clinica ed eziologica di questa condizione.

Tuttavia, sono stati identificati dei fattori protettivi relativi allo stile di vita, come la dieta mediterranea, l'esercizio fisico regolare e le attività mentali stimolanti (Petersen et al., 2018).

Negli ultimi anni è stato, inoltre, introdotto il concetto di “riserva cognitiva” (Stern et al., 2019), che si riferisce alle “differenze individuali che permettono ad alcune persone di affrontare meglio una patologia cerebrale” (Panico et al., 2023, pag. 1). A sostegno della riserva cognitiva, è possibile individuare una serie di attività che fungono da fattori protettivi nei confronti del declino cognitivo. Tra queste rientrano attività mentali stimolanti (come attività di svago o di studio, o avere buone interazioni sociali) e un alto livello di istruzione. La riserva cognitiva sembra avere un ruolo rilevante nella risposta funzionale al danno: una buona riserva cognitiva può aiutare una persona a resistere meglio ad un danno cerebrale, mostrando un miglior stato funzionale rispetto ad una persona che ha una bassa riserva cognitiva (Panico et al., 2023).

Infine, la stimolazione cognitiva, che verrà approfondita nei capitoli successivi, sembra apportare benefici alle funzioni cognitive. Numerosi studi hanno evidenziato la sua efficacia sia nell’ottimizzare le funzioni cognitive del paziente, sia nella prevenzione del decadimento cognitivo e nel rallentamento della progressione verso l’AD (Faucounau, 2010).

CAPITOLO 2: *TRAINING* E RIABILITAZIONE COGNITIVA

Come accennato in precedenza, poiché non esistono ad oggi cure farmacologiche efficaci per l'MCI e l'AD (inserire un riferimento bibliografico che supporti questo concetto), la ricerca si sta concentrando anche su altri interventi che possano rallentare la progressione della malattia. Identificare degli interventi cognitivi efficaci per l'MCI permetterebbe di intervenire con maggiore specificità sulle reti neurali nelle fasi precoci della malattia e prevenire un declino cognitivo più grave. Per esempio, il *training* cognitivo in soggetti con MCI è stato associato ad una maggiore attivazione di diverse aree cerebrali (i.e., ippocampo, lobo parietale inferiore destro, rete frontoparietale e aree occipito-temporali) (Sherman et al., 2017). Il funzionamento dei meccanismi neurali può variare con l'età: gli anziani mostrano una diminuzione dell'attività occipito-temporale e un aumento dell'elaborazione nella corteccia prefrontale. Questi meccanismi di compensazione, però, potrebbero risultare inefficaci in presenza di una richiesta cognitiva elevata. Dunque, l'allenamento cognitivo potrebbe rivelarsi utile per stimolare riserve neurali preesistenti o reclutare circuiti neurali come "impalcature compensative" (Sherman et al., 2017, pag. 1), stimolando la riorganizzazione neuroplastica per soddisfare le richieste del compito (Sherman et al., 2017).

2.1 TERAPIE DI RIABILITAZIONE COGNITIVA

La Riabilitazione Cognitiva (*Cognitive Rehabilitation Therapy*, CRT) raggruppa qualsiasi intervento comportamentale strutturato mirato a migliorare le abilità cognitive, aiutare a compensare i deficit cognitivi esistenti e consentire alle persone di adattarsi a tali deficit. Nella revisione sistematica di Huckans e colleghi svolta nel 2013, viene proposto un modello teorico per la riabilitazione cognitiva dell'MCI. Ricordiamo che l'origine dell'MCI, così come nella demenza, dipende da molteplici fattori. L'accumularsi di questi fattori di rischio, come uno stile di vita poco sano, può portare a manifestazioni sintomatologiche caratteristiche dell'MCI (Huckans et al., 2013):

- Lieve compromissione cognitiva;

- Lieve compromissione funzionale che non intacca l'autonomia del soggetto;
- Sintomi neuropsichiatrici associati (depressione, ansia, stanchezza e disturbi del sonno).

Alla luce di questo, gli obiettivi di tutte le CRT sono:

- Gestire e compensare le difficoltà cognitive;
- Prevenire la progressione in demenza;
- Aumentare il tasso di conversione alla normale cognizione (Huckans et al., 2013);

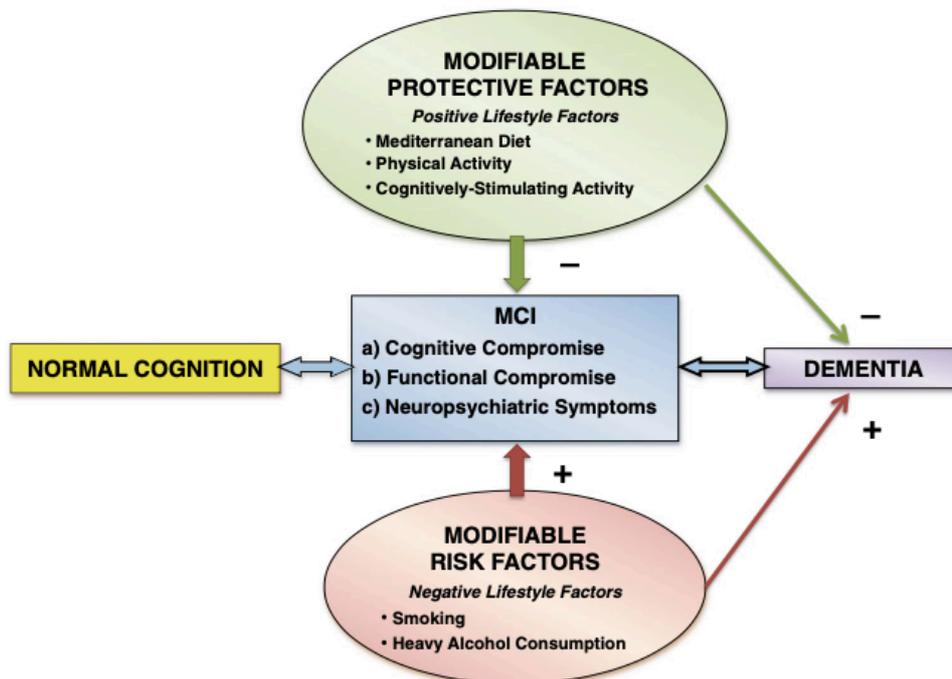


Figura 7: Modello teorico di riabilitazione per l' MCI, finalizzato a orientare lo sviluppo e la valutazione delle terapie di riabilitazione cognitiva (CRT) destinate al trattamento del MCI (Huckans et al., 2013)

Gli interventi sullo stile di vita si concentrano principalmente sui fattori di rischio e di protezione modificabili, associati all' MCI e alla demenza. Questi interventi educano le persone ai benefici di uno stile di vita sano e alle conseguenze negative di uno stile di vita non salutare, incoraggiando cambiamenti comportamentali volti a migliorare l'equilibrio di tali fattori. Le strategie includono esercizio fisico regolare, dieta sana, attività cognitive stimolanti e riduzione di fattori di rischio, come il fumo e il consumo di alcol.

Gli interventi psicoterapeutici sono specificamente rivolti ai sintomi neuropsichiatrici, comuni tra le persone con MCI. A differenza degli interventi sullo stile di vita, questo

approccio utilizza tecniche più tradizionali di psicoterapia per trattare i sintomi neuropsichiatrici, tra cui: esercizi di rilassamento, *Mindfulness*, gestione dello stress, dell'affaticamento e dei disturbi del sonno, nonché tecniche cognitivo-comportamentali come la ristrutturazione cognitiva per affrontare i pensieri e i sentimenti negativi associati al MCI.

La riabilitazione cognitiva si basa su due tipi di *training* cognitivo:

- *Training* cognitivo riparativo: mira a migliorare o ripristinare le capacità cognitive. Un metodo comunemente utilizzato prevede la pratica strutturata e ripetuta di specifici compiti cognitivi ed esercizi mentali, computerizzati o meno, al fine di potenziare le capacità in specifici domini cognitivi.
- *Training* cognitivo compensativo: insegna alle persone abilità e strategie utili a compensare i deficit cognitivi e modulare il loro impatto sulle attività quotidiane e sulla qualità della vita. Le strategie di compensazione possono essere interne (es. uso di abbreviazioni o acronimi per compensare le difficoltà di memoria), esterne (es. uso di agende o timer) e ambientali (es. creare uno spazio di lavoro tranquillo e privo di stimoli distraenti) (Huckans et al., 2013).

2.2 INTERVENTI BASATI SULLA TECNOLOGIA

Nell'ultimo decennio, gli interventi cognitivi basati sulla tecnologia hanno suscitato un interesse crescente nella ricerca a livello mondiale. Recenti avanzamenti nella tecnologia informatica hanno consentito ai ricercatori di condurre interventi di *training* cognitivo e riabilitazione con il supporto della tecnologia. Sfruttando tecnologie come la realtà virtuale, i videogiochi interattivi e i dispositivi mobili, sono stati sviluppati programmi innovativi mirati a migliorare le capacità cognitive e la qualità della vita delle persone. Gli interventi basati sulla tecnologia offrono diversi vantaggi, tra cui una maggiore accessibilità e un costo inferiore rispetto ai metodi tradizionali. Inoltre, forniscono esperienze immersive e complete, nonché *feedback* immediati e personalizzati in base alle prestazioni individuali. Gli interventi basati sulla tecnologia hanno dimostrato effetti superiori rispetto ai programmi tradizionali di stimolazione cognitiva e di riabilitazione. Le ragioni di tale superiorità non sono ancora ben chiare, ma potrebbero essere legate alla

facilità d'uso di questi strumenti e ai fattori motivazionali legati all'interazione e ai *feedback* in tempo reale offerti dai sistemi (Ge et al., 2018).

Un esempio potrebbe essere il *NeuroPsychological Training* (NPT, *Training* Neuropsicologico), un programma di intervento cognitivo computerizzato, la cui efficacia è stata esaminata su individui con a-MCI. Il *software* NPT, inizialmente sviluppato per pazienti con afasia, è stato adattato per essere utilizzato su una vasta gamma di popolazioni, compresi individui con demenza e MCI. Il programma comprende una serie di esercizi mirati a stimolare diverse funzioni cognitive, tra cui attenzione, memoria, percezione, abilità visuo-spaziali, linguaggio e intelligenza non verbale (Faucounau, 2010). Cipriani e colleghi hanno presentato i risultati dell'intervento con il *software* NPT su pazienti con MCI. I pazienti hanno partecipato a due programmi di *training*. Ogni programma prevedeva sessioni della durata compresa tra 13 e 45 minuti, svolte per 4 giorni alla settimana e per un totale di 4 settimane. Tra il primo e il secondo *training* era prevista una pausa di circa 6 settimane. Le valutazioni delle funzioni cognitive sono state effettuate alla *baseline* e alla conclusione del secondo programma di *training*. Il gruppo MCI ha mostrato un miglioramento delle prestazioni al NPT nel *follow-up* rispetto alla *baseline*, con un significativo miglioramento delle capacità mnesiche (Cipriani et al., 2006).

In uno studio caso-controllo, Talassi e colleghi (2007) hanno valutato l'efficacia di due tipi di trattamento non farmacologico in un gruppo di soggetti con MCI. Il programma cognitivo sperimentale consisteva in tre attività: *training* cognitivo computerizzato (*software* NPT), terapia occupazionale e *training* comportamentale. Il programma di controllo prevedeva la riabilitazione fisica, la terapia occupazionale e *training* comportamentale. Entrambi i programmi prevedevano sessioni di 30-45 minuti per ciascuna attività, per 4 giorni alla settimana, nell'arco di 3 settimane. I punteggi ottenuti ai test neuropsicologici hanno rilevato un miglioramento significativo delle abilità prassico-costruttive e delle capacità di memoria visuo-spaziale a breve termine nei pazienti MCI trattati con NPT. Dal punto di vista funzionale, le scale ADL e IADL hanno evidenziato un incremento significativo dell'autonomia funzionale. Infine, sul piano psico-comportamentale è emersa una riduzione significativa della sintomatologia ansioso-depressiva (Talassi et al., 2007).

Come evidenziato dalla letteratura, gli interventi cognitivi computerizzati mostrano risultati promettenti nei soggetti con MCI. Tuttavia, per confermare questi risultati, è indispensabile condurre ulteriori studi.

2.2.1 TRAINING COGNITIVO COMPUTERIZZATO NON DOMINIO-SPECIFICO

Nel loro studio del 2012, Cheng e colleghi (2012) hanno esaminato l'efficacia di due tipi di interventi cognitivi su anziani sani: il *Training* Cognitivo (*Cognitive Training*, CogTr) multidominio, che coinvolge più aree cognitive, e il CogTr a singolo dominio, che si concentra su una singola area cognitiva. I risultati sono stati valutati sia subito dopo l'intervento che a lungo termine, fornendo così una comprensione completa dell'efficacia e della durata degli effetti del *training* cognitivo. Entrambi i gruppi hanno ottenuto benefici dal *trattamento*, ma con una diversa persistenza dei risultati nel tempo. È infatti emerso che il CogTr multidominio si associa ad un miglior mantenimento a lungo termine degli effetti rispetto al CogTr a singolo dominio, evidenziando così l'importanza di un approccio più completo per sostenere i benefici nel lungo periodo (Cheng et al., 2012).

In particolare, il *Training* Cognitivo Computerizzato dominio-specifico (*Cognition-specific Computer Training*, CCT) ha suscitato una notevole attenzione come strumento di intervento pratico, relativamente poco costoso e adattabile alle prestazioni individuali. Il CCT prevede un'esercitazione guidata basata su compiti standardizzati, progettati per stimolare specifici processi cognitivi (Hill et al., 2017).

La CCT consente ai pazienti di utilizzare un computer come strumento di trattamento e fornisce un *feedback* immediato sulle prestazioni. La CCT si è dimostrata efficace nel migliorare le funzioni cognitive negli anziani con MCI U.

Tuttavia, poiché la maggior parte degli studi si è concentrata sugli esiti cognitivi a breve termine, non disponiamo di dati sufficienti per valutare la durata degli effetti della CCT e se questi possano ridurre la progressione verso la demenza (Hill et al., 2017). Inoltre, non ci sono prove che gli effetti della CCT si estendano anche alle funzioni non stimulate. Dunque, per evitare che gli effetti del *training* siano limitati a specifiche aree cognitive, è stato sviluppato un *training* computerizzato non dominio-specifico (*Non-specific Computer Training*, NCT). Un recente studio di Park e Park (2018) ha indagato la differenza tra la CCT e l'NCT in 78 pazienti con MCI, assegnati in modo casuale ai 2

gruppi. La NCT ha dimostrato effetti positivi maggiori nel migliorare le funzioni cognitive e la qualità di vita di questi pazienti rispetto alla CCT. La possibilità di interfacciarsi con *task* diversi gioca un ruolo fondamentale nel miglioramento del profilo cognitivo: il gruppo NCT ha infatti dimostrato maggiore capacità di adattamento a compiti nuovi. Inoltre, sembra che i giochi computerizzati possano stimolare maggiormente l'attenzione rispetto ad un *training* specifico. L’NCT rende il trattamento più facile e divertente, aumentando la motivazione dei pazienti e portandoli a partecipare più attivamente. Ancora, una maggiore motivazione sembra essere associata a migliori risultati del trattamento, il che potrebbe ridurre i problemi di *compliance* all'intervento (Park & Park, 2018).

CAPITOLO 3: NEUROMODULAZIONE

I metodi di *stimolazione cerebrale non invasiva* (*Noninvasive Brain Stimulation*, NIBS), tra cui la stimolazione transcranica a corrente diretta non invasiva (*transcranial Direct Current Stimulation*, tDCS) e la Stimolazione Magnetica Transcranica (*Transcranic Magnetic Stimulation*, TMS), permettono di studiare il ruolo di specifiche aree cerebrali in un processo cognitivo (Miniussi et al., 2013). Attraverso impulsi magnetici o correnti elettriche deboli applicate sullo scalpo, è possibile eccitare o inibire temporaneamente e in modo non invasivo determinate aree della corteccia cerebrale. Ciò permette di testare l'influenza di queste aree su specifici processi cognitivi, modulando il loro funzionamento e osservandone eventuali cambiamenti nell'efficienza (Miniussi et al., 2013). Tali metodi di indagine forniscono informazioni preziose sia su individui sani che su pazienti con lesioni cerebrali, contribuendo a mappare le correlazioni anatomico-funzionali con maggiore precisione. Inoltre, la stimolazione cerebrale non invasiva trova applicazioni promettenti anche nel campo della riabilitazione neuropsicologica, potenziandone l'efficacia (Grossi et al., 2011).

3.1 STIMOLAZIONE CEREBRALE NON INVASIVA

I metodi di NIBS sono utilizzati nelle neuroscienze cognitive per indurre cambiamenti transitori nell'attività cerebrale e quindi modulare il comportamento del soggetto. L'applicazione delle NIBS mira a stabilire il ruolo di una determinata area corticale in uno specifico processo motorio, percettivo o cognitivo in corso (Miniussi et al., 2013).

Entrambi gli strumenti, tDCS e TMS, possono indurre effetti a lungo termine sull'eccitabilità corticale e sulla plasticità neurale (Birba et al., 2017). Il concetto di plasticità neurale si riferisce alla capacità del sistema nervoso di modificarsi, sia a livello funzionale che strutturale, in risposta all'esperienza e alle lesioni (Von Bernhardi et al., 2017). Poiché tali effetti possono persistere anche dopo il periodo di stimolazione effettivo, le tecniche NIBS aprono preziose opportunità per la riabilitazione, soprattutto quando i protocolli di stimolazione sono integrati con interventi di *training* (Birba et al., 2017).

La TMS consiste in brevi correnti elettriche erogate al cervello da una bobina posizionata sul cranio. Le correnti generano un campo magnetico transitorio ad alta intensità. Se la bobina viene posta sullo scalpo del soggetto, induce nel cervello una corrente elettrica secondaria, perpendicolare al campo magnetico, in grado di depolarizzare i neuroni. Tutte le aree corticali sotto il cranio possono essere potenzialmente modulate, ma la maggior parte degli studi iniziali si è concentrata sulla corteccia motoria. A seconda della frequenza, della durata, della forza del campo magnetico e della forma della bobina, la TMS può potenziare o inibire l'attività nelle regioni corticali sottostanti (Zimerman & Hummel, 2010).

La tDCS è un metodo efficace e relativamente semplice per polarizzare le regioni cerebrali. Si compone di una batteria e un regolatore di corrente, collegati, tramite dei fili, a due elettrodi che vengono posizionati sul cuoio capelluto. È stato dimostrato che la tDCS modula le funzioni corticali cerebrali inducendo cambiamenti localizzati di eccitabilità, prolungati ma reversibili. L'efficacia e la durata dei cambiamenti di eccitabilità indotti dalla tDCS nell'uomo dipendono dalla durata della stimolazione, dalle dimensioni degli elettrodi e dall'intensità della corrente, mentre la polarità è determinata dall'orientamento del campo elettrico (Zimerman & Hummel, 2010).

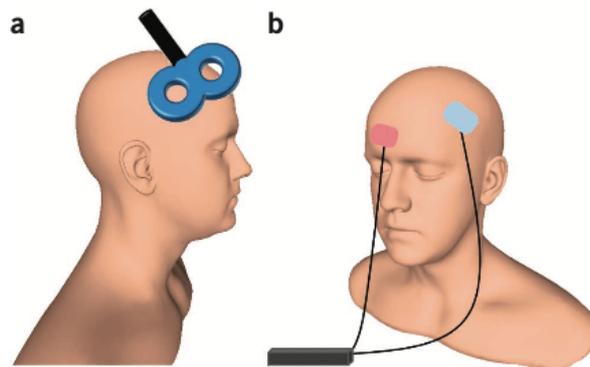


Figura 8: Tipiche disposizioni NIBS. (a) Bobina TMS standard a figura di otto posizionata sullo scalpo; in questo caso, sulla corteccia prefrontale dorsolaterale. (b) Configurazione bipolare degli elettrodi tDCS, con un elettrodo sulla corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra e un elettrodo di riferimento sulla regione sovraorbitale controlaterale (Dayan et al., 2013).

L'uso di queste tecniche ha mostrato risultati promettenti nei pazienti con MCI (Cruz Gonzalez et al., 2018; Xu et al., 2019). Tuttavia, non solo i risultati degli studi risultano estremamente eterogenei, ma sembra anche che i benefici ottenuti dal trattamento non persistano nel lungo termine (Cruz Gonzalez et al., 2018; Xu et al., 2019). La varietà dei parametri scelti per l'intensità, la durata della stimolazione e le diverse dimensioni degli elettrodi rendono difficile trarre conclusioni e selezionare un protocollo specifico ed efficace per la ricerca futura (Cruz Gonzalez et al., 2018). Inoltre, gli studi di stimolazione cerebrale non invasiva si sono concentrati principalmente sulle regioni prefrontali, in particolare alla corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC, *dorsolateral prefrontal cortex*), e su quelle temporali per il ruolo che ricoprono nei processi di memoria (Figura 4). Tuttavia, questa stimolazione non riesce ad attivare adeguatamente altre regioni cerebrali coinvolte nell'*impairment* cognitivo dei pazienti (Birba et al., 2017).

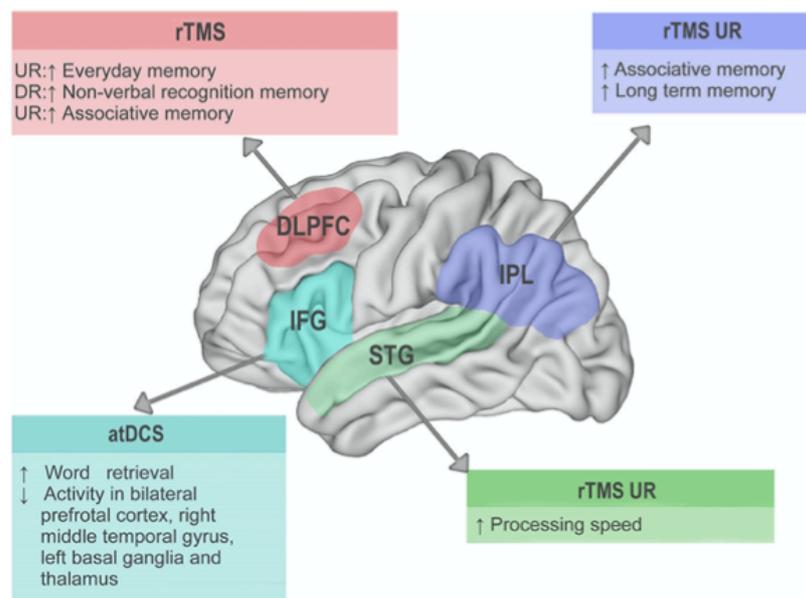


Figura 9: Riassunto visivo dei principali risultati degli studi sulla stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) in pazienti con MCI. Visione laterale dell'emisfero sinistro. Le aree target stimulate negli studi esaminati sono evidenziate con colori diversi. DLPFC, corteccia prefrontale dorsolaterale; IFG, giro frontale inferiore; STG, giro temporale superiore; IPL, lobulo parietale inferiore; atDCS, stimolazione transcranica anodica a corrente continua; rTMS, stimolazione magnetica transcranica ripetitiva; ↑ miglioramento comportamentale; ↓ decremento comportamentale; UR, up-regulation; DR, down-regulation. (Birba et al., 2017).

Per concludere, come emerso dalla letteratura, la maggioranza dei pazienti tollera bene queste tecniche di stimolazione, senza riportare effetti collaterali gravi (*i.e.*, prurito, formicolio, sensazione di bruciore, mal di testa e arrossamento della pelle). Ciononostante, nei più frequenti criteri di esclusione degli studi oggi disponibili, rientrano storia clinica di epilessia, impianti metallici intracranici o *pacemaker* cardiaco e disturbi convulsivi (Thair et al., 2017). La presenza di questi effetti avversi non solo complica il processo di reclutamento, ma limita l'applicabilità di queste tecniche nella pratica clinica di *routine* (Thair et al., 2017).

Ci sono tuttavia alcune tecniche comportamentali, come l'adattamento prismatico, che attraverso una stimolazione visuo-motoria di tipo "bottom-up" delle aree corticali, possono indurre un effetto neuromodulatorio (Luauté et al., 2009).

3.2 ADATTAMENTO PRISMATICO

Il concetto generale di adattamento spiega come gli organismi vadano incontro a delle modificazioni fisiologiche per affrontare cambiamenti nell'ambiente in cui vivono (Prablanc et al., 2020).

A differenza dell'apprendimento, che si riferisce a nuove acquisizioni, l'adattamento consiste in una manipolazione di funzioni già esistenti. Nel campo delle neuroscienze cognitive, quando l'interazione con l'ambiente esterno è in costante cambiamento e i meccanismi che regolano il movimento sono alterati, gli individui sviluppano progressivamente modificazioni compensative di coordinazione visuo-motoria (Prablanc et al., 2020).

L'adattamento prismatico (AP) è un paradigma sperimentale che viene utilizzato per studiare questi processi di adattamento (Prablanc et al., 2020). L'AP comporta una riorganizzazione dinamica, che avviene a livello centrale, in risposta al *mismatch* sensoriale percepito (Clower et al., 1996), e che comprende due principali processi alla base della compensazione degli errori (Prablanc et al., 2020):

1. La ricalibrazione: un processo strategico attraverso il quale i comandi che guidano i movimenti del corpo vengono riprogrammati o regolati nello spazio per ridurre rapidamente gli errori di esecuzione.
2. Il riallineamento: un processo automatico mediante il quale le mappe spaziali vengono riorganizzate per riallineare il quadro visuo-motorio con quello visuo-percettivo (Prablanc et al., 2020).

Il paradigma sperimentale classico dell'adattamento prismatico si articola in tre fasi:

- **Pre-test:** i partecipanti vengono sottoposti a prove di puntamento verso un *target* visivo in modalità *open-loop* (Prablanc et al., 2020, pag 16), caratterizzata dalla mancanza di *feedback* visivo durante l'esecuzione dei movimenti. Tale procedura è finalizzata alla valutazione delle prestazioni di base e della precisione naturale dei movimenti dei partecipanti prima dell'esposizione ai prismi.
- **Esposizione:** fase cruciale dell'adattamento in cui i partecipanti eseguono puntamenti in modalità *closed-loop* (Prablanc et al., 2020, pag. 16), durante i quali ottengono dei *feedback* relativi ai loro movimenti. Durante questa fase, vengono indossati occhiali prismatici progettati per alterare la percezione visiva. Tali prismi, infatti, deviano il campo visivo di 10 o 20 gradi verso destra o sinistra, comportando un conseguente spostamento della posizione del bersaglio nella stessa direzione della deviazione prismatica. Di conseguenza, in assenza di *feedback* visivo, i partecipanti potrebbero non essere in grado di raggiungere il bersaglio. Tuttavia, attraverso prove successive, l'errore di prestazione viene gradualmente compensato e ridotto ai livelli precedenti l'esposizione (ricalibrazione). L'obiettivo principale di questa fase è quello di indurre i partecipanti a adattare i propri movimenti volti al raggiungimento degli stimoli *target*, al fine di compensare gli effetti provocati dai prismi.

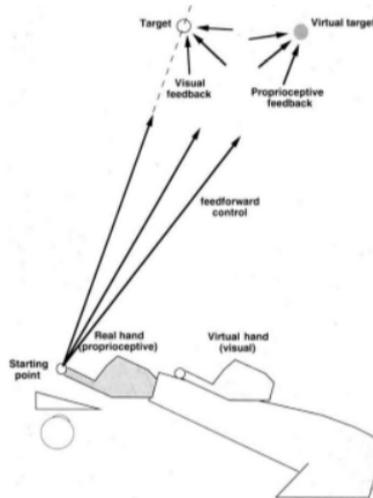


Figura 10: Controllo motorio durante l'esposizione al prisma (Prablanc et al., 2020)

- **Post-test:** dopo aver rimosso gli occhiali, i partecipanti vengono nuovamente sottoposti a prove di puntamento in modalità *open-loop*, senza ricevere *feedback* visivo. Tale procedura è volta a valutare l'*after-effect* del sistema sensomotorio dopo l'esposizione ai prismi. In questo caso si osserva un errore di puntamento nella direzione opposta rispetto alla deviazione indotta dalle lenti prismatiche. Questo errore indica che il cervello ha subito un adattamento, che persiste anche dopo aver tolto gli occhiali. Se durante il post-test è disponibile un *feedback* (cioè se i soggetti possono vedere dove puntano e confrontare la prestazione con l'intento motorio), l'errore viene rapidamente compensato (Panico et al., 2020; Prablanc et al., 2020).

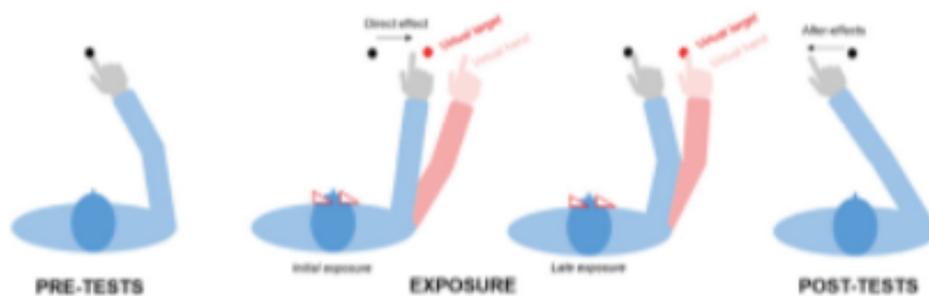


Figura 11: rappresentazione visiva del paradigma sperimentale classico PA (Prablanc et al., 2020)

Nonostante la comprensione dei meccanismi cerebrali sottostanti al PA risulti attualmente poco definita, in una recente revisione della letteratura Panico e colleghi (2020) hanno proposto un modello integrato. Questo modello si basa sull'analisi delle evidenze provenienti da studi di *neuroimaging* e neurostimolazione, e identifica un'attivazione significativa cerebellare-parietale, particolarmente coinvolta nelle fasi di ricalibrazione e riallineamento. Inoltre, si osserva un'attivazione corticale *bottom-up* temporo-frontale, che interessa le funzioni cognitive di alto livello, e un coinvolgimento della corteccia motoria (Panico et al., 2020). Ancora, esistono evidenze del fatto che l'adattamento prismatico sia in grado di modulare la connettività funzionale a riposo (*resting-state Functional Connectivity*, rs-FC), in particolare di alcuni nodi del *Default Mode Network* (Wilf et al., 2019).

Come anticipato nel primo capitolo, i pazienti con MCI manifestano una ridotta anticorrelazione tra questo *network* cerebrale e il *Dorsal Attentional Network*, fondamentale per il funzionamento cognitivo e comportamentale sano (Wang et al., 2019). Questa osservazione è supportata dal fatto che i pazienti con aMCI mostrano un deficit selettivo all'*Attention Network Test* (ANT, Fan et al., 2005).

Queste evidenze sottolineano il potenziale dell'adattamento prismatico come strumento per migliorare la connettività funzionale e le capacità cognitive nei pazienti con MCI.

3.3 ATTENTION NETWORK TEST

Il test ANT è stato sviluppato sulla base della teoria dell'attenzione formulata da Fan e Posner (2004), la quale ipotizza l'esistenza di tre componenti funzionali distinte:

- Allerta: la capacità di aumentare la vigilanza e la prontezza di risposta di fronte a uno stimolo imminente, in seguito a un avvertimento esterno. L'allerta è stata associata alle regioni talamiche, frontali e parietali. Questa rete è localizzata principalmente nell'emisfero destro del cervello ed è modulata dalla distribuzione corticale del sistema noradrenergico.
- Orientamento: la funzione di orientamento riguarda la componente dell'attenzione che supporta la selezione di informazioni specifiche tra numerosi *input* sensoriali. L'orientamento può essere riflessivo, come quando un evento improvviso indirizza l'attenzione verso la sua posizione, oppure può essere volontario, come quando una

persona cerca un bersaglio nel campo visivo. L'orientamento spesso comporta movimenti della testa e/o degli occhi verso il bersaglio, il che viene definito *over orienting*. L'orientamento che non comporta movimenti della testa e/o degli occhi è definito invece *covert orienting*. Il sistema di orientamento è sostenuto dalle regioni parietali posteriori destre, come il lobo parietale superiore, la giunzione parietale temporale e i campi oculari frontali (*Frontal Eye Field*, FEF). Il principale neurotrasmettitore di questa rete è l'acetilcolina.

- Controllo esecutivo: il controllo esecutivo dell'attenzione si riferisce a funzioni cognitive avanzate coinvolte nel monitoraggio e nella risoluzione dei conflitti tra diverse elaborazioni mentali. Questo controllo diventa particolarmente cruciale in situazioni che richiedono pianificazione o presa di decisioni, nell'individuazione di errori, nelle risposte nuove o non ancora consolidate, in condizioni percepite come difficili o pericolose e nel superamento di comportamenti abituali. Il sistema di controllo esecutivo coinvolge la corteccia cingolata anteriore (*Anterior Cingulate Cortex*, ACC), le cortecce prefrontali dorso- laterali e dorso-mediali ed è modulato dalla dopamina (Fan & Posner, 2004; Sarrias-Arrabal et al., 2023).

L'ANT è stato sviluppato per fornire una misura comportamentale dell'interazione funzionale tra queste reti attenzionali e della loro efficacia in un singolo compito.

CAPITOLO 4: INTRODUZIONE E SCOPI DELLO STUDIO

Le ricerche sull'efficacia dei trattamenti per i pazienti con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) hanno finora fornito risultati insoddisfacenti. Non è stata, infatti, dimostrata l'efficacia di una specifica terapia farmacologica per l'MCI, probabilmente a causa dell'eterogeneità clinica ed eziologica di questa condizione. Tuttavia, nell'ultimo decennio, gli interventi cognitivi basati sulla tecnologia hanno suscitato un interesse crescente nella ricerca a livello mondiale. Recenti avanzamenti nella tecnologia informatica hanno consentito di condurre interventi di training cognitivo e riabilitazione con il supporto della tecnologia.

Gli interventi cognitivi computerizzati hanno mostrato risultati promettenti nei soggetti con MCI. In particolare, il *training* computerizzato non dominio-specifico (*Non-specific Computer Training*, NCT) ha dimostrato effetti positivi maggiori nel migliorare le funzioni cognitive e la qualità di vita di questi pazienti rispetto al *training* cognitivo computerizzato dominio-specifico (*Cognition-specific Computer Training*, CCT). Un'interessante prospettiva consiste nello stimolare una riorganizzazione neuroplastica mediante tecniche di neuromodulazione.

L'adattamento prismatico, in particolare, sembra influire sulla connettività cerebrale coinvolta nei meccanismi attentivi, che risultano alterati nei pazienti con a-MCI. Evidenze emergenti mostrano cambiamenti nella connettività a riposo di due *network* cruciali per le funzioni attentive, il *Dorsal Attentional Network* (DAN) e il *Default Mode Network* (DMN), dopo un trattamento con adattamento prismatico (AP). Le alterazioni della connettività funzionale a riposo possono contribuire a spiegare la presenza di deficit mnesici e/o attentivi.

Sulla base delle evidenze relative all'attivazione cerebrale distribuita causata dall'adattamento prismatico e ai deficit di attenzione riscontrati nei pazienti con MCI, in questo studio sperimentale si è deciso di combinare l'adattamento prismatico con la stimolazione cognitiva computerizzata. Questa decisione è stata presa al fine di massimizzare il potenziale beneficio per i pazienti, integrando i due approcci.

Inoltre, l'*Attention Network Test* (ANT) è stato incluso tra i test di *outcome* dello studio, poiché fornisce una valutazione mirata delle funzioni cognitive legate all'attenzione, consentendo di valutare in modo approfondito l'efficacia del trattamento. Pertanto, l'uso dell'adattamento prismatico in associazione a esercizi cognitivi computerizzati potrebbe avere un effetto neuromodulatore, modificando i *network* attenzionali e, di conseguenza, migliorando l'attenzione nei pazienti con a-MCI.

Obiettivo primario

Indagare, a livello comportamentale e neurofunzionale, se l'adattamento prismatico associato ai *Serious Games* (*MindLenses Professional*, <https://www.restorativeneurotechnologies.com>, vers. 2.0.0) possa modulare positivamente le funzioni cognitive in pazienti con *Mild Cognitive Impairment* di tipo amnesico (aMCI) singolo e multi-dominio.

Obiettivo secondario

- Valutare l'attuabilità di un nuovo programma di stimolazione cognitiva per pazienti con aMCI singolo e multi-dominio;
- Indagare eventuali effetti del trattamento di stimolazione cognitiva sulla percezione soggettiva dei processi mnesici in pazienti con aMCI;
- Valutare il miglioramento del tono dell'umore in seguito al trattamento di stimolazione cognitiva;
- Indagare eventuali cambiamenti inerenti alla qualità della vita in seguito al programma di stimolazione cognitiva.

4.1 MATERIALI E METODI

Lo studio sperimentale è stato condotto presso la Struttura Semplice Dipartimentale Centro di Neuropsicologia Cognitiva e la Struttura Complessa di Neuroradiologia dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda. Il progetto è iniziato nel gennaio 2023 e prevede di reclutare 40 partecipanti (20 per ogni gruppo sperimentale) in 24 mesi.

L'esperimento è stato condotto in conformità con le norme etiche della Buona Pratica Clinica (GCP) stabilite nella Dichiarazione di Helsinki (1964). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (Milano, Area 3).

Questa tesi riporterà i dati e i risultati dei pazienti reclutati fino a maggio 2024. Questo capitolo illustrerà il disegno sperimentale e la procedura, insieme ai metodi, ai materiali e alle analisi statistiche adottate.

4.1.1 PARTECIPANTI

Per stabilire la dimensione adeguata del campione per lo studio sperimentale è stato utilizzato il programma *G Power* 3.1.9.2 (disponibile online al seguente indirizzo: <http://www.gpower.hhu.de/>).

Per stimare la grandezza dell'effetto, data la novità dello studio, sono stati utilizzati i valori *standard* di Cohen. Ipotizzando un effetto di grandezza moderata (dimensione dell'effetto: 0,5), una potenza di 0,8 e un valore alfa di 0,05, è necessario includere un totale di 34 pazienti (17 per gruppo) per ottenere un effetto di interazione significativo tra i fattori Stimolazione e Tempo. Tuttavia, si è scelto di adottare un approccio conservativo e di includere 40 pazienti per due motivi principali: (1) l'effetto in questione non è stato indagato in studi precedenti e quindi non è possibile stimarne l'effettiva grandezza; (2) nei disegni sperimentali che includono pazienti fragili, il rischio di *drop-out* è molto probabile.

I pazienti reclutati fino a marzo 2024 sono 14, comprendenti 2 drop-out. Pertanto, le analisi di questa tesi sono state svolte su 12 pazienti (Tabella 7), 6 assegnati al gruppo sperimentale [3 maschi, 3 femmine; età (M=78.83; SD=5.98); istruzione (M=14.67; SD=4.13)] e 6 al gruppo di controllo [2 maschi, 4 femmine; età (M=77.17; SD=5.81); istruzione (M=10.67; SD=3.33)].

Per essere arruolati, i partecipanti dovevano soddisfare i seguenti criteri di inclusione:

1. Età compresa tra 18 e 85 anni;
2. Pazienti di sesso maschile e femminile, con diagnosi di a-MCI (come da criteri diagnostici di Petersen et al., 2004);

3. Nazionalità italiana;
4. Assenza di diagnosi psichiatrica;
5. Assenza di patologie dell'umore acute diagnosticate da uno specialista e in cura farmacologica;
6. Assenza di disturbi neurologici (SLA, tumori cerebrali, etc.) che giustifichino la prestazione cognitiva ottenuta ai test;
7. Assenza di disturbi sensoriali primari non corretti o disturbi sensoriali ingravescenti (problemi di vista, udito, etc.);
8. Assenza di abuso di sostanze (alcol, farmaci, etc.)
9. Assenza di controindicazioni all'esame fMRI (ad esempio *pacemaker*, impianti per udito fissi, presenza di corpi estranei di natura metallica quali corpi intrauterini, schegge o frammenti metallici, protesi metalliche, viti, chiodi, protesi dentarie fisse o mobili, stato di gravidanza, claustrofobia).

A tutti i partecipanti è stato richiesto di firmare il consenso informato prima di prendere parte allo studio. I partecipanti avevano il diritto di ritirarsi dallo studio o di revocare l'autorizzazione all'uso delle informazioni e dei dati personali in qualsiasi momento e per qualsiasi motivo.

4.1.2 PROCEDURA SPERIMENTALE

Lo studio è stato proposto a tutti i pazienti che avevano già effettuato una valutazione neuropsicologica *standard* presso il "Centro di Neuropsicologia Cognitiva". A partire da queste valutazioni, è stata valutata la presenza oggettiva di deficit neurologici e cognitivi (diagnosi di aMCI a singolo o multidominio), per verificare se tali deficit soddisfacessero i criteri di inclusione per lo studio. I test eseguiti e le *performance* dei pazienti sono elencati nella Tabella 8.

Durante la valutazione iniziale, gli sperimentatori hanno anche indagato l'anamnesi personale, familiare e medica dei pazienti. Sono stati raccolti i dati di demografici relativi all'età, al sesso, alla nazionalità, ai titoli di studio e all'occupazione, oltre che le informazioni relative alla familiarità per le malattie neurodegenerative, alle patologie mediche (in particolare neurologiche) rilevanti, ai trattamenti farmacologici, al tono dell'umore e alla percezione soggettiva del disturbo cognitivo riferito.

Essendo uno studio clinico controllato randomizzato, una volta reclutati i pazienti sono stati assegnati in modo casuale al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo. A seconda del gruppo, hanno eseguito un trattamento con lenti prismatiche reali (trattamento sperimentale) o con lenti neutre (stimolazione *sham*). Ogni paziente è stato sottoposto allo stesso programma caratterizzato da 4 esami clinici eseguiti sia prima che dopo il trattamento: 2 valutazioni neuropsicologiche (1 pre e 1 post-trattamento); 1 trattamento di stimolazione cognitiva di 10 sessioni con lenti prismatiche (*real* o *sham*) e *serious games* su tablet; 2 esami rsfMRI (1 pre e 1 post-trattamento). L'acquisizione di dati comportamentali e funzionali prima del trattamento (*baseline*) sia nel gruppo sperimentale che in quello di controllo, ha permesso di monitorare i cambiamenti nei domini cognitivi e neurofunzionali strettamente legati al trattamento con lenti prismatiche.

Descrittive	Gruppo	N	Mancanti	Media	Mediana	SD	Minimo	Massimo
MMSE	real	6	0	25.17	24.86	1.34	23.85	27.60
	sham	6	0	26.63	26.86	0.86	25.20	27.77
Fluenze Fonemiche	real	6	0	32.95	28.12	13.62	21.91	57.88
	sham	6	0	29.95	32.45	9.34	12.88	39.00
Fluenze Semantiche	real	6	0	34.83	33.12	7.72	26.53	48.91
	sham	6	0	33.84	33.96	7.79	21.00	44.92
Digit Span diretto	real	6	0	5.38	5.50	0.68	4.51	6.13
	sham	6	0	5.88	6.27	1.47	3.96	7.65
Digit Span inverso	real	6	0	4.68	4.78	0.65	3.57	5.39
	sham	6	0	4.89	5.14	0.87	3.68	5.89
Corsi Span diretto	real	6	0	5.85	5.86	0.65	4.94	6.62
	sham	6	0	5.17	5.20	1.04	3.98	6.66
Corsi Span inverso	real	6	0	4.98	5.17	0.79	3.73	6.03
	sham	6	0	4.88	4.64	0.70	4.22	6.03
Trail Making A	real	6	0	39.50	38.00	23.52	13.90	73.00
	sham	6	0	40.59	37.68	8.01	35.00	56.00
Trail Making B	real	5	1	176.33	170.42	101.16	40.25	317.00
	sham	6	0	108.94	98.00	78.64	2.00	212.00
Test di Stroop - Tempo	real	6	0	29.71	25.02	14.45	13.19	50.75
	sham	6	0	19.07	19.57	22.98	-11.00	45.78
Test di Stroop - Errori	real	6	0	1.38	0.63	1.74	0.00	4.00
	sham	6	0	0.71	0.25	0.95	0.00	2.25
SDMT	real	6	0	42.26	39.45	11.91	29.50	61.90
	sham	6	0	46.79	48.40	6.38	36.90	53.90
Matrici di Colore di Raven	real	4	2	35.00	35.75	2.04	32.00	36.50
	sham	6	0	33.98	34.40	2.25	31.10	36.50
ADL	real	6	0	6.00	6.00	0.00	6	6
	sham	6	0	6.00	6.00	0.00	6	6
IADL	real	5	1	6.60	7	0.89	5	7
	sham	6	0	7.67	8.00	0.52	7	8

Tabella 1: MMSE (Measso et al., 1993); Fluenze fonemiche e semantiche (Novelli et al., 1986); Digit Span Diretto e Inverso (Monaco et al., 2012); Corsi Span Diretto e Inverso (Monaco et al., 2012); Trail Making Test, versione A e B (Giovagnoli et al., 1996); Stroop Test, interferenza tempo ed errori (Caffarra et al., 2002); Symbol Digit Modalities Test (Nocentini et al., 2006); Matrici colorate progressive di Raven (Basso.); Symbol Digit Modalities Test (Nocentini et al., 2006); ADL, Instrumental ADL (Lawton & Brody, 1969).

Le valutazioni neuropsicologiche e le 10 sedute di trattamento sono state condotte presso il "Centro di Neuropsicologia Cognitiva". Ogni valutazione neuropsicologica pre-trattamento (test di *outcome*) ha avuto una durata di circa due ore e mezza per paziente. Per quanto riguarda il trattamento, ogni sessione di stimolazione ha avuto una durata di

circa 30 minuti. Gli esami di rs-fMRI sono stati eseguiti presso la Struttura Complessa di Neuroradiologia e hanno avuto una durata di circa 20 minuti ciascuno.

Procedura	VISITA 1 T0	VISITA 2 T0a	VISITA 3 T0b	TRATTAMENTO T1-10 giorni	VISITA 4 T2	VISITA 5 T2a	VISITA 6 T2b
Valutazione neuropsicologica pre-trattamento	X						
Verifica dei criteri inclusione/esclusione	X						
Raccolta dei dati demografici e anamnestici	X						
Spiegazione dello Studio e del CI		X					
Test pre-trattamento MindLenses + FCSRT PAROLE + ANT		X					
Esame fMRI resting-state pre-trattamento			X				
Protocollo di stimolazione MindLenses (10 sedute)				X			
Test post trattamento MindLenses + FCSRT PAROLE + ANT					X		
Esame fMRI resting-state post-trattamento						X	
Valutazione neuropsicologica post-trattamento							X

Tabella 2: Schema di funzionamento dello studio sperimentale.

In sintesi, l'impegno richiesto a ciascun partecipante è stato di cinque settimane. La prima settimana è stata dedicata alla definizione del quadro clinico e al reclutamento dei partecipanti, seguita dall'acquisizione dei dati comportamentali e funzionali (baseline o T₀). Le settimane successive sono state invece riservate alle 10 sessioni di trattamento, distribuite in 3 sessioni a settimana. Nell'ultima settimana, dopo la decima sessione di trattamento, i pazienti sono stati sottoposti nuovamente all'esame neuropsicologico e alla procedura di rs-fMRI.

4.1.3 TEST DI OUTCOME

In questo paragrafo verranno descritti in dettaglio i test neuropsicologici scelti come misure di *outcome*. I test originali sono riportati in appendice (pagina 83). I pazienti hanno eseguito questi test due volte, sia prima che dopo il trattamento di stimolazione cognitiva. Confrontando le loro prestazioni di base con quelle successive all'intervento, è stato possibile verificare se il protocollo " MindLenses" avesse apportato miglioramenti nelle funzioni cognitive tipicamente compromesse nei pazienti affetti da aMCI. I punteggi grezzi ottenuti sono stati corretti in base al sesso, all'età e al livello di istruzione di ciascun partecipante.

Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)-words (Girtler et al., 2015; Grober & Buschke, 1987).

Secondo i criteri attuali [APA, 2013], la presenza di un deficit nella memoria episodica, anche a fronte di un'efficace processo di codifica, è necessaria per la diagnosi di aMCI. Il FCSRT è uno strumento cruciale per la valutazione della memoria episodica nella popolazione anziana: è stato dimostrato che è utile nel predire la presenza di demenza e la progressione da MCI a AD [Frasson et al., 2011].

Il FCSRT words è composto da 16 stimoli verbali, ciascuno appartenente a una specifica categoria semantica. In questo studio, gli stimoli sono stati presentati su un Apple MacBook Pro in gruppi di 4 e in un ordine fisso. Il test inizia con la fase di codifica, durante la quale l'esaminatore fornisce uno stimolo categoriale (ad esempio, "Qual è il frutto tra queste parole?") e il partecipante deve individuare e pronunciare ad alta voce la parola che corrisponde allo stimolo categoriale (ad esempio, "amarena"). Dopo l'identificazione dei primi quattro *item*, l'esaminatore allontana il computer e richiede un richiamo immediato delle parole presentate. Se il paziente non riesce a ricordare uno o più *item*, l'esaminatore gli propone una seconda fase di codifica.

La stessa procedura viene applicata per tutte le 16 parole, che vengono presentate in gruppi da 4. La fase di codifica è seguita da tre prove di rievocazione libera immediata, durante le quali al paziente viene richiesto di richiamare liberamente tutte le parole che ricorda tra quelle presentate precedentemente. Un compito di interferenza, in cui si chiede

di contare all'indietro partendo da 100 per 20 secondi, separa ogni richiamo dal successivo. Per gli *item* non rievocati liberamente, l'esaminatore fornisce dei suggerimenti categoriali. Se la parola non viene nuovamente richiamata, viene indicata dall'esaminatore.

Il punteggio della Rievocazione Libera Immediata (RIL) è la somma delle tre fasi del richiamo libero immediato (intervallo 0-48). Al termine della terza prova di rievocazione libera immediata, e dopo il compito di interferenza (20 secondi di conteggio all'indietro), si procede con la fase di Riconoscimento (RIC). Al partecipante viene chiesto di identificare i 16 item precedentemente codificati, presentati insieme a 32 parole interferenti (16 parole neutre e 16 semanticamente congruenti: range 0-16). Infine, si prosegue con l'ultima fase di Rievocazione Libera differita (RLD; intervallo 0-16) e Guidata (RGD), dopo un intervallo di 20 minuti in cui vengono somministrati compiti non verbali. Il numero di intrusioni (parole non pertinenti) pronunciate durante i richiami liberi, viene conteggiato.

I risultati del test vengono corretti per età, sesso e scolarità e poi classificati in cinque punteggi equivalenti (PE) da 0 a 4.

PE 0 rappresenta una prestazione patologica delimitata da un valore di *cutoff* al di sopra del quale si trova, con una confidenza del 5%, il 95% della popolazione normale. PE 4 indica una prestazione superiore al valore mediano, mentre PE da 1 a 3 rappresentano livelli di prestazione intermedi [Girtler et al., 2015].

Attention Network Test (ANT) (Fan & Posner, 2004):

L'ANT richiede ai partecipanti di determinare se una freccia centrale (*target*), presentata sullo schermo, punta a sinistra o a destra, premendo i tasti *shift* sinistro o destro. I partecipanti devono rispondere nel modo più rapido e accurato possibile. La freccia centrale può apparire da sola (condizione neutra) o con due frecce affiancate sia a destra che a sinistra. Le frecce laterali possono essere congruenti, quando puntano nella stessa direzione del bersaglio, o incongruenti, quando puntano nella direzione opposta. Pertanto, il controllo esecutivo dell'attenzione è misurato sottraendo il tempo di reazione (*Reaction time*, RT) medio della condizione congruente dal RT medio della condizione incongruente. Per quanto riguarda l'allerta e l'orientamento, prima dell'apparizione del

bersaglio vengono introdotte quattro diverse condizioni di segnale. Il bersaglio può trovarsi sopra o sotto il punto di fissazione centrale.

- 1) La condizione di assenza di segnale funge da condizione di baseline.
- 2) Nella condizione di segnale centrale, uno stimolo appare sul punto di fissazione centrale, coinvolgendo solo l'allerta.
- 3) Nella condizione di doppio segnale, due stimoli vengono presentati in corrispondenza delle due possibili posizioni del bersaglio, coinvolgendo l'allerta ma non l'orientamento.
- 4) La condizione di segnale spaziale prevede che uno stimolo appaia sulla posizione del bersaglio, comportando sia l'allerta che l'orientamento.

La differenza tra la condizione senza segnale (1) e quella con doppio segnale (3) fornisce l'indice dell'efficienza del sistema di allerta. La differenza tra la condizione di segnale spaziale (4) e quella di segnale centrale (2) fornisce l'indice dell'efficienza del sistema di orientamento.

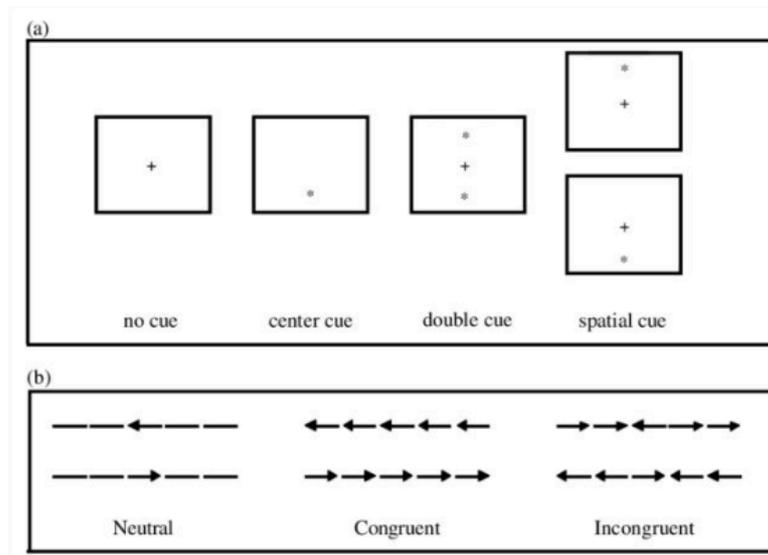


Figura 12: ANT procedura sperimentale. a) Le quattro condizioni di segnale; (b) I sei stimoli utilizzati nel presente esperimento. (Fan et al., 2002).

In questo studio, l'ANT è stato eseguito su un MacBook Pro utilizzando il *software* "Psychology Experiment Building Language (PEBL)", versione 2.1 (sito web: <https://pebl.sourceforge.net>). Le istruzioni originali in inglese sono state tradotte in

italiano e semplificate. La dimensione dello schermo scelta è stata 840x525. Il compito consisteva in 24 prove di esercitazione, seguite da 3 blocchi di test, ciascuno composto da 96 prove. Di conseguenza, i 288 trial totali sono stati suddivisi come segue: 72 prove per ogni condizione di segnale e 96 per ogni condizione di congruenza. Ogni prova consisteva di cinque eventi: un periodo di fissazione di durata variabile a random (400-1600 msec); un segnale di avvertimento (100 msec); un breve periodo di fissazione (400 msec) e il bersaglio. I bersagli sono stati presentati finché il partecipante non ha risposto, ma per un tempo non superiore a 1700 msec. Infine, il periodo di fissazione successivo al bersaglio aveva una durata variabile a seconda della durata della prima fissazione e del RT del paziente (3500 msec - prima fissazione - RT). Ogni prova durava 4000 msec (Fan et al., 2002).

Una volta che il paziente ha completato il test, la batteria PEBL fornisce all'esaminatore un *file* di riepilogo *TextEdit*, che include il numero di errori totali, l'accuratezza media, il RT medio e i dati corrispondenti alle 3 variabili misurate (allerta, orientamento, controllo esecutivo). Questi dati includono i punteggi ottenuti per ogni componente (prove totali e prove corrette), la mediana, la media e la deviazione standard per ogni condizione.

Modified Taylor Complex Figure (MTCF) (Casarotti et al., 2014)

L'MTCF viene utilizzato per valutare le abilità costruttive (copia di figura) e la memoria visiva a breve termine, oltre che, a livello qualitativo, una serie di processi esecutivi (ad esempio, pianificazione, capacità organizzative, *problem-solving*, coordinazione visuo-motoria, prassia costruttiva).

In questo compito, al paziente viene chiesto di copiare una figura con una matita su un foglio di carta, nel modo più accurato possibile. Dopo un intervallo di 10 minuti, durante il quale ogni partecipante è impegnato in compiti verbali, ai pazienti viene chiesto di riprodurre la figura a memoria, senza preavviso. Questo permette di valutare la prestazione nella copia e la memoria visiva a lungo termine. L'MTCF comprende 18 unità. Poiché ad ogni copia correttamente posizionata e proporzionata vengono assegnati 2 punti, il punteggio massimo possibile è 36 per ogni *subtest* (copia e richiamo); 1 punto viene assegnato se l'unità è corretta, mal posizionata ma riconoscibile, o distorta/incompleta ma correttamente posizionata; 0,5 punti vengono accreditati quando

l'unità è distorta o incompleta e mal posizionata. Nessun punto viene assegnato quando l'unità è assente o non riconoscibile. Anche in questo caso, i punteggi corretti sono classificati nei 5 PE (Casarotti et al., 2014).

Test di denominazione visiva di Sartori (Sartori & Job, 1988)

Al paziente vengono presentati visivamente 64 stimoli figurativi in bianco e nero tratti dal set di Snodgrass e Vanderwart [1980]. Viene chiesto al paziente di nominare l'immagine che gli viene proposta senza limiti di tempo. I disegni comprendono 32 oggetti inanimati e 32 esseri viventi (animali e piante), che possono avere un'alta o bassa frequenza di utilizzo. Viene assegnato un punto per ogni figura nominata correttamente (intervallo di punteggio: 0-64).

Per quanto riguarda l'analisi statistica, per ogni fascia d'età sono riportate la media, la deviazione standard e l'intervallo normativo. I punteggi grezzi vengono quindi tradotti in punteggi z (Sartori & Job, 1988).

Geriatric Depression Scale 15-item (Isella et al., 2002; Sheikh et al., 1991)

La GDS è uno strumento ampiamente utilizzato per la valutazione della depressione negli anziani. Ai pazienti viene chiesto di rispondere a 15 domande con risposta affermativa o negativa che indagano la presenza di sentimenti negativi e pessimistici, la soddisfazione di vita, l'energia fisica e sociale. In base alla risposta, ogni domanda viene codificata con un punteggio pari a 0 o 1. La GDS-15 è suddivisa in due sottoscale:

1) la GDS-4, che comprende i primi 4 *item* ed è generalmente utilizzata con finalità di *screening*. Isella e colleghi hanno dimostrato una sensibilità del 93% e una specificità dell'87%. Un punteggio pari o superiore a 1 indica una possibile depressione, che deve essere verificata e confermata attraverso la somministrazione delle restanti 11 domande della GDS.

2) La GDS-15 comprende invece i 15 *item* e consente agli esaminatori di determinare anche il livello di gravità della depressione. Presenta una sensibilità del 79% e una specificità del 100%. Un punteggio compreso tra 0 e 5 indica l'assenza di una depressione clinicamente rilevante. Un punteggio compreso tra 6 e 8 indica la presenza di una

depressione lieve; un punteggio compreso tra 9 e 15 indica invece una sintomatologia depressiva da moderata a grave.

Ai fini del presente studio, sono stati somministrati e successivamente analizzati tutti i 15 item.

Quality of Life in Alzheimer's Disease (QoL-AD) (Bianchetti et al., s.d.).

La scala QoL-AD è composta da 13 elementi che misurano vari aspetti della vita, tra cui la condizione fisica, l'umore, la memoria, le abilità funzionali, le relazioni interpersonali, la capacità di partecipare ad attività significative, la situazione finanziaria e la valutazione globale di sé stessi e della qualità della vita nel complesso. È stato dimostrato che la QoL-AD correla con la depressione e con le difficoltà nelle attività complesse della vita quotidiana, con i sintomi comportamentali e col numero di farmaci assunti. Gli *item* sono valutati su una scala a quattro punti che va da 1 (scarso) a 4 (eccellente). Il *range* di punteggio è 0-52. In base alle risposte, i pazienti vengono suddivisi in pazienti con bassa QoL (punteggi: 29 o inferiori); pazienti con QoL intermedia (punteggi tra 29 e 33) e pazienti con QoL alta (punteggi superiori a 33) (Bianchetti et al., s.d.).

Prospective and retrospective memory questionnaire (PRMQ) (Smith et al., 2000)

Il PRMQ è un questionario composto da 16 domande che permette ai partecipanti di valutare la frequenza con cui commettono diversi tipi di errori di memoria. Ai pazienti viene chiesto di valutare quanto spesso si verifica ciascun tipo di errore di memoria su una scala a 5 punti: Molto Spesso, Abbastanza Spesso, A Volte, Raramente, Mai. Le domande sono suddivise in otto categorie che riflettono diversi aspetti della memoria, con due domande per ciascuna categoria. Le otto categorie sono:

- 1) Memoria prospettica a breve termine auto-indotta
- 2) Memoria prospettica a breve termine indotta dall'ambiente
- 3) Memoria prospettica a lungo termine auto-indotta
- 4) Memoria prospettica a lungo termine indotta dall'ambiente
- 5) Memoria retrospettiva a breve termine auto-indotta
- 6) Memoria retrospettiva a breve termine indotta dall'ambiente

- 7) Memoria retrospettiva a lungo termine auto-indotta
- 8) Memoria retrospettiva a lungo termine indotta dall'ambiente

Le attività indotte dall'ambiente implicano l'esecuzione di un'azione in risposta a un evento o segnale specifico. Le attività auto-indotte implicano l'esecuzione di un'azione in un momento specificato o dopo il trascorrere di un determinato periodo di tempo.

Le valutazioni sono assegnate a valori numerici come segue: Molto Spesso: 5, Abbastanza Spesso: 4, A Volte: 3, Raramente: 2, Mai: 1. Pertanto, il punteggio massimo del PRMQ è 80, mentre i punteggi massimi per le due sottocategorie (memoria prospettica e retrospettiva) sono 40 ciascuno (Smith et al., 2000).

4.1.4 PROTOCOLLO DI STIMOLAZIONE COGNITIVA *MIND LENSES*

Come già accennato in precedenza, i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi. Tutti hanno eseguito 10 sessioni di trattamento che, a seconda del gruppo di appartenenza (gruppo sperimentale: lenti prismatiche reali; gruppo di controllo: lenti neutre), consistevano in:

- Una stimolazione reale con lenti prismatiche che causano una deviazione del campo visivo verso destra di 20 gradi;
- Una stimolazione "*sham*" con lenti neutre;

Per tutte le sessioni, il paradigma di adattamento prismatico è stato eseguito prima del trattamento cognitivo (adattamento prismatico *offline*). Tutti i pazienti hanno ricevuto lo stesso protocollo di trattamento, che consisteva nell'eseguire diversi *Serious Games* su un tablet (Samsung Galaxy Tab A7). Tuttavia, il gruppo sperimentale ha svolto i *Serious Games* in combinazione con la stimolazione con lenti prismatiche reali, mentre il gruppo di controllo ha ricevuto i *Serious Games* in combinazione con lenti neutre (stimolazione *sham*).

Il dispositivo "*Mind Lenses*" (lenti prismatiche e tablet) è dotato di marchio CE. Pertanto, non vi erano controindicazioni o effetti collaterali per i pazienti e il dispositivo è stato utilizzato secondo le indicazioni del manuale.

Adattamento prismatico

Seguendo gli standard procedurali della PA, i pazienti sono stati comodamente seduti davanti a un tavolo su cui era stato posizionato un tablet (Samsung Galaxy Tab A7). La posizione del tavolo non era casuale, ma ad una distanza pari alla massima estensione del braccio di ciascun partecipante. Sullo schermo bianco del tablet sono apparsi casualmente dei quadrati neri in diverse posizioni spaziali. Le posizioni potevano essere al centro (1), a destra (2) o a sinistra (3) dello schermo. Sebbene le posizioni cambiassero casualmente da un *trial* all'altro, le tre possibili posizioni mantenevano sempre la stessa distanza dai lati e dal centro dello schermo. Ai pazienti è stato chiesto di toccare i quadrati neri con l'indice della mano destra, eseguendo un movimento standardizzato: per ogni prova, la mano destra doveva muoversi dal centro dello sterno, puntare e toccare lo schermo nel modo più rapido e preciso possibile.

Questo stesso compito di puntamento è stato eseguito in tre diverse condizioni:

- Fase I: 30 puntamenti prima di indossare le lenti prismatiche (pre-esposizione, puntamento visibile).
- Fase II: 90 puntamenti mentre i pazienti indossavano le lenti prismatiche (esposizione, puntamento visibile).
- Fase III: 30 puntamenti dopo la rimozione delle lenti prismatiche (post-esposizione, puntamento visibile).

Serious Games

La sezione relativa ai giochi *Mind Lenses Professional* è costituita da *Serious Games* appositamente sviluppati da specialisti nel campo della riabilitazione neuropsicologica, con l'intento di stimolare specifiche funzioni cognitive. L'elenco completo comprende sette giochi che si riferiscono a tre diverse aree cognitive, come evidenziato nella Tabella 3. I *Serious Games*, ad eccezione di "Occhio alla bomba", presentano un sistema di difficoltà adattiva e dinamica, il quale implica che il *software* analizzi le prestazioni del paziente durante il gioco e ne regoli la difficoltà di conseguenza, incrementandola o diminuendola. Più specificamente, sono previsti quattro livelli di difficoltà crescente, numerati da 0 a 3, ciascuno dei quali è associato a un proprio moltiplicatore di punteggio. Le risposte corrette fornite durante i livelli di difficoltà più elevati contribuiscono a

ottenere punteggi superiori. Tuttavia, è opportuno sottolineare che, poiché i punteggi derivanti dai "Serious Games" non sono ancora soggetti a standardizzazione, essi non verranno inclusi nelle analisi e non saranno considerati come misure di *outcome*.

Funzioni Cognitive	Mind Lenses Games	T-max (s)
ATTENZIONE	Occhio alla bomba	200
	The Cafè	120
	Trova l'intruso	90
LINGUAGGIO	Associazioni semantiche	90
FUNZIONI ESECUTIVE	Sono uguali?	120
	Ordine inverso	90
	Ragionamento Matematico	120

Tabella 3: Domini Cognitivi (1° colonna); Serious Games protocollo Mind Lenses: 1) Occhio alla bomba 2) The Cafè 3) Trova l'intruso 4) Associazioni semantiche 5) Sono uguali? 6) Ordine inverso 7) Ragionamento Matematico (2° colonna); tempo massimo (secondi) per eseguire ciascun gioco (3° colonna).

Attenzione:

1. “Occhio alla bomba” è un gioco atto a potenziare la capacità del paziente di:
 - Prestare attenzione agli stimoli per lungo tempo (attenzione sostenuta);
 - Prestare attenzione a più stimoli contemporaneamente (attenzione divisa);
 - Inibire le interferenze

Gli stimoli (e.g. cerchi) cadranno dall'alto verso il basso dello schermo con una numerosità e velocità crescente; il compito del soggetto è di puntare con il dito sugli stimoli *target* solo quando questi si troveranno nella zona *target* indicata. Il risultato finale sarà un numero corrispondente agli stimoli correttamente individuati.

2. “The Cafè” è un gioco atto a potenziare la capacità del paziente di:
 - Prestare attenzione a più stimoli contemporaneamente (attenzione divisa);
 - Pianificare le proprie azioni.

Il compito del soggetto è di preparare gli ordini di una caffetteria che verranno presentati sullo schermo. Aumentando la difficoltà, verranno presentati sempre più ordini contemporaneamente. Ordini più complessi daranno un punteggio maggiore. Il risultato finale sarà un numero corrispondente al valore degli ordini completati (il punteggio può variare in base alla complessità degli ordini o al livello di difficoltà).

3. “Trova l’intruso” è un gioco atto a potenziare le capacità di:

- Attenzione selettiva;
- Inibizione delle interferenze.

Il compito del soggetto è di cercare la figura unica all’interno di una matrice composta da numerose figure uguali. Aumentando la difficoltà, verranno presentati stimoli sempre più somiglianti a livello percettivo. Il risultato finale sarà un numero corrispondente al numero delle risposte corrette (il punteggio può variare in base al livello di difficoltà).

Linguaggio:

1. “*Associazioni semantiche*” è un gioco atto a potenziare la capacità del paziente di:

- Compiere associazioni semantiche;
- Ragionare.

Il compito del soggetto è di associare figure professionali ai loro strumenti di lavoro. Aumentando la difficoltà, verranno presentati sempre più stimoli distrattori. Il risultato finale sarà un numero corrispondente al numero delle risposte corrette (il punteggio può variare in base al livello di difficoltà).

Funzioni Esecutive

1. “*Sono uguali?*” è un gioco atto a potenziare la capacità del paziente di:

- Controllare le interferenze;
- Mantenere l’attenzione per un tempo prolungato (attenzione sostenuta).

Il compito del soggetto è di puntare sullo schermo, nell'area *target*, quando gli stimoli presentati sono identici e di non compiere alcuna azione quando gli stimoli sono differenti. Il tempo di presentazione degli stimoli è fissato a 1s. Aumentando la difficoltà, verranno presentati stimoli sempre più somiglianti a livello percettivo. Il risultato finale sarà un numero corrispondente al numero delle risposte corrette (il punteggio può variare in base al livello di difficoltà).

2. “*In ordine inverso*” è un gioco atto a potenziare la capacità di:

- Memoria a breve termine;
- *Working memory*.

Viene presentata al soggetto una serie di icone. Il compito del soggetto è di riordinare le icone in ordine inverso rispetto a quello di presentazione. Aumentando la difficoltà, verranno presentati serie sempre più lunghe. Il risultato finale sarà un numero corrispondente al numero delle risposte corrette (il punteggio può variare in base al livello di difficoltà).

3. “*Ragionamento matematico*” è un gioco atto a potenziare la capacità di:

- Calcolo;
- *Working memory*.

Il compito del soggetto è di eseguire un'operazione di base, tenere il risultato a mente e continuare ad eseguire altre operazioni. Aumentando la difficoltà, verranno presentate operazioni sempre più complesse. Il risultato finale sarà un numero corrispondente al numero delle risposte corrette (il punteggio può variare in base al livello di difficoltà).

4.2 ANALISI STATISTICHE

In questo paragrafo verranno descritte in dettaglio le tecniche statistiche utilizzate per l'analisi dei dati comportamentali.

4.2.1 DATI COMPORTAMENTALI

Per l'analisi dei dati è stato utilizzato il *software* statistico Jamovi (versione 2.3.28.0, sito web: <https://www.jamovi.org/download.html>).

Batteria Neuropsicologica

I dati sono stati raccolti attraverso la valutazione neuropsicologica (test di *outcome*), eseguita sia prima che dopo il trattamento di stimolazione cognitiva. I punteggi grezzi dei pazienti sono stati corretti utilizzando le tabelle di taratura specifiche per ciascun test, tenendo conto dell'età, del genere e del livello di istruzione di ogni partecipante. I punteggi corretti, trasformati in PE o z, hanno permesso di verificare dove le prestazioni dei pazienti si collocassero nella distribuzione normativa. Ogni singolo risultato è stato valutato in relazione alla media o ai punteggi medi della coorte demografica che rappresenta la prestazione normale. I dati comportamentali sono stati analizzati attraverso un'analisi della varianza a misure ripetute a due vie (2X2 ANOVA). Il fattore *within-subjects* utilizzato è il Tempo (Pre, Post trattamento), mentre il fattore *between-subjects* è la condizione (*Real, Sham*). Questa analisi ha permesso di verificare sia se il protocollo di stimolazione intensiva potesse migliorare le prestazioni cognitive di tutti i pazienti (confronto Pre e Post trattamento), sia se il protocollo *Mind Lenses* con adattamento prismatico potesse esercitare un effetto positivo statisticamente significativo rispetto alla stimolazione con lenti neutre (confronto *Real* e *Sham*). La distribuzione dei dati è stata valutata utilizzando il test di Shapiro-Wilk. Il livello alfa è stato fissato a $p < 0.05$.

In presenza di un effetto significativo, sono stati effettuati confronti *post-hoc*. Sono state inoltre calcolate le medie marginali stimate e, quando necessario, è stata applicata la correzione di Bonferroni.

Adattamento prismatico

Per determinare se l'adattamento alle lenti prismatiche fosse effettivamente avvenuto, è stata considerata la media delle deviazioni (in centimetri) sull'asse X per le seguenti condizioni: per analizzare l'effetto diretto dei prismi, sono state calcolate e confrontate la *pre-exposure* (media di tutti e 30 i puntamenti della fase di pre-adattamento) con l'*early-exposure* (media dei primi 3 puntamenti della fase di adattamento) e l'*early-exposure con la late-exposure* (media degli ultimi 3 puntamenti della fase di adattamento). Inoltre, i meccanismi di ricalibrazione e riallineamento sono stati analizzati confrontando la *pre-exposure* con la *late-exposure*.

Le medie delle deviazioni sono state calcolate considerando le prestazioni di tutte le 10 sessioni di adattamento ai prismi. Prima di procedere con le analisi, i dati Pixel sono stati trasformati in centimetri, utilizzando la seguente formula: $cm = pixel * (2,54 / 224)$. Sono stati esclusi dalle analisi i punti associati a un RT negativo (<0) dovuto a un errore di registrazione del *software*.

Infine, tutte le deviazioni superiori a 4 cm e inferiori a -4 sono state considerate *outlier* ed escluse dalle analisi. I dati sono stati analizzati attraverso un Modello Lineare Generale (*General Linear Model*): la variabile dipendente consisteva nella media delle deviazioni delle esposizioni analizzate, mentre i fattori includevano la Condizione (*Real* o *Sham*), il Tempo (fase dell'esposizione) e le Sessioni (da 1 a 10).

In presenza di un effetto significativo, sono stati effettuati confronti *post-hoc* e, quando necessario, è stata applicata la correzione di Bonferroni.

Attention Network Test (ANT)

I dati sono stati raccolti utilizzando la batteria PEBL, che fornisce all'esaminatore un *file* di riepilogo *TextEdit*, che include il numero di errori totali, l'accuratezza media, il RT medio e i dati corrispondenti alle 3 variabili misurate (allerta, orientamento, controllo esecutivo). Per le analisi, sono stati utilizzati i dati "Allerta corretta", "Orientamento corretto" e "Controllo Esecutivo corretto", comprendenti il numero di prove corrette. Anche per l'ANT, i dati comportamentali sono stati analizzati attraverso un'analisi della varianza a misure ripetute a due vie (2X2 ANOVA). Il fattore *within-subjects* utilizzato

è il Tempo (Pre, Post trattamento), mentre il fattore *between-subjects* è la condizione (*Real, Sham*). La distribuzione normale dei dati è stata valutata utilizzando il test di Shapiro-Wilk. Il livello alfa è stato fissato a $p < 0.05$. In presenza di un effetto significativo, sono stati effettuati confronti *post-hoc*. Sono state inoltre calcolate le medie marginali stimate e, quando necessario, è stata applicata la correzione di Bonferroni.

CAPITOLO 5: RISULTATI

Adattamento prismatico

Il test di normalità di Shapiro-Wilk (Tabelle 4 e 5) mostra che alcuni dati non hanno una distribuzione normale (*Real*, 2° sessione, *late-exposure*); (*Real*, 5° sessione, *early-exposure*); (*Real*, 9° sessione, *early-exposure*); (*Real*, 9° sessione, *late-exposure*); (*Real*, 10° sessione, *early-exposure*); (*Sham*, 8° sessione, *late-exposure*). Tuttavia, osservando i grafici Q-Q (Figura 13) e considerando tutti i dati, è possibile affermare che la distribuzione complessiva tende alla normalità.

Descrittive											Shapiro-Wilk	
	Condition	Session	Time	N	Mancanti	Media	Mediana	SD	Minimo	Massimo	W	p
Deviation	real	1	1	6	0	0.66870	0.53670	0.5968	-0.0718	1.4117	0.909	0.433
			2	6	0	0.13797	0.01320	0.4181	-0.2986	0.7711	0.916	0.479
		2	1	6	0	0.71912	0.86745	0.3985	0.1928	1.1283	0.844	0.141
			2	6	0	-0.33293	-0.00190	0.8382	-2.0354	0.1247	0.592	<.001
		3	1	6	0	0.30617	0.26645	0.2256	0.0454	0.6747	0.962	0.838
			2	6	0	0.06773	-0.02360	0.3003	-0.2079	0.5859	0.886	0.296
		4	1	6	0	0.71343	0.68885	0.3136	0.3062	1.1453	0.976	0.930
			2	6	0	-0.12473	-0.12095	0.1815	-0.4233	0.0680	0.927	0.559
		5	1	6	0	0.37293	0.28345	0.3123	0.1399	0.9979	0.685	0.004
			2	6	0	-0.01763	0.00190	0.2783	-0.4309	0.2873	0.948	0.722
	6	1	6	0	0.51373	0.34395	0.3614	0.2495	1.1509	0.800	0.059	
		2	5	1	0.05518	0.00760	0.1546	-0.0945	0.2948	0.923	0.551	
	7	1	6	0	0.19148	0.17005	0.1814	-0.0227	0.5140	0.919	0.499	
		2	6	0	0.00220	0.05855	0.4777	-0.8580	0.5953	0.889	0.313	
	8	1	6	0	0.22270	0.21830	0.3322	-0.2438	0.7087	0.975	0.926	
		2	5	1	0.07708	-0.06430	0.3377	-0.2041	0.6463	0.833	0.145	
	9	1	6	0	0.30113	0.18900	0.3790	0.0000	1.0319	0.787	0.045	
		2	6	0	-0.22522	-0.01890	0.5659	-1.3607	0.1096	0.658	0.002	
	10	1	5	1	0.20828	0.09830	0.2390	0.0454	0.6180	0.768	0.043	
		2	5	1	0.10734	0.07560	0.2002	-0.1323	0.3553	0.961	0.812	
sham	1	1	6	0	0.01888	0.01320	0.1190	-0.1474	0.1852	0.994	0.997	
		2	6	0	-0.10330	-0.12285	0.1084	-0.1965	0.0832	0.854	0.169	
		2	1	6	0	0.04913	0.03965	0.1358	-0.1739	0.2306	0.949	0.729
			2	6	0	-0.01638	0.01135	0.2945	-0.4385	0.3402	0.964	0.853
		3	1	6	0	0.06047	0.06615	0.1300	-0.0794	0.2003	0.833	0.113
			2	6	0	-0.08255	0.00945	0.3494	-0.7560	0.2343	0.807	0.068
		4	1	6	0	0.06300	0.09640	0.2285	-0.2570	0.3629	0.970	0.890
			2	6	0	-0.08313	-0.14550	0.2233	-0.2910	0.1814	0.810	0.072
		5	1	6	0	0.05702	-0.01890	0.2428	-0.2003	0.3591	0.861	0.193
			2	6	0	-0.10993	-0.00660	0.3223	-0.6199	0.2079	0.906	0.411
	6	1	6	0	0.01135	0.01890	0.0828	-0.1134	0.1021	0.949	0.732	
		2	6	0	-0.17387	-0.14930	0.2339	-0.5405	0.1739	0.953	0.767	
	7	1	6	0	0.11717	0.09070	0.1807	-0.1021	0.4233	0.960	0.818	
		2	6	0	-0.13072	-0.14175	0.1103	-0.3005	0.0265	0.971	0.896	
	8	1	5	1	-0.03102	-0.01890	0.1562	-0.2268	0.2003	0.964	0.834	
		2	6	0	-0.14868	0.03210	0.3324	-0.7257	0.0756	0.760	0.025	
	9	1	5	1	0.04534	0.03020	0.0828	-0.0643	0.1512	0.984	0.953	
		2	6	0	-0.20160	-0.19655	0.3251	-0.6199	0.2419	0.945	0.697	
	10	1	6	0	0.03275	0.10585	0.2855	-0.3969	0.3780	0.939	0.654	
		2	6	0	-0.14110	-0.08880	0.2143	-0.4044	0.0718	0.846	0.147	

Tabella 4: Analisi statistiche descrittive divise per Condizione, Tempo e Sessione (1: *early-exposure*; 2: *late-exposure*).

Descrittive

	Condition	Session	Time	N	Mancanti	Media	SD	Minimo	Massimo	Shapiro-Wilk	
										W	p
Deviation	real	1	1	6	0	0.01967	0.0675	-0.0610	0.1060	0.921	0.511
			2	6	0	0.13797	0.4181	-0.2986	0.7711	0.916	0.479
		2	1	6	0	3.33e-4	0.1332	-0.1850	0.1920	0.973	0.912
			2	6	0	-0.33293	0.8382	-2.0354	0.1247	0.592	<.001
		3	1	6	0	-0.07800	0.1450	-0.3550	0.0400	0.802	0.061
			2	6	0	0.06773	0.3003	-0.2079	0.5859	0.886	0.296
		4	1	6	0	-0.06367	0.1433	-0.3130	0.1060	0.943	0.686
			2	6	0	-0.12473	0.1815	-0.4233	0.0680	0.927	0.559
		5	1	6	0	-0.09950	0.1846	-0.4010	0.1000	0.941	0.670
			2	6	0	-0.01763	0.2783	-0.4309	0.2873	0.948	0.722
	6	1	6	0	-0.01083	0.1321	-0.1840	0.1770	0.967	0.872	
		2	5	1	0.05518	0.1546	-0.0945	0.2948	0.923	0.551	
	7	1	6	0	0.02117	0.0697	-0.0660	0.1430	0.930	0.583	
		2	6	0	0.00220	0.4777	-0.8580	0.5953	0.889	0.313	
	8	1	6	0	0.04650	0.0907	-0.0910	0.1790	0.988	0.982	
		2	5	1	0.07708	0.3377	-0.2041	0.6463	0.833	0.145	
	9	1	6	0	-0.07250	0.0811	-0.1460	0.0540	0.865	0.207	
		2	6	0	-0.22522	0.5659	-1.3607	0.1096	0.658	0.002	
	10	1	6	0	0.06533	0.1214	-0.0940	0.2300	0.957	0.793	
		2	5	1	0.10734	0.2002	-0.1323	0.3553	0.961	0.812	
sham	1	1	6	0	0.00200	0.1233	-0.1770	0.1450	0.938	0.640	
		2	6	0	-0.10330	0.1084	-0.1965	0.0832	0.854	0.169	
	2	1	6	0	0.01717	0.1289	-0.1820	0.1910	0.963	0.845	
		2	6	0	-0.01638	0.2945	-0.4385	0.3402	0.964	0.853	
	3	1	6	0	-0.00383	0.0336	-0.0560	0.0270	0.871	0.229	
		2	6	0	-0.08255	0.3494	-0.7560	0.2343	0.807	0.068	
	4	1	6	0	0.01233	0.1017	-0.1040	0.1980	0.887	0.305	
		2	6	0	-0.08313	0.2233	-0.2910	0.1814	0.810	0.072	
	5	1	6	0	0.04967	0.1004	-0.0560	0.1730	0.865	0.208	
		2	6	0	-0.10993	0.3223	-0.6199	0.2079	0.906	0.411	
6	1	6	0	-0.00467	0.1380	-0.1860	0.2340	0.923	0.525		
	2	6	0	-0.17387	0.2339	-0.5405	0.1739	0.953	0.767		
7	1	6	0	-0.01017	0.1205	-0.1340	0.1850	0.937	0.633		
	2	6	0	-0.13072	0.1103	-0.3005	0.0265	0.971	0.896		
8	1	6	0	-0.00633	0.0831	-0.1100	0.1100	0.961	0.829		
	2	6	0	-0.14868	0.3324	-0.7257	0.0756	0.760	0.025		
9	1	6	0	0.02617	0.1229	-0.0820	0.2290	0.861	0.192		
	2	6	0	-0.20160	0.3251	-0.6199	0.2419	0.945	0.697		
10	1	6	0	-0.03000	0.0862	-0.1470	0.1040	0.977	0.937		
	2	6	0	-0.14110	0.2143	-0.4044	0.0718	0.846	0.147		

Tabella 5: Analisi statistiche descrittive divise per Condizione, Tempo e Sessione (1: pre-exposure; 2: late-exposure).

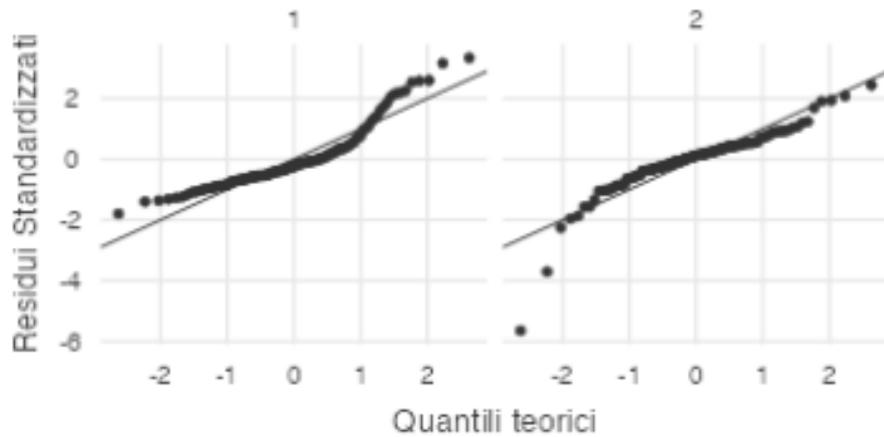


Figura 13: Grafici della distribuzione dei residui Q-Q. I grafici Q-Q confrontano la distribuzione cumulativa della variabile osservata con la distribuzione cumulativa normale. Se la variabile osservata ha una distribuzione normale, i punti di questa distribuzione cumulativa saranno sovrapposti alla diagonale. Grafico a sinistra early-exposure; late-exposure. Grafico a destra: pre-exposure; late-exposure.

Soffermendosi sull'effetto diretto dei prismi (confronto tra Time: *early-exposure* vs. *late-exposure*; Condizione: *Sham* vs. *Real*), dopo aver eseguito un'analisi *General Linear Model*, sono emersi effetti significativi per tutti i fattori di interesse [(Tempo: $F(1-194)=52.276$; $p<.001$; $\eta^2p=0.212$); (Condizione: $F(1-194)=31.601$; $p<.001$; $\eta^2p=0.413$); (Tempo*Condizione: $F(1-194)=11.507$; $p<.001$; $\eta^2p=0.056$)].

ANOVA Omnibus tests					
	SS	df	F	p	η^2p
Model	14.096	39	3.503	< .001	0.413
Condition	3.261	1	31.601	< .001	0.140
Session	0.693	9	0.746	0.667	0.033
Time	5.394	1	52.276	< .001	0.212
Condition * Session	0.614	9	0.661	0.743	0.030
Condition * Time	1.187	1	11.507	< .001	0.056
Session * Time	1.083	9	1.166	0.319	0.051
Condition * Session * Time	1.511	9	1.627	0.110	0.070
Residuals	20.018	194			
Total	34.114	233			

Tabella 6: ANOVA Omnibus test

Inoltre, i confronti post-hoc (Tabella 7) hanno evidenziato che le deviazioni del gruppo *Real* al tempo 1 (*early-exposure*) differiscono in modo significativo dalle deviazioni *Real* al tempo 2 (*late-exposure*) e dalle deviazioni del gruppo *Sham* sia al tempo 1 che al tempo 2. Ciò significa che i puntamenti eseguiti dal gruppo sperimentale (condizione *Real*) appena indossate le lenti prismatiche (*early-exposure*) appaiono significativamente devianti verso destra (>0) rispetto al centro del bersaglio. Al contrario, al tempo 2 (*late-exposure*), le deviazioni verso destra sono notevolmente ridotte e più vicine al centro del bersaglio (0) [Figura 14].

Post Hoc Comparisons - Condition * Time									
		Comparison							
Condition	Time	Condition	Time	Difference	SE	t	df	Pbonferroni	
real	1	- real	2	0.4471	0.0598	7.47	194	< .001	
real	1	- sham	1	0.3794	0.0595	6.37	194	< .001	
real	1	- sham	2	0.5409	0.0589	9.18	194	< .001	
real	2	- sham	2	0.0938	0.0595	1.58	194	0.699	
sham	1	- real	2	0.0677	0.0601	1.13	194	1.000	
sham	1	- sham	2	0.1615	0.0592	2.73	194	0.042	

Tabella 7: Post Hoc Comparisons- Tempo*Condizione

Per quanto riguarda il gruppo *Sham*, i puntamenti sono tendenzialmente accurati rispetto al centro del bersaglio in tutte le fasi di esposizione, e significativamente diversi da quelli del gruppo *Real* nella fase *early-exposure*.

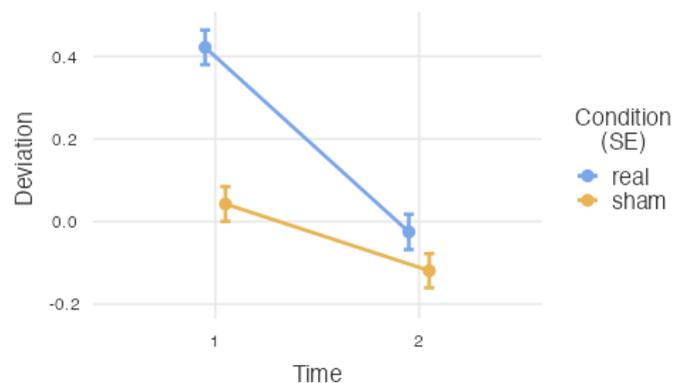


Figura 14: Grafico descrittivo delle Medie Marginali Stimare - Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (1: *early-exposure*; 2: *late-exposure*). Asse Y: deviazioni medie in cm (< 0 = deviazione a sinistra; > 0 = deviazione a destra; = 0: centro del grafico). Barre di errore (errore standard): IC 95%.

Quanto al confronto tra *pre-exposure* e *late-exposure*, dopo aver eseguito un'analisi *General Linear Model*, non sono emersi effetti significativi per nessuno dei tre fattori [(Tempo: $F(1-197)=3.734$; $p=0.055$; $\eta^2p=0.019$); (Condizione: $F(1-197)=1.085$; $p=0.299$; $\eta^2p=0.005$); (Tempo*Condizione: $F(1-197)=2.872$; $p=0.092$; $\eta^2p=0.014$)].

Come dimostra il grafico (Figura 15), i puntamenti eseguiti da tutti i pazienti durante la *pre-exposure* e la *late-exposure* sono accurati e non deviano significativamente dal centro del bersaglio.

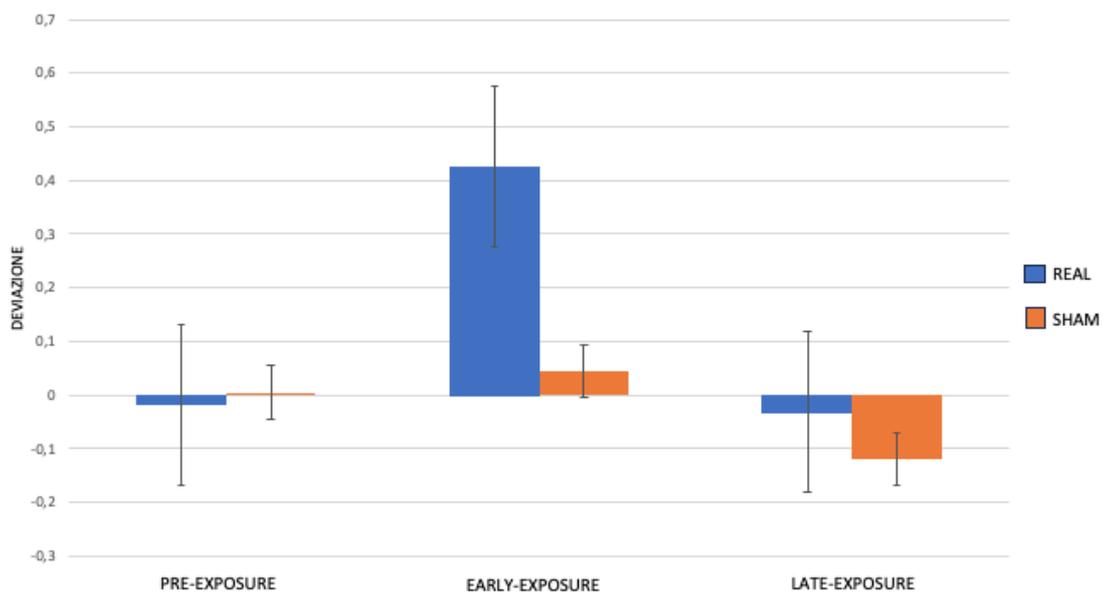


Figura 15: Grafico a barre che delinea le deviazioni medie dal centro del bersaglio. Asse X: Tempo. Asse Y: media delle deviazioni in cm.

Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)-words (Girtler et al., 2015)

Considerando il FCSRT, non sono stati riscontrati effetti statisticamente significativi nella variabile RIL per nessuno dei tre fattori [(Tempo: $F(1-10) = 1.77$; $p=0.213$; $\eta^2=0.013$); (Condizione: $F(1-10)=0.0667$; $p=0.801$; $\eta^2=0.006$); (Tempo*Condizione: $F(1-10)=0.004$; $p=0.948$; $\eta^2=0.000$)].

Descrittive								Shapiro-Wilk	
	Condition	N	Mancanti	Media	SD	Minimo	Massimo	W	p
FCSRT-RIL pre	real	6	0	11.9	6.07	3.39	20.4	0.932	0.592
	sham	6	0	12.6	3.35	8.52	18.3	0.950	0.741
FCSRT-RIL post	real	6	0	12.9	6.60	3.39	19.5	0.911	0.446
	sham	6	0	13.7	3.62	8.73	18.4	0.974	0.917

Tabella 8: Analisi statistiche descrittive suddivise per condizione e tempo: RIL.

Per quanto riguarda la variabile RLD sono stati riscontrati effetti statisticamente significativi per il fattore Tempo (Figura 16) [$F(1-10)=36.1$; $p_{\text{bonf}}<.001$; $\eta^2=0.085$] e per l'interazione Tempo*Condizione [$F(1-10)=12.2$; $p=0.006$; $\eta^2=0.029$]. Al contrario, non sono stati riscontrati effetti significativi per il fattore Condizione [$F(1-10)=0.678$; $p=0.429$; $\eta^2=0.055$].

Descrittive								Shapiro-Wilk	
	Condition	N	Mancanti	Media	SD	Minimo	Massimo	W	p
FCSRT-RLD pre	real	6	0	3.56	3.27	0.00	7.89	0.915	0.470
	sham	6	0	3.99	3.39	0.00	8.26	0.894	0.342
FCSRT-RLD post	real	6	0	4.38	3.65	0.00	9.55	0.941	0.668
	sham	6	0	7.10	3.11	3.65	11.26	0.930	0.583

Tabella 9: Analisi statistiche descrittive suddivise per condizione e tempo: RLD.

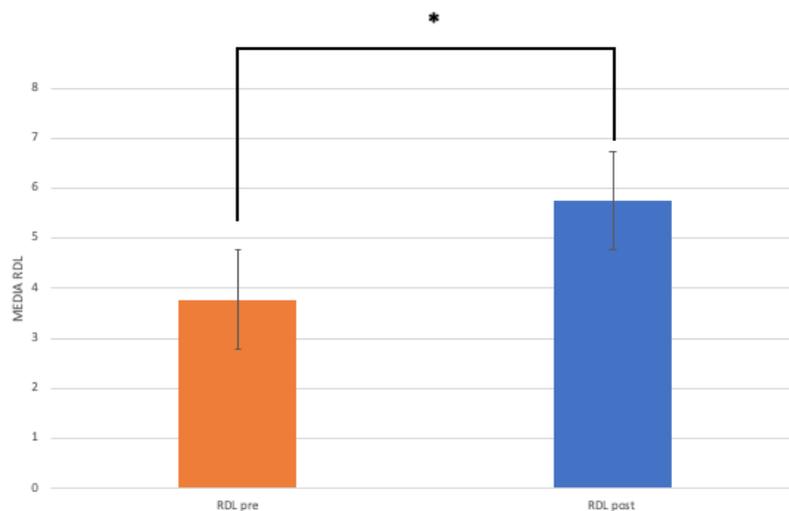


Figura 16: Istogramma che rappresenta l'effetto principale Tempo della variabile Richiamo Libero Differito. Asse X: Tempo (Pre e Post); asse Y: media degli item richiamati da tutti i pazienti, indipendentemente dalla condizione. Barre di errore (errore standard): 95% CI.

Il confronto Post Hoc ha evidenziato un valore significativo ($p_{\text{bonf}} < .001$) associato al confronto tra le prestazioni Sham-pre e Sham-post (Tabella 10), che spiega dunque la significatività dell'Interazione Tempo*Condizione, e che indica che il gruppo Sham ha rievocato un numero maggiore di item dopo il trattamento rispetto al gruppo Real.

Confronti Post Hoc - Time * Condition										
Confronto				Differenza Media	SE	gdl	t	Ptukey	Pbonferroni	
Time	Condition	Time	Condition							
pre	real	- pre	sham	-0.432	1.923	10.0	-0.224	0.996	1.000	
		- post	real	-0.825	0.463	10.0	-1.782	0.336	0.631	
	- post	sham	-3.542	1.940	10.0	-1.826	0.317	0.587		
post	sham	- post	real	-0.393	1.940	10.0	-0.203	0.997	1.000	
		- post	sham	-3.110	0.463	10.0	-6.717	<.001	<.001	
	real	- post	sham	-2.717	1.956	10.0	-1.389	0.533	1.000	

Tabella 10: Confronto Post Hoc Tempo*Condizione-RLD

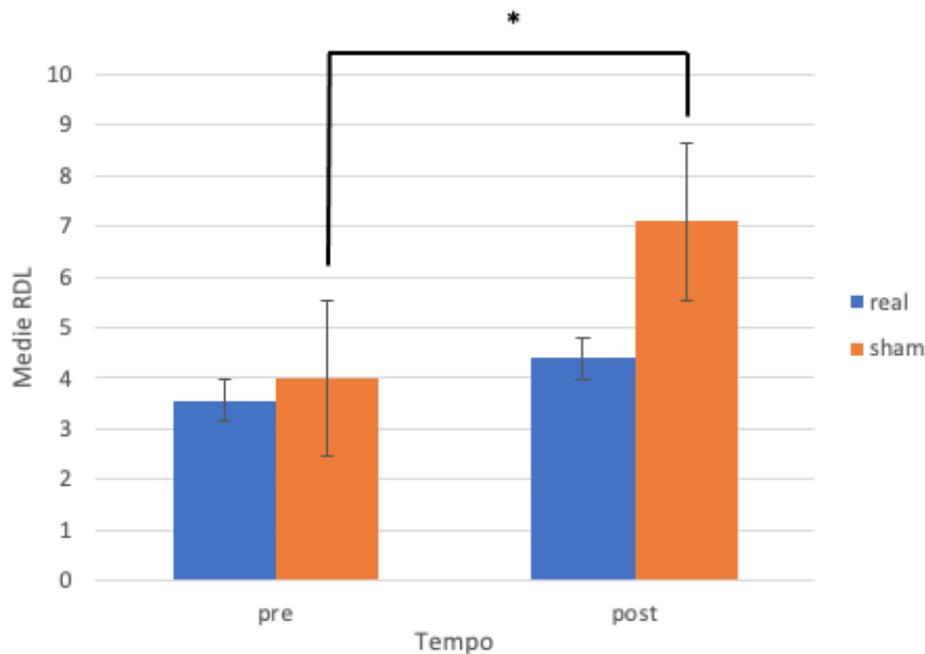


Figura 17: Istogramma che delinea i punteggi medi ottenuti (suddivisi per condizione) della Rievocazione Libera Differita. Asse X: Tempo (Pre e Post); asse Y: media degli item richiamati. Barre di errore (errore standard): 95% CI.

Questi risultati possono essere visualizzati meglio nel grafico descrittivo delle medie marginali stimate (Figura 18).

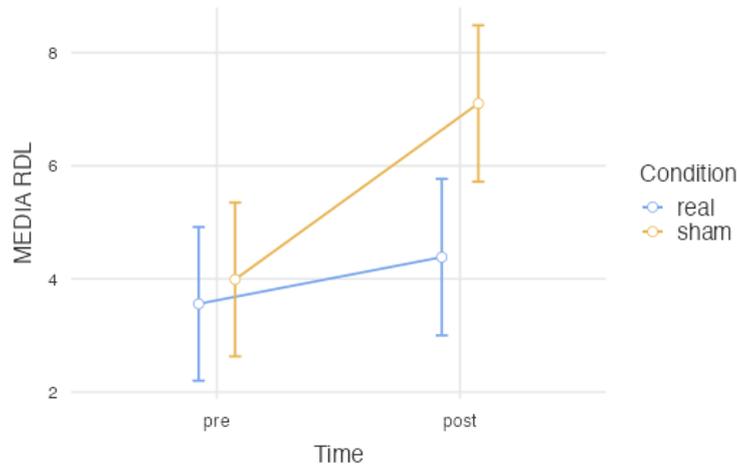


Figura 18: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate-Tempo*Condizione. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: medie degli item richiamati. Barre degli errori (errore standard): 95% CI.

È stato riscontrato un effetto principale significativo nella variabile Intrusioni per il fattore Tempo [$F(1-10)=7.353$; $p_{\text{bonf}}=0.022$; $\eta^2=0.348$]. Al contrario, non sono stati riscontrati effetti statisticamente significativi per il fattore Condizione [$F(1-10)=0.217$; $p=0.651$; $\eta^2=0.003$] né per l'interazione Tempo*Condizione [$F(1-10)=0.294$; $p=0.599$; $\eta^2=0.014$].

Descrittive						Shapiro-Wilk	
	Condition	Media	SD	Minimo	Massimo	W	p
Intrusions pre	real	0.67	0.82	0	2	0.82	0.091
	sham	0.50	0.84	0	2	0.70	0.006
Intrusions post	real	2.00	1.79	0	5	0.93	0.607
	sham	2.50	1.22	1	4	0.83	0.101

Tabella 11: Analisi statistiche descrittive suddivise per condizione e tempo: Intrusioni.

Il grafico (Figura 19) consentono di osservare l'andamento dell'effetto principale Tempo, mostrando un aumento del numero di intrusioni in entrambi i gruppi dopo il trattamento.

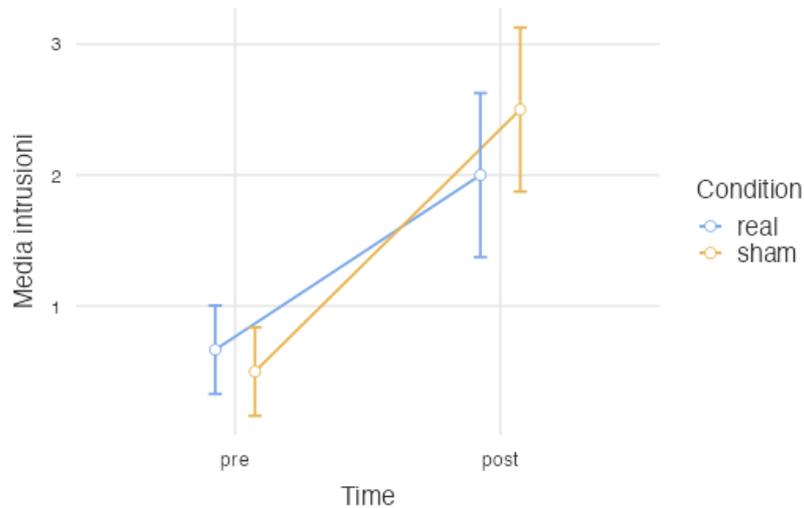


Figura 19: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate-Condizione*Tempo. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: medie delle intrusioni. Barre degli errori (errore standard): 95% CI.

Infine, è stato riscontrato un effetto principale significativo nella variabile Riconoscimento per il fattore Tempo [$F(1-10)=5.814$; $p_{\text{bonf}}=0.037$; $\eta^2=0.056$]. Al contrario, non sono stati riscontrati effetti statisticamente significativi per il fattore Condizione [$F(1-10)=0.451$; $p=0.517$; $\eta^2=0.036$] né per l'interazione Tempo*Condizione [$F(1-10)=0.930$; $p=0.358$; $\eta^2=0.009$]. Tale risultato indica un miglioramento in entrambi i gruppi nella fase di Riconoscimento (Figura 20).

Descrittive						Shapiro-Wilk	
	Condition	Media	SD	Minimo	Massimo	W	p
FCSRT-RIC pre	real	13.67	2.58	10	16	0.86	0.184
	sham	14.67	1.21	13	16	0.91	0.415
FCSRT-RIC post	real	14.83	2.04	11	16	0.68	0.004
	sham	15.17	0.98	14	16	0.78	0.035

Tabella 12: Analisi statistiche descrittive suddivise per condizione e tempo: Riconoscimento.

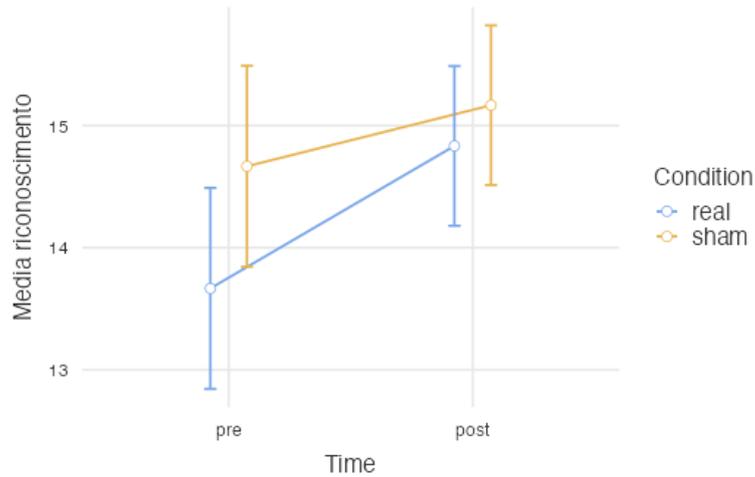


Figura 20: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate-Tempo*Condizione. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: medie degli item riconosciuti. Barre degli errori (errore standard): 95% CI.

Attention Network Test (ANT) [Fan & Posner, 2004]

Per quanto riguarda l'ANT, è stato riscontrato un effetto principale significativo nella variabile RT per il fattore Tempo [$F(1-10)=13.78$; $p_{\text{bonf}}=.004$; $\eta^2=0.352$]. Al contrario, non sono stati riscontrati effetti significativi per il fattore Condizione [$F(1-10)=0.365$; $p=0.559$; $\eta^2=0.013$] né per l'interazione Tempo*Condizione [$F(1-10)=1.24$; $p=0.291$; $\eta^2=0.032$] (Figura 21).

Descrittive	Condition	Media	SD	Minimo	Massimo	Shapiro-Wilk	
						W	p
ANT RT pre tot	real	916.67	94.78	792.95	1069.43	0.97	0.880
	sham	1004.59	207.71	763.23	1229.66	0.83	0.107
ANT RT post tot	real	791.25	79.86	717.13	896.73	0.82	0.085
	sham	771.50	87.75	675.29	911.76	0.93	0.549

Tabella 13: Analisi statistiche descrittive suddivise per condizione e tempo: RT.

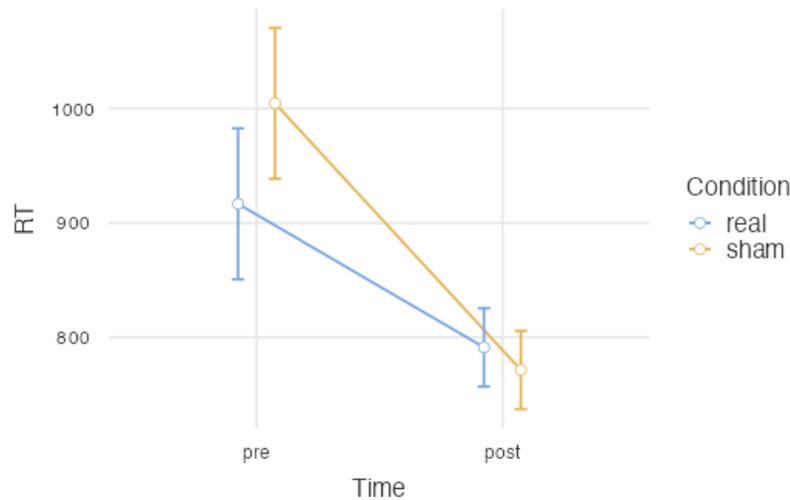


Figura 21: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate-Tempo*Condizione. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: medie dei tempi di risposta in ms. Barre degli errori (errore standard): 95% CI.

Considerando la variabile Orientamento corretto (*Real pre*: $M = -13.2$, $SD = 34.1$; *Sham pre*: $M = 30.1$, $SD = 20.7$; *Real post*: $M = -11.9$, $SD = 35.3$; *Sham post*: $M = 13.9$, $SD = 28.1$), è stato riscontrato un effetto principale significativo per il fattore Condizione [$F(1-10) = 7.22$; $p_{\text{bonf}} = .023$; $\eta^2 = 0.275$]. Al contrario, non sono stati riscontrati effetti significativi per il fattore Tempo [$F(1-10) = 0.408$; $p = 0.537$; $\eta^2 = 0.013$] né per l'interazione Tempo* Condizione [$F(1-10) = 0.566$; $p = 0.469$; $\eta^2 = 0.018$].

Descrittive	Condition	Media	SD	Minimo	Massimo	Shapiro-Wilk	
						W	p
ANT orientamento pre corr	real	-13.24	34.07	-77.49	11.69	0.79	0.052
	sham	30.13	20.68	-10.02	47.53	0.78	0.038
ANT orientamento post corr	real	-11.91	35.29	-38.56	55.77	0.79	0.045
	sham	13.88	28.12	-19.03	60.07	0.96	0.851

Tabella 14: Analisi statistiche descrittive suddivise per condizione e tempo: Orientamento corretto.

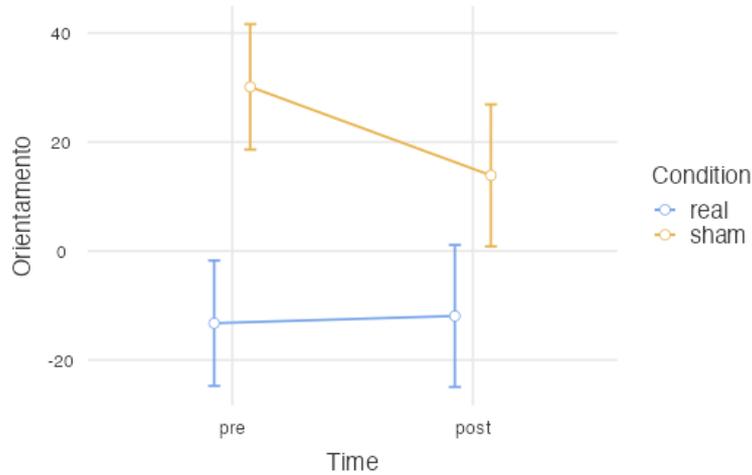


Figura 22: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate-Tempo*Condizioni. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: medie dei punteggi per la variabile Orientamento corretto. Barre degli errori (errore standard): 95% CI.

Test t a campioni indipendenti				
		Statistiche	gdl	p
ANT orientamento pre corr	t di Student	-2.67	10.0	0.024
ANT orientamento post corr	t di Student	-1.40	10.0	0.192

Tabella 15: T-test a campioni indipendenti per verificare l'omogeneità nella distribuzione dei dati al basale. Orientamento.

Per la variabile Errori totali è stato riscontrato un effetto significativo per il fattore Tempo [$F(1-10)=5.132$; $p_{\text{bonf}}=.047$; $\eta^2=0.081$]. Al contrario, non sono stati riscontrati effetti significativi per il fattore Condizione [$F(1-10)=0.062$; $p=0.808$; $\eta^2=0.003$] né per l'interazione Tempo* Condizione [$F(1-10)=0.345$; $p=0.570$; $\eta^2=0.012$].

Descrittive							
	Condition	Media	SD	Minimo	Massimo	Shapiro-Wilk	
						W	p
ANT errori pre	real	31.33	36.44	5	100	0.78	0.036
	sham	40.83	41.78	4	100	0.85	0.144
ANT errori post	real	13.00	9.61	1	26	0.96	0.793
	sham	9.67	9.85	1	29	0.75	0.022

Tabella 16: Analisi statistiche descrittive suddivise per condizione e tempo: Errori Totali.

Come si può notare dal grafico descrittivo (Figura 23), è stata riscontrata una sostanziale diminuzione del numero di errori tra il Pre e il Post per entrambi i gruppi.

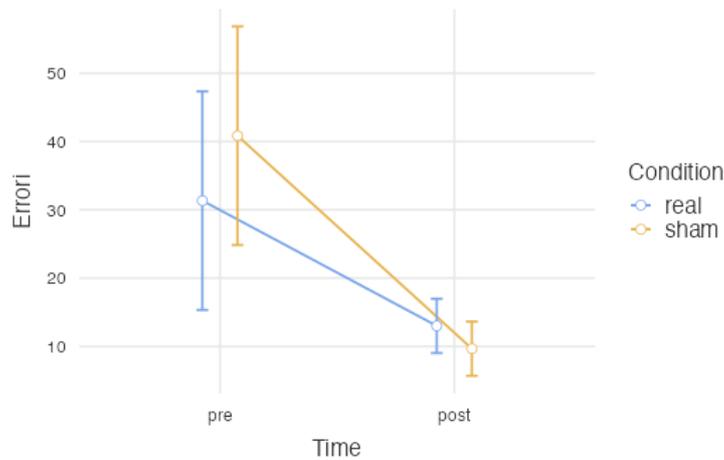


Figura 23: Grafico descrittivo delle medie marginali stimate-Tempo*Condizioni. Asse X: Tempo (Pre-Post). Asse Y: medie del numero di errori. Barre degli errori (errore standard): 95% CI.

Infine, nessun effetto significativo è stato trovato per le variabili Allerta corretta [(Tempo: $F(1, 10)=1.639$; $p=0.229$; $\eta^2=0.048$); (Condizione: $F(1, 10)=0.382$; $p=0.550$; $\eta^2=0.023$); (Tempo*Condizione: $F(1, 10)=0.916$; $p=0.361$; $\eta^2=0.027$)] e Controllo Esecutivo corretto [(Tempo: $F(1, 10)=0.700$; $p=0.422$; $\eta^2=0.025$); (Condizione: $F(1, 10)=1.61$; $p=0.234$; $\eta^2=0.082$); (Tempo*Condizione: $F(1, 10)=0.887$; $p=0.369$; $\eta^2=0.031$)].

Descrittive	Condition	Media	SD	Minimo	Massimo	Shapiro-Wilk	
						W	p
ANT allerta pre corr	real	42.22	40.87	-19.17	89.25	0.96	0.844
	sham	41.41	48.39	-28.50	84.75	0.86	0.189
ANT alerting post tot	real	28.11	50.26	-20.89	102.22	0.88	0.279
	sham	71.50	36.97	34.67	138.01	0.89	0.302
ANT controllo esecutivo pre corr	real	231.70	317.87	19.01	871.59	0.66	0.002
	sham	84.35	40.88	26.97	135.71	0.96	0.822
ANT controllo esecutivo post corr	real	125.63	43.98	58.50	189.16	0.98	0.972
	sham	90.63	13.27	71.71	106.93	0.93	0.576

Tabella 17: Analisi statistiche descrittive suddivise per condizione e tempo. Allerta corretta e Controllo esecutivo corretto.

Figura complessa di Taylor (Modified Taylor Complex Figure, MTCF) (Casarotti et al., 2014)

Non sono stati riscontrati effetti significativi, per nessuno dei tre fattori, sia nella copia [(Tempo: $F(1-10)=2.811$; $p=0.125$; $\eta^2=0.083$); (Condizione: $F(1-10)=2.53$; $p=0.143$; $\eta^2=0.123$); (Tempo*Condizione: $F(1-10)=0.503$; $p=0.494$; $\eta^2=0.015$)], sia nella rievocazione [(Tempo: $F(1-10)=1.34$; $p=0.273$; $\eta^2=0.051$); (Condizione: $F(1-10)=0.584$; $p=0.462$; $\eta^2=0.032$); (Tempo*Condizione: $F(1-10)=6.61e-33$; $p=1.000$; $\eta^2=0.000$)].

Descrittive				
	Condition	N	Media	SD
Taylor copia pre	real	6	34.39	2.89
	sham	6	30.80	6.36
Taylor copia post	real	6	35.65	1.25
	sham	6	33.91	1.91
Taylor rievocazione pre	real	6	6.92	4.17
	sham	6	8.17	4.99
Taylor rievocazione post	real	6	8.50	3.18
	sham	6	9.75	1.47

Tabella 18: Analisi statistiche descrittive suddivise per condizione e tempo. Copia e Rievocazione.

Tesi di Denominazione Visiva (Visual naming test) (Sartori & Job, 1988)

Non sono stati riscontrati effetti significativi, per nessuno dei tre fattori, nella variabile Denominazione [(Tempo: $F(1-10)=0.182$; $p=0.679$; $\eta^2=0.004$); (Condizione: $F(1-10)=0.603$; $p=0.455$; $\eta^2=0.043$); (Tempo*Condizione: $F(1-10)=0.264$; $p=0.619$; $\eta^2=0.006$)].

Descrittive				
	Condition	N	Media	SD
Denominazione pre	real	6	3.54	3.23
	sham	6	5.80	6.44
Denominazione post	real	6	3.64	4.09
	sham	6	4.67	1.59

Tabella 19: Analisi statistiche descrittive suddivise per condizione e tempo. Test di denominazione visiva (z scores).

Questionari (Bianchetti et al., s.d.; Isella et al., 2002; Smith et al., 2000)

Non è stato riscontrato nessun effetto significativo sia nella *Geriatric Depression Scale* [(Tempo: $F(1-10)=0.1134$; $p=0.743$; $\eta^2=0.003$); (Condizione: $F(1-10)=0.558$; $p=0.472$; $\eta^2=0.039$); (Tempo*Condizione: $F(1-10)=0.0126$; $p=0.913$; $\eta^2=0.000$)], sia nel *Quality of Life in AD* [(Tempo: $F(1-10)=0.317$; $p=0.586$; $\eta^2=0.003$); (Condizione: $F(1-10)=8.03e-4$; $p=0.978$; $\eta^2=0.000$); (Tempo*Condizione: $F(1-10)=0.006$; $p=0.937$; $\eta^2=0.000$)].

Descrittive				
	Condition	N	Media	SD
GDS pre	real	6	2.50	2.51
	sham	6	3.33	2.16
GDS post	real	6	2.67	2.34
	sham	6	3.67	2.88
QoL-AD pre	real	6	35.67	6.92
	sham	6	35.67	4.32
QoL-AD post	real	6	35.17	4.36
	sham	6	35.00	5.59

Tabella 20: Analisi statistiche descrittive suddivise per condizione e tempo. GDS e QoL-AD.

Non sono stati riscontrati effetti per il *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* nella Memoria Prospettica [(Tempo: $F(1-10)=3.39$; $p=0.096$; $\eta^2=0.100$); (Condizione: $F(1-10)=0.363$; $p=0.560$; $\eta^2=0.018$); (Tempo*Condizione: $F(1-10)=3.09$; $p=0.109$; $\eta^2=0.092$)], nella Memoria Retrospettiva [(Tempo: $F(1-10)=0.741$; $p=0.410$; $\eta^2=0.031$); (Condizione: $F(1-10)=0.0049$; $p=0.946$; $\eta^2=0.000$); (Tempo*Condizione: $F(1-10)=2.963$; $p=0.116$; $\eta^2=0.122$)] e nel Punteggio Totale [(Tempo: $F(1-10)=1.84$; $p=0.204$; $\eta^2=0.065$); (Condizione: $F(1-10)=0.130$; $p=0.725$; $\eta^2=0.006$); (Tempo*Condizione: $F(1-10)=3.21$; $p=0.104$; $\eta^2=0.113$)].

Descrittive				
	Condition	N	Media	SD
PMRQ prospective pre	real	6	24.0	9.17
	sham	6	18.8	4.54
PMRQ prospective post	real	6	16.7	2.50
	sham	6	18.7	4.68
PMRQ retrospective pre	real	6	22.3	7.74
	sham	6	18.2	5.56
PMRQ retrospective post	real	6	16.3	3.08
	sham	6	20.2	5.71
PMRQ total pre	real	6	46.3	16.61
	sham	6	37.0	9.72
PMRQ total post	real	6	33.0	4.69
	sham	6	38.8	10.23

Tabella 21: Analisi descrittive, suddivise per tempo e condizione, della memoria Prospettica, della memoria Retrospektiva e il Punteggio totale.

DISCUSSIONE

L'obiettivo primario di questa tesi sperimentale era di verificare se il protocollo *Mind Lenses* (Adattamento Prismatico associato ai *Serious Games*) potesse esercitare una modulazione positiva sulle funzioni cognitive, in termini sia comportamentali che neurofunzionali.

A tal fine, in primo luogo, è stato necessario verificare la presenza, nei pazienti del gruppo sperimentale (gruppo *Real*: gruppo di pazienti sottoposti ad adattamento prismatico), dell'effetto delle lenti prismatiche.

La premessa teorica della procedura di adattamento prismatico afferma che, quando gli individui sono esposti a un costante cambiamento nell'interazione con il loro ambiente e i meccanismi che regolano il movimento sono alterati, sviluppano progressivamente modificazioni compensatorie nella capacità di coordinazione visuo-motoria.

Per essere certi che la compensazione e l'adattamento previsti si fossero verificati, sono state confrontate le medie delle deviazioni dei puntamenti alla *baseline* (*pre-exposure*), all'inizio dell'esposizione (*early-exposure*) e alla fine dell'esposizione ai prismi (*late-exposure*).

I risultati hanno evidenziato, come atteso, una differenza statisticamente significativa tra le medie delle deviazioni all'inizio (*early-exposure*) e alla fine (*late-exposure*) dell'esposizione ai prismi nel gruppo sperimentale (*Real*): infatti i pazienti esposti ai prismi hanno mostrato deviazioni verso destra nei puntamenti immediatamente successivi all'utilizzo delle lenti. Come previsto dal paradigma sperimentale classico (Panico et al., 2020; Prablanc et al., 2020), con il proseguire dell'esecuzione dei puntamenti, l'errore di deviazione verso destra è stato progressivamente compensato, riducendosi ai livelli precedenti l'esposizione. Al contrario, non sono state rilevate differenze significative tra le fasi di pre-esposizione (*pre-exposure*) e fine esposizione (*late-exposure*) in entrambi i gruppi. Non avendo il gruppo *Sham* eseguito il trattamento con le lenti prismatiche, è plausibile supporre che i risultati ottenuti non dipendano dall'esposizione alle lenti bensì da effetti casuali.

Una volta verificato l'adattamento alle lenti prismatiche, sono state effettuate le analisi dei test neuropsicologici per determinare l'influenza del protocollo riabilitativo sulle prestazioni cognitive dei pazienti.

Prendendo in considerazione il FCSRT sono stati riscontrati effetti significativi per il fattore Tempo e per l'interazione Tempo*Condizione nel Richiamo Libero differito (RLD). Il test post hoc ha evidenziato un beneficio maggiore del trattamento nel gruppo *Sham* rispetto al gruppo *Real*.

Rispetto alle Intrusioni è stato riscontrato un effetto principale significativo per il fattore Tempo, che indica un aumento del numero di intrusioni in entrambi i gruppi dopo il trattamento. Solo pochi studi hanno analizzato gli errori di intrusione nei pazienti con aMCI. Nello studio di Libon e colleghi del 2011, i pazienti con aMCI hanno commesso un maggior numero di intrusioni post-trattamento rispetto ai gruppi na-MCI a singolo dominio e multidominio. Inoltre, i pazienti con aMCI hanno mostrato un pattern di compromissione simile a quello associato all'AD. L'aumento delle intrusioni indica un peggioramento nella capacità di inibire ricordi irrilevanti o errati, che può essere legato a deficit nei processi di controllo esecutivo e attenzione (Libon et al., 2011). Un'ulteriore ricerca risulta necessaria per comprenderne al meglio le cause. Anche rispetto alla variabile Riconoscimento è stato riscontrato un effetto principale significativo per il fattore Tempo, che indica un miglioramento di entrambi i gruppi nel numero di stimoli riconosciuti. Nessun risultato statisticamente significativo è stato invece riscontrato per il Richiamo libero immediato (RIL). Pertanto, il protocollo di stimolazione ha comportato un miglioramento significativo nella memoria episodica a lungo termine e nelle capacità di riconoscimento dei partecipanti, ma non sulla memoria episodica a breve termine. I risultati ottenuti sono in linea con studi precedenti che hanno descritto l'utilità dei programmi di training cognitivi computerizzati nei soggetti con MCI (Belleville et al., 2006; Herrera et al., 2012). Come emerge dalla letteratura, il miglioramento nella performance potrebbe dipendere sia dall'apprendimento di una serie di strategie di memoria, tra cui l'elaborazione semantica, l'associazione parola-immagine e la categorizzazione, sia dall'effetto dello *spaced retrieval training* (SRT) (Djabelkhir et al., 2017). La SRT è una metodologia utilizzata per acquisire e mantenere le informazioni target attraverso richiami effettuati a intervalli progressivamente più estesi, che sembra avere degli effetti promettenti nel migliorare la memoria in pazienti con deficit cognitivi (Lee et al., 2009).

Per quanto riguarda l'ANT, è stato riscontrato un effetto principale significativo sui tempi di reazione per il fattore Tempo, il che significa che entrambi i gruppi hanno ridotto significativamente i loro tempi di reazione dopo l'intervento di stimolazione cognitiva.

Per la variabile Errori totali, è stato riscontrato un effetto significativo per il fattore Tempo, con una sostanziale diminuzione del numero di errori tra il Pre e il Post-trattamento per entrambi i gruppi. Anche questi risultati confermano le osservazioni di studi precedenti. Il training focalizzato sull'attenzione visiva risulta efficace nel migliorare l'elaborazione delle informazioni, poiché i partecipanti, con l'allenamento, mostrano un miglioramento nella capacità di concentrare l'attenzione sugli stimoli visivi e di distinguere i loro dettagli (Herrera et al., 2012). Questo si riflette nella riduzione dei tempi di reazione e nell'aumento del numero di risposte corrette.

Per quanto riguarda la variabile Orientamento, è emerso un effetto principale significativo per il fattore Condizione.

Infine, nessun effetto significativo è stato riscontrato per le variabili Allerta corretta e Controllo Esecutivo corretto.

Pertanto, le prestazioni di entrambi i gruppi sono rimaste stabili dopo la stimolazione se si considera la capacità di aumentare la vigilanza e la prontezza di risposta (Allerta), il monitoraggio e la risoluzione dei conflitti tra diverse elaborazioni mentali (Controllo Esecutivo). Tuttavia, l'intervento sembra migliorare la loro reattività, la concentrazione e la *performance* complessiva, come misurato dalle variabili RT ed errori totali.

Per quanto riguarda il test di memoria visuo-spaziale, Figura complessa di Taylor, non sono stati riscontrati effetti significativi, per nessuno dei tre fattori (Tempo, Condizione, Tempo*Condizione), sia nella copia, sia nella rievocazione. Dunque, il programma di stimolazione non ha avuto effetti sulle abilità visuo-spaziali e sulla memoria visiva dei pazienti.

Non sono stati riscontrati effetti significativi neppure per il Test di Denominazione Visiva, il che significa che le abilità linguistiche di entrambi i gruppi sono rimaste sostanzialmente invariate dal Pre al Post intervento. Tuttavia, il campione analizzato presentava punteggi già elevati anche prima dell'inizio del trattamento. Questo può indicare che i partecipanti possedevano già competenze linguistiche ben sviluppate e questo potrebbe aver limitato il potenziale di miglioramento durante l'intervento.

Negli obiettivi secondari dello studio, rientrava la valutazione degli effetti del percorso riabilitativo sulla percezione soggettiva dei processi mnemonici, sul miglioramento del tono dell'umore e della qualità di vita. Per questa ragione, oltre alle funzioni cognitive della memoria, dell'attenzione e del linguaggio, sono state effettuate analisi statistiche anche su questionari, volti a indagare gli stati affettivi dei pazienti e la percezione soggettiva dei processi di memoria. Tuttavia, non sono stati riscontrati effetti significativi per la *Geriatric Depression Scale*, la *Quality of Life in AD* e il *Prospective e Retrospective Memory Questionnaire*. Questi risultati suggeriscono che il percorso riabilitativo non ha avuto un impatto significativo sul benessere emotivo e sulla qualità di vita dei pazienti, né sulla loro percezione dei propri processi mnemonici. Tale esito potrebbe essere dovuto al fatto che il trattamento si è concentrato maggiormente sugli aspetti cognitivi specifici, come memoria, attenzione e linguaggio, piuttosto che su quelli emotivi e psicologici che influenzano il benessere generale.

Per riassumere tutti i risultati, in tutti i pazienti con MCI è stato osservato un miglioramento post-intervento della memoria episodica a lungo termine, in particolare nel gruppo *Sham*, del riconoscimento, della concentrazione generale, della reattività e della *performance* attentive. Gli effetti dei fattori Tempo e Tempo*Gruppo sono risultati statisticamente significativi per la memoria episodica a lungo termine. L'effetto Tempo è risultato statisticamente significativo per le abilità di riconoscimento, la concentrazione generale, la reattività e la *performance* attentive. Tuttavia, è stato riscontrato un effetto Tempo statisticamente significativo anche per la variabile Intrusioni. Tale variabile indica il numero di parole non pertinenti, cioè parole non presenti nella lista somministrata, pronunciate dai pazienti durante la fase di Rievocazione Libera Differita. Dalle analisi effettuate è emerso un peggioramento delle prestazioni tra il Pre e il Post-trattamento, che suggerisce un aumento del numero di intrusioni in entrambi i gruppi.

Gli effetti limitati nel fattore Tempo e la mancanza di risultati significativi nei confronti tra gruppi potrebbero essere attribuibili alle piccole dimensioni del campione reclutato.

Tuttavia, è possibile affermare che il programma di riabilitazione *Mind Lenses* ha portato ad alcuni miglioramenti cognitivi (memoria e attenzione) in tutti i pazienti. Come qualsiasi intervento comportamentale strutturato, il protocollo *Mind Lenses* mira sia a potenziare e a compensare i deficit cognitivi dei pazienti (attraverso meccanismi

neuroplastici), sia a promuovere abilità e strategie individuali per controbilanciare tali deficit (Huckans et al., 2013) . Per raggiungere questi obiettivi, il contributo tecnologico si è rivelato fondamentale. In accordo con la letteratura analizzata nei capitoli precedenti, l'impiego di *Serious Games*, che mirano a stimolare simultaneamente diverse funzioni cognitive, dovrebbe portare a miglioramenti cognitivi globali e di conseguenza a un miglioramento dell'umore e della qualità della vita (Park & Park, 2018).

In effetti, i benefici riscontrati in entrambi i gruppi suggeriscono l'efficacia della stimolazione cognitiva computerizzata, mentre l'uso delle lenti prismatiche non ha comportato differenze significative.

È importante, però, tenere presente che questa tesi discute i risultati di uno studio in corso. Dunque, per valutare al meglio l'effetto del paradigma di adattamento prismatico sulle funzioni cognitive nel gruppo *Real* rispetto alla condizione *Sham*, è necessario attendere che l'intero gruppo di 40 pazienti venga sottoposto al programma.

Inoltre, per valutare l'efficacia e la durata del protocollo *Mind Lenses* potrebbe essere utile monitorare i pazienti per periodi prolungati, dopo l'intervento. Questo permetterebbe di stabilire se i miglioramenti cognitivi osservati nel breve termine si mantengono o si attenuano nel tempo.

In un'ottica futura, personalizzare il protocollo in base alle caratteristiche individuali potrebbe aumentare l'efficacia del trattamento. Un esempio potrebbe essere differenziare il protocollo in base al livello di compromissione cognitiva: pazienti con MCI più grave potrebbero beneficiare di sessioni più frequenti o intensive, mentre quelli con MCI più lieve potrebbero trarre vantaggio da interventi meno intensivi ma più variati.

CONCLUSIONI

Il *Mild Cognitive Impairment* (MCI) rappresenta una fase intermedia tra l'invecchiamento sano e la demenza conclamata. Questa condizione è caratterizzata da un declino cognitivo lieve che, pur non compromettendo significativamente le attività quotidiane, aumenta il rischio di sviluppare una demenza in futuro, rispetto alla popolazione sana.

Probabilmente a causa dell'eterogeneità clinica ed eziologica di questa condizione, ad oggi non esiste un trattamento specifico.

Pertanto, la ricerca di interventi efficaci per il trattamento dell'MCI è di fondamentale importanza per contrastare la progressione della malattia e migliorare la qualità della vita dei pazienti.

In questo studio, è stato valutato l'effetto del protocollo *Mind Lenses*, un intervento riabilitativo innovativo che combina l'adattamento prismatico e i *Serious Games*, su pazienti con MCI. L'adattamento prismatico sfrutta l'alterazione della percezione visiva, indotta da lenti prismatiche, per stimolare la plasticità cerebrale e promuovere il miglioramento cognitivo. I *Serious Games*, invece, sono videogiochi progettati con scopi terapeutici, che offrono un'esperienza coinvolgente e motivante per il paziente.

I risultati dello studio hanno mostrato un miglioramento nelle funzioni cognitive in entrambi i gruppi, effetti attribuibili alla stimolazione cognitiva computerizzata piuttosto che all'uso delle lenti prismatiche.

Alla luce di questo, lo studio fornisce un contributo importante alla ricerca sulla riabilitazione cognitiva in pazienti con MCI.

In attesa dei risultati di ulteriori studi su campioni più ampi, è necessario che la ricerca futura valuti con attenzione l'efficacia e l'applicabilità di tecniche basate su approcci multidominio associate ad una tecnologia avanzata. L'obiettivo è quello di superare le attuali limitazioni, migliorare le funzioni cognitive dei pazienti con MCI e, di conseguenza, la loro qualità di vita.

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Università degli Studi di Pavia

Scheda raccolta dati

Case Report Form

Pazienti

Studio di risonanza magnetica resting-state (rsfMRI) degli effetti del programma di riabilitazione "MindLenses" in pazienti con Mild Cognitive Impairment amnesico singolo e multidominio

ID SOGGETTO.....

N° SOGGETTO.....

Visita 1 (T0)

Aggiunta di un soggetto

Per tutti i soggetti sottoposti a screening per l'arruolamento, è necessario archiviare nel fascicolo presso il centro di studio un modulo di consenso informato debitamente compilato.

1. ID del soggetto.....
2. Numero del soggetto.....

Dati demografici

Scolarità [titolo di studio/n° di anni]

Professione

Etnia (spuntare tutte le voci pertinenti)

1. Nativa americana
2. Orientale
3. Afro-americana
4. Caucasica
5. Ispanica

Stato di arruolamento

1. Si prega di indicare lo stato del soggetto

Arruolato	<input type="checkbox"/>
Non arruolato	<input type="checkbox"/>

2. Se arruolato, specificare la data di arruolamento/...../.....(gg/mm/aaaa)

Eleggibilità per l'inclusione

Consenso Informato

1. Data della firma del consenso informato/...../..... (gg/mm/aaaa)

Criteri di inclusione

2. Tutti i criteri di inclusione, come specificato dal protocollo, sono stati soddisfatti dal soggetto?

Sì No

In caso negativo, spuntare i criteri insoddisfatti nell'elenco fornito (spuntare tutte le voci pertinenti)

1. Firma del consenso informato e sottoscrizione a collaborare a tutte le procedure dello studio;
2. Età compresa tra 18 e 85 anni;
3. Pazienti di sesso maschile e femminile, con diagnosi di aMCI (come da criteri diagnostici di Petersen et al., 2004);
4. Nazionalità italiana;
5. Assenza di diagnosi psichiatrica;
6. Assenza di patologie dell'umore acute diagnosticate da uno specialista e in cura farmacologica;
7. Assenza di disturbi neurologici (SLA, tumori cerebrali, etc.) che giustifichino la prestazione cognitiva ottenuta ai test;
8. Assenza di disturbi sensoriali primari non corretti o disturbi sensoriali ingravescenti (problemi di vista, udito, etc.);
9. Assenza di abuso di sostanze (alcol, farmaci, etc.)
10. Assenza di controindicazioni all'esame fMRI (ad esempio pacemaker, impianti per udito fissi, presenza di corpi estranei di natura metallica quali corpi intrauterini, schegge o frammenti metallici, protesi metalliche, viti, chiodi, protesi dentarie fisse o mobili, stato di gravidanza, claustrofobia).

Eleggibilità per l'esclusione

Criteri di esclusione

1. Questo soggetto ha soddisfatto uno qualsiasi dei criteri di esclusione, come specificato dal protocollo?

Sì No

In caso affermativo, spuntare i criteri insoddisfatti nell'elenco fornito (spuntare tutte le voci pertinenti)

1. Mancata sottoscrizione del Consenso Informato;
2. Et  superiore a 85 anni;
3. Pazienti senza diagnosi di aMCI (come da criteri diagnostici di Petersen et al., 2004);
4. Nazionalit  straniera;
5. Presenza di diagnosi psichiatrica;
6. Presenza di patologie dell'umore acute diagnosticate da uno specialista e in cura farmacologica;
7. Presenza di disturbi neurologici (SLA, tumori cerebrali, etc.) che giustifichino la prestazione cognitiva ottenuta ai test;
8. Presenza di disturbi sensoriali primari non corretti o disturbi sensoriali ingravescenti (problemi di vista, udito, etc.);
9. Abuso di sostanze (alcol, farmaci, etc.)
10. Presenza di controindicazioni all'esame fMRI (ad esempio pacemaker, impianti per udito fissi, presenza di corpi estranei di natura metallica quali corpi intrauterini, schegge o frammenti metallici, protesi metalliche, viti, chiodi, protesi dentarie fisse o mobili, stato di gravidanza, claustrofobia).

Firma coordinatore dello studio

Data _____



SCHEDA CLINICA

Medico referente

Data valutazione

Medico di base

Recapito Telefonico

N. Tess. Sanitaria

A.S.L.

DATI ANAGRAFICI

Cognome Nome

Data di nascita Luogo di nascita

Età Sesso Scolarità Dominanza

Stato civile Professione

Indirizzo Tel.

Mi ha mai visto prima? SI NO

Vive solo? SI NO

Con chi?

Caregiver

Indirizzo Tel.

Eloquio:

Livello di collaborazione:

Tono dell'umore:

Note:

Barrare se il pz non risponde correttamente

Diagnosi d'invio:

.....

Data diagnosi (mese, anno) Durata di malattia (mesi)

Presenza attuale di:

- disturbo di memoria
- disturbo del linguaggio
- allucinazioni/deliri
- depressione/ansia
- disturbo del comportamento
- incontinenza sfinterica
- segni extrapiramidali
- mioclonie
- mancanza di autonomia primaria
- mancanza di autonomia secondaria
- altro

Patologie concomitanti:

- ipertensione
- diabete mellito
- altre malattie internistiche
- malattie psichiatriche
- altro

Familiarità per (indicare chi):

- demenza
- ictus
- ipertensione
- mal. Autoimmuni Quale
- mal. Neurologiche Quale
- mal. Psichiatriche Quale
- Altro

Fattori di rischio: trauma cranico SI NO

Terapia attuale:

.....

.....

Terapia pregressa:

- estrogeni durata
- antiinfiammatori durata

.....

.....

Valutazione T0 (pre-trattamento)

Data _____

Esaminatore _____

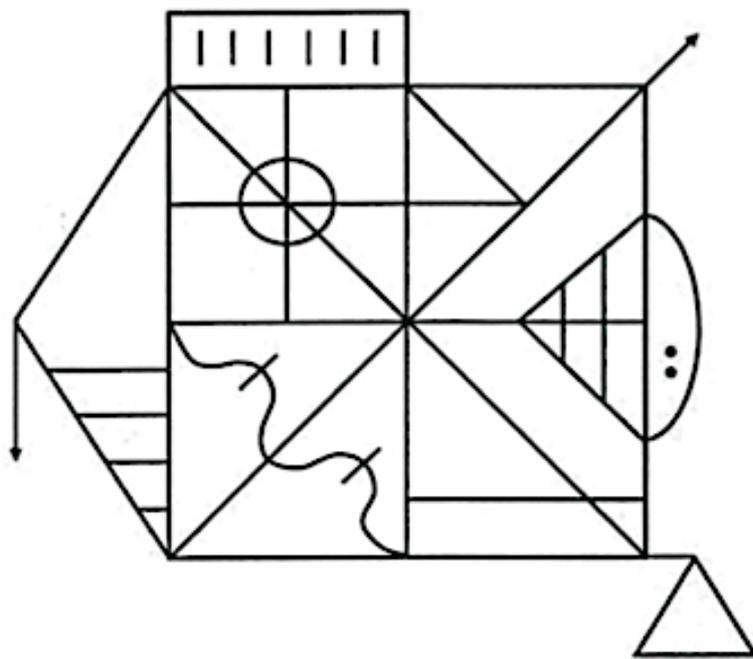
Valutazione neuropsicologica

	<i>Punteggio grezzo</i>	<i>Punteggio corretto</i>	<i>Punteggio equivalente</i>
<u>MMSE</u>	_____	_____	_____
<u>Fluenza fonemica</u>	_____	_____	_____
<u>Fluenza semantica</u>	_____	_____	_____
<u>Denominazione</u>	_____	_____	_____
<u>Breve racconto</u>	_____	_____	_____
<u>Digit span diretto</u>	_____	_____	_____
<u>Digit span inverso</u>	_____	_____	_____
<u>Corsi span diretto</u>	_____	_____	_____
<u>Corsi span inverso</u>	_____	_____	_____
<u>Trail Making Test A</u>	_____	_____	_____
<u>Trail Making Test B</u>	_____	_____	_____
<u>Trail Making Test B-A</u>	_____	_____	_____
<u>Test di Stroop</u>	_____	_____	_____
<u>Symbol Digit Modalities Test</u>	_____	_____	_____
<u>Matrici colorate di Raven</u>	_____	_____	_____
<u>Geriatric Depression Scale (15 Item)</u>	_____	_____	_____
<u>ADL</u>	_____	_____	_____
<u>IADL</u>	_____	_____	_____
<u>QoL - AD</u>	_____	_____	_____
<u>FCSRT - Parole</u>	_____	_____	_____
<u>PMRO</u>	_____	_____	_____

Nome:		Data di Nascita:									
Sesso:		Scolarità:									
Categorie	Item	codifica	Richiamo 1		Richiamo 2		Richiamo 3		RIC	RLD	Rich. Diff
			1°	2°	RLI1	RG1	RLI2	RG2			
pesce	orata										
indumento	sciarpa										
gioco	scacchi										
fiore	narciso										
professione	idraulico										
frutto	amarena										
metallo	rame										
strum.mus.	arpa										
uccello	corvo										
albero	tiglio										
sport	ciclismo										
verdura	sedano										
ballo	tango										
malattia	morillo										
mobile	sgabello										
materia sc.	geografia										
TOTALI											
RL+RG											
Intrusioni											
RLI(1+2+3)=		TRI(1+2+3)=	RLD =	TRD(RLD-RGD)=	IntrRLD=	IEF=					
		374 →	329 →	267 →	188 →						

CONTA ALL'INDIETRO: 374 →

Legenda: RGIM=Rievocazione Guidata Immediata; RGIM 1° = corretta al 1° tentativo; RGIM 2° = corretta al 2° tentativo; RLJ = Rievocazione Libera Immediata; RG=Rievocazione Guidata; RIC=Riconoscimento; RLD=Richiamo Libero Differito; RGD=Richiamo Guidato Differito; RLJ = Totale Rievocazioni Libere Immediata (RLJ1 + RLJ2 + RLJ3); TRI = Totale Rievocazioni Immediata (RLI1+RG1)+(RL2+RG2)+(RL3+RG3); IEF = (TRI - RLJ) / (48 - RLJ)



Denominazione Sartori (stimoli in ordine di presentazione)

Stimolo	Tipo di stimolo	Risposta paziente
1. Letto	A	
2. Coniglio/Lepre	C	
3. Trapano	B	
4. Gorilla/Scimmia	C	
5. Righello	B	
6. Carota	D	
7. Bicicletta	A	
8. Mosca	D	
9. Scarpa	A	
10. Cane	D	
11. Ragno	C	
12. Vite	B	
13. Asino	C	
14. Elicottero	B	
15. Gamba	A	
16. Cipolla	C	
17. Chitarra	B	
18. Ape/Vespa	D	
19. Aeroplano	A	
20. Fragola	D	
21. Sedano	C	
22. Bottone	A	
23. Elefante	D	
24. Sgabello	B	
25. Arancia	D	
26. Ascia/Scure	B	
27. Rinoceronte	C	
28. Tazza	A	
29. Gallina	D	
30. Bullone /Dado	B	
31. Penna	A	
32. Cervo	C	
33. Forbici	B	
34. Frigorifero	B	
35. Pannocchia/ Mais	C	
36. Cavallo	D	
37. Rondine	C	
38. Orologio	A	
39. Autobus/Corriera	B	
40. Orso	D	
41. Cammello/Dromedario	C	
42. Rubinetto	B	
43. Patata	D	
44. Vaso	A	
45. Cucina/ Stufa	A	
46. Insalata/Verza	D	
47. Capra	C	

48. Scodella	B	
49. Tigre	D	
50. Molletta	B	
51. Pistola	A	
52. Anello	A	
53. Peperone	C	
54. Anatra	C	
55. Chiodo	A	
56. Gatto	D	
57. Camicia	A	
58. Giraffa	C	
59. Labbra/Bocca	A	
60. Limone	D	
61. Leone	D	
62. Aquilone	B	
63. Posacenere	B	
64. Scoiattolo	C	

Legenda:

- A: oggetti inanimati alta frequenza
- B: oggetti inanimati bassa frequenza
- C: esseri viventi bassa frequenza
- D: esseri viventi alta sequenza

Attention Network Test - ANT

Errori totali	
Accuratezza media	
RT medi	
Allerta	
Orientamento	
Risoluzione del conflitto (controllo esecutivo)	
Allerta (trials corretti)	
Orientamento (trials corretti)	
Risoluzione del conflitto (controllo esecutivo) (trials corretti)	

N.B.:

Alerting effect = $RT_{no_cue} - RT_{center_cue}$

Orienting effect = $RT_{center_cue} - RT_{spatial_cue}$

Conflict effect = $RT_{incongruent} - RT_{congruent}$

QUALITA' DELLA VITA

QUALITY OF LIFE-AD				
Intervista al paziente				
Esprima un giudizio su come giudica i seguenti aspetti della sua persona e della sua vita attribuendo il seguente punteggio: 1: SCARSO 2: DISCRETO 3: BUONO 4: ECCELLENTE (Se il paziente non riesce a rispondere coerentemente a due domande, il test va sospeso)				
Salute fisica	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE
Vitalità	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE
Umore	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE
Situazione abitativa	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE
Memoria	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE
Situazione familiare	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE
Situazione coniugale	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE
Amici	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE
Se stesso	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE
Capacità di compiere lavori domestici	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE
Capacità di svolgere attività divertenti	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE
Situazione finanziaria	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE
Vita, in generale	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE
Test completato?	SI		1	
	NO		0	
PUNTEGGIO TOTALE	[...../52]			

GERIATRIC DEPRESSION SCALE (15 - ITEMS)

GDS-4: è costituita da quattro item e viene utilizzata con finalità di screening. Uno studio su soggetti dementi di lingua italiana (Isella et al., 2001) ha dimostrato una sensibilità del 93% e una specificità dell'87%. Un punteggio uguale o maggiore di 1 indica la possibilità di depressione. In questi casi è consigliabile somministrare almeno le restanti undici domande della forma a quindici item, in modo da verificare l'effettiva presenza di depressione e la sua intensità.

GDS-15: è costituita da quindici item e consente anche una quantificazione del livello di gravità della depressione. Ha una sensibilità del 79% ed una specificità del 100%. Un punteggio tra 0 e 5 indica l'assenza di depressione clinicamente rilevante, valori tra 6 e 8 livelli di depressione lieve, punteggi tra 9 e 15 una sintomatologia depressiva da moderata a grave.

GDS-4	SI	NO
1. E' fondamentalemente soddisfatto della sua vita?	0	1
2. Ritiene che la sua vita sia vuota ora?	1	0
3. Ha paura che le stia per capitare qualcosa di brutto?	1	0
4. Si sente felice per la maggior parte del tempo?	0	1
P= ___/4 Se $P \geq 1$ sospetta depressione		
GDS-15 (include le precedenti 4 domande; ricordarsi di sommare i punteggi)	SI	NO
5. Ha abbandonato molte delle sue attività e dei suoi interessi?	1	0
6. Si sente spesso annoiato?	1	0
7. E' di buon umore per la maggior parte del tempo?	0	1
8. Si sente abbandonato?	1	0
9. Preferisce stare a casa piuttosto che uscire a fare cose nuove?	1	0
10. Pensa di avere più problemi di memoria della maggior parte delle persone?	1	0
11. Pensa che sia bello stare al mondo, adesso?	0	1
12. Si sente un pò inutile così com'è oggi?	1	0
13. Si sente pieno di energie?	0	1
14. Pensa che la sua situazione sia priva di speranza?	1	0
15. Pensa che la maggior parte della gente sia in una condizione migliore della sua?	1	0
P= ___/15 0-5 no depressione 6-8 depressione lieve 9-15 dep. almeno moderata		

PMRQ - Questionario sulla memoria prospettica e retrospettica
(Smith, Della Sala, Logie, Maylor, 2000)

Per favore risponda a tutte le domande il più accuratamente possibile.

	molto spesso	abbastanza spesso	qualche volta	raramente	mai
1. Si dimentica di fare qualcosa che aveva deciso di fare pochi minuti prima?	<input type="checkbox"/>				
2. Non riesce a riconoscere un luogo che aveva visitato in precedenza ?	<input type="checkbox"/>				
	molto spesso	abbastanza spesso	qualche volta	raramente	mai
3. Non fa qualcosa che ha programmato di fare qualche minuto più tardi anche se è di fronte a Lei. Per esempio prendere una pillola o spegnere il fuoco?	<input type="checkbox"/>				
4. Si dimentica di fare qualcosa che le era stato detto di fare qualche minuto prima?	<input type="checkbox"/>				
5. Si dimentica appuntamenti a meno che non le siano ricordati da qualcuno o qualcosa. Per esempio il calendario o l'agenda?	<input type="checkbox"/>				
6. Le succede di non riconoscere un personaggio alla radio o alla televisione tra una scena e l'altra?	<input type="checkbox"/>				
7. Si dimentica di comprare qualcosa che aveva intenzione di comprare, anche quando vede il negozio?	<input type="checkbox"/>				

8. Non riesce a ricordare cose che le sono accadute negli ultimi giorni?	<input type="checkbox"/>				
9. Le capita di ripetere lo stesso racconto alla stessa persona in una diversa occasione?	<input type="checkbox"/>				
10. Ha intenzione di prendere qualcosa con lei prima di lasciare una stanza o di uscire di casa ma pochi minuti dopo lo dimentica anche se e' di fronte a lei?	<input type="checkbox"/>				
11. Smarrisce cose che aveva appena posato come riviste o occhiali?	<input type="checkbox"/>				
12. Si dimentica di menzionare o dare qualcosa a qualcuno che le viene a far visita ?	<input type="checkbox"/>				
	molto spesso	abbastanza spesso	qualche volta	raramente	mai
13. Le capita di guardare qualcosa senza rendersi conto che l'aveva vista pochi momenti prima.?	<input type="checkbox"/>				
14. Se ha provato a contattare un amico/a o un parente senza riuscirci, si dimentica poi di riprovare piu' tardi?	<input type="checkbox"/>				
15. Si dimentica cosa ha visto alla televisione il giorno precedente?	<input type="checkbox"/>				
16. Si dimentica di dire a qualcuno cio' che solo pochi minuti prima aveva intenzione di comunicargli?	<input type="checkbox"/>				

Memoria Prospettica: domande 1; 3; 5; 7; 10; 12; 14; 16 Punteggio ____/40

Memoria Retrospettica: domande 2; 4; 6; 8; 9; 11; 13; 15 Punteggio ____/40

Punteggio totale ____/80

BIBLIOGRAFIA

- Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., Ménard, É., & Gauthier, S. (2006). Improvement of Episodic Memory in Persons with Mild Cognitive Impairment and Healthy Older Adults: Evidence from a Cognitive Intervention Program. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *22*(5–6), 486–499.
- Bianchetti, A., Cornali, C., Ranieri, P., & Trabucchi, M. (s.d.). *Quality of life in patients with mild dementia. Validation of the Italian version of the quality of life Alzheimer's disease (QoL-AD) Scale.*
- Birba, A., Ibáñez, A., Sedeño, L., Ferrari, J., García, A. M., & Zimmerman, M. (2017). Non-Invasive Brain Stimulation: A New Strategy in Mild Cognitive Impairment? *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*.
- Bischkopf, J., Busse, A., & Angermeyer, M. C. (2002). Mild cognitive impairment¹ – a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *106*(6), 403–414.
- Casarotti, A., Papagno, C., & Zarino, B. (2014). Modified Taylor Complex Figure: Normative data from 290 adults. *Journal of Neuropsychology*, *8*(2), 186–198.
- Cheng, Y., Wu, W., Feng, W., Wang, J., Chen, Y., Shen, Y., Li, Q., Zhang, X., & Li, C. (2012). The effects of multi-domain versus single-domain cognitive training in non-demented older people: A randomized controlled trial. *BMC Medicine*, *10*(1), 30.
- Cipriani, G., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (2006). Outcomes of a computer-based cognitive rehabilitation program on Alzheimer's disease patients compared with those on patients affected by mild cognitive impairment. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *43*(3), 327–335.
- Clower, D. M., Hoffman, J. M., Votaw, J. R., Faber, T. L., Woods, R. P., & Alexander, G. E. (1996). Role of posterior parietal cortex in the recalibration of visually guided reaching. *Nature*, *383*(6601), 618–621.
- Cruz Gonzalez, P., Fong, K. N. K., Chung, R. C. K., Ting, K.-H., Law, L. L. F., & Brown, T. (2018). Can Transcranial Direct-Current Stimulation Alone or Combined With Cognitive Training Be Used as a Clinical Intervention to Improve Cognitive Functioning in Persons With Mild Cognitive Impairment and Dementia? A Systematic Review and

Meta-Analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 416.

Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: From physiology to network dynamics and back. *Nature Neuroscience*, 16(7), 838–844.

DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: Prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet Neurology*, 2(1), 15–21.

Djabelkhir, L., Wu, Y.-H., Vidal, J.-S., Cristancho-Lacroix, V., Marlats, F., Lenoir, H., Carno, A., & Rigaud, A.-S. (2017). Computerized cognitive stimulation and engagement programs in older adults with mild cognitive impairment: Comparing feasibility, acceptability, and cognitive and psychosocial effects. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 12, 1967–1975.

Esposito, R., Cieri, F., Chiacchiarretta, P., Cera, N., Lauriola, M., Di Giannantonio, M., Tartaro, A., & Ferretti, A. (2018). Modifications in resting state functional anticorrelation between default mode network and dorsal attention network: Comparison among young adults, healthy elders and mild cognitive impairment patients. *Brain Imaging and Behavior*, 12(1), 127–141.

Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. I. (2002). Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3), 340–347.

Fan, J., Mccandliss, B., Fossella, J., Flombaum, J., & Posner, M. (2005). The activation of attentional networks. *NeuroImage*, 26(2), 471–479.

Fan, J., & Posner, M. (2004). Human Attentional Networks. *Psychiatrische Praxis*, 31, 210–214.

Faucounau, V. (2010). COGNITIVE INTERVENTION PROGRAMMES ON PATIENTS AFFECTED BY MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: A PROMISING INTERVENTION TOOL FOR MCI? *The Journal of Nutrition*, 14(1).

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.

for the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, Chandra, A., Dervenoulas, G., &

- Politis, M. (2019). Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neurology*, 266(6), 1293–1302.
- Ge, S., Zhu, Z., Wu, B., & McConnell, E. S. (2018). Technology-based cognitive training and rehabilitation interventions for individuals with mild cognitive impairment: A systematic review. *BMC Geriatrics*, 18(1), 213.
- Girtler, N., De Carli, F., Amore, M., Arnaldi, D., Bosia, L. E., Bruzzaniti, C., Cappa, S. F., Cocito, L., Colazzo, G., Ghio, L., Magi, E., Mancardi, G. L., Nobili, F., Pardini, M., Picco, A., Rissotto, R., Serrati, C., & Brugnolo, A. (2015). A normative study of the Italian printed word version of the free and cued selective reminding test. *Neurological Sciences*, 36(7), 1127–1134.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13–36.
- Herrera, C., Chambon, C., Michel, B. F., Paban, V., & Alescio-Lautier, B. (2012). Positive effects of computer-based cognitive training in adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 50(8), 1871–1881.
- Hill, N. T. M., Mowszowski, L., Naismith, S. L., Chadwick, V. L., Valenzuela, M., & Lampit, A. (2017). Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 174(4), 329–340.
- Huckans, M., Hutson, L., Twamley, E., Jak, A., Kaye, J., & Storzbach, D. (2013). Efficacy of Cognitive Rehabilitation Therapies for Mild Cognitive Impairment (MCI) in Older Adults: Working Toward a Theoretical Model and Evidence-Based Interventions. *Neuropsychology Review*, 23(1), 63–80.
- Isella, V., Villa, M. L., & Appollonio, I. M. (2002). Screening and Quantification of Depression in Mild-to-Moderate Dementia Through the GDS Short Forms. *Clinical Gerontologist*, 24(3–4), 115–125.
- Jongsiriyanyong, S., & Limpawattana, P. (2018). Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementiasr*, 33(8), 500–507.
- Katz, S. (1963). Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized

Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*, 185(12), 914.

Lee, S. B., Park, C. S., Jeong, J. W., Choe, J. Y., Hwang, Y. J., Park, C.-A., Park, J. H., Lee, D. Y., Jhoo, J. H., & Kim, K. W. (2009). Effects of spaced retrieval training (SRT) on cognitive function in Alzheimer's disease (AD) patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 49(2), 289–293.

Libon, D. J., Bondi, M. W., Price, C. C., Lamar, M., Eppig, J., Wambach, D. M., Nieves, C., Delano-Wood, L., Giovannetti, T., Lippa, C., Kabasakalian, A., Cosentino, S., Swenson, R., & Penney, D. L. (2011). Verbal Serial List Learning in Mild Cognitive Impairment: A Profile Analysis of Interference, Forgetting, and Errors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(05), 905–914.

Lin, L., Xing, G., & Han, Y. (2018). Advances in Resting State Neuroimaging of Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 671.

Luauté, J., Schwartz, S., Rossetti, Y., Spiridon, M., Rode, G., Boisson, D., & Vuilleumier, P. (2009). Dynamic Changes in Brain Activity during Prism Adaptation. *The Journal of Neuroscience*, 29(1), 169–178.

Mariani, E., Monastero, R., & Mecocci, P. (2007). Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 12(1), 23–35.

Miniussi, C., Harris, J. A., & Ruzzoli, M. (2013). Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1702–1712.

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.

Nelson, A. P., & O'Connor, M. G. (2008). Mild Cognitive Impairment: A Neuropsychological Perspective. *CNS Spectrums*, 13(1), 56–64.

Panico, F., Rossetti, Y., & Trojano, L. (2020). On the mechanisms underlying Prism Adaptation: A review of neuro-imaging and neuro-stimulation studies. *Cortex*, 123, 57–71.

- Panico, F., Sagliano, L., Magliacano, A., Santangelo, G., & Trojano, L. (2023). The relationship between cognitive reserve and cognition in healthy adults: A systematic review. *Current Psychology*, *42*(28), 24751–24763.
- Park, J.-H., & Park, J.-H. (2018). Does cognition-specific computer training have better clinical outcomes than non-specific computer training? A single-blind, randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, *32*(2), 213–222.
- Petersen, R. (2007). Mild Cognitive Impairment: Current Research and Clinical Implications. *Seminars in Neurology*, *27*(1), 022–031.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194.
- Petersen, R. C. (2011). Mild Cognitive Impairment. *The New England Journal of Medicine*.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, *275*(3), 214–228.
- Petersen, R. C., 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.
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., 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.
- Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild Cognitive Impairment: *An Overview*. *CNS Spectrums*, *13*(1), 45–53.
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., & Rocca, W. A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, *75*(10), 889–897.

- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. *International Psychogeriatrics*, 9(S1), 65–69.
- Prablanc, C., Panico, F., Fleury, L., Pisella, L., Nijboer, T., Kitazawa, S., & Rossetti, Y. (2020). Adapting terminology: Clarifying prism adaptation vocabulary, concepts, and methods. *Neuroscience Research*, 153, 8–21.
- Raichle, M. E. (2015). The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 433–447.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676–682.
- Ries, M. L., Carlsson, C. M., Rowley, H. A., Sager, M. A., Gleason, C. E., Asthana, S., & Johnson, S. C. (2008). Magnetic Resonance Imaging Characterization of Brain Structure and Function in Mild Cognitive Impairment: A Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(5), 920–934.
- Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and Epidemiology of MCI. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 753–772.
- Sarrias-Arrabal, E., Izquierdo-Ayuso, G., & Vázquez-Marrufo, M. (2023). Redes neurales atencionales en enfermedades neurodegenerativas: Evidencias anatómico-funcionales empleando el Attention Network Test. *Neurología*, 38(3), 206–217.
- Sartori, G., & Job, R. (1988). The oyster with four legs: A neuropsychological study on the interaction of visual and semantic information. *Cognitive Neuropsychology*, 5(1), 105–132.
- Sheikh, J. I., Yesavage, J. A., Brooks, J. O., Friedman, L., Gratzinger, P., Hill, R. D., Zadeik, A., & Crook, T. (1991). Proposed Factor Structure of the Geriatric Depression Scale. *International Psychogeriatrics*, 3(1), 23–28.
- Sherman, D. S., Mauser, J., Nuno, M., & Sherzai, D. (2017). The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI): A Meta-Analysis of Outcomes on Neuropsychological Measures. *Neuropsychology Review*, 27(4), 440–484.

- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (s.d.). *C o m m o n Blood Flow Changes across Visual Tasks: 11. Decreases in Cerebral Cortex*. 9(5).
- Smith, G., Del Sala, S., Logie, R. H., & Maylor, E. A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory*, 8(5), 311–321.
- Stern, Y., Barnes, C. A., Grady, C., Jones, R. N., & Raz, N. (2019). Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: Operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of Aging*, 83, 124–129.
- Talassi, E., Guerreschi, M., Feriani, M., Fedi, V., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (2007). Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): A case control study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 44, 391–399.
- Thair, H., Holloway, A. L., Newport, R., & Smith, A. D. (2017). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner’s Guide for Design and Implementation. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 641.
- Von Bernhardi, R., Bernhardi, L. E., & Eugénin, J. (2017). What Is Neural Plasticity? In R. Von Bernhardi, J. Eugénin, & K. J. Muller (A c. Di), *The Plastic Brain* (Vol. 1015, pp. 1–15). Springer International Publishing.
- Wang, J., Liu, J., Wang, Z., Sun, P., Li, K., & Liang, P. (2019). Dysfunctional interactions between the default mode network and the dorsal attention network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment. *Aging*, 11(20), 9147–9166.
- Wilf, M., Serino, A., Clarke, S., & Crottaz-Herbette, S. (2019). Prism adaptation enhances decoupling between the default mode network and the attentional networks. *NeuroImage*, 200, 210–220.
- Xu, Y., Qiu, Z., Zhu, J., Liu, J., Wu, J., Tao, J., & Chen, L. (2019). The modulation effect of non-invasive brain stimulation on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neuroscience*, 20(1), 2.
- Zhang, Z., Zheng, H., Liang, K., Wang, H., Kong, S., Hu, J., Wu, F., & Sun, G. (2015).

Functional degeneration in dorsal and ventral attention systems in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An fMRI study. *Neuroscience Letters*, 585, 160–165.

Zimmerman, M., & Hummel, F. C. (2010). Non-Invasive Brain Stimulation: Enhancing Motor and Cognitive Functions In Healthy Old Subjects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2.

RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia più sincera gratitudine alla mia correlattrice Laura Facci, che mi ha seguito con dedizione durante tutto il percorso di stesura della mia tesi sperimentale. La sua guida preziosa, sia nella parte teorica che pratica, è stata fondamentale per la realizzazione di questo lavoro. Un ringraziamento speciale va anche alla prof.ssa Gabriella Bottini e alla mia relatrice ufficiale, la prof.ssa Martina Gandola, per la loro supervisione e per i preziosi consigli che hanno contribuito alla riuscita di questo progetto.