



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Sede Consorziate: Casa di Cura *Figlie di Sana Camillo*, Cremona

Dipartimento di Psicologia

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN: Scienze Psicologiche

INDIRIZZO: Psicobiologia

CICLO XXIII

**TRAINING COGNITIVO E DEMENZA DI ALZHEIMER:  
DATI SULLA PLASTICITÀ CEREBRALE IN PATOLOGIE  
NEURODEGENERATIVE**

**Direttore della Scuola:** Ch.ma Prof.ssa Clara Casco

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.mo Prof. Angelo Bisazza

**Supervisore:** Ch.ma Prof.ssa Sara Mondini

**Dottorando:** Susanna Bergamaschi



## INDICE

RIASSUNTO	pag.5
ABSTRACT	pag.9

### SESSIONE TEORICA

#### CAPITOLO 1

1.1	CONOSCENZE ATTUALI SULLA DEMENZA DI ALZHEIMER	pag.11
1.2	NEUROIMAGING E AD	pag.17
1.3	STUDI NEUROFISIOLOGICI	pag.21
	1.3.1 Analisi EEG e AD	pag.21
	1.3.2 Il ruolo dei potenziali evento-relati nell'AD	pag.22
1.4	TRATTAMENTI FARMACOLOGICI	pag.27
1.5	TRATTAMENTI NON-FARMACOLOGICI	pag.29
1.6	L'ATTIVITÀ FISICA	pag.33
	1.6.1 Esercizio fisico e invecchiamento	pag.33
	1.6.2 Esercizio fisico, funzioni cognitive e demenza	pag.38
1.7	STRUTTURA DEGLI STUDI PRESENTATI NELLA TESI	pag.40

### SESSIONE SPERIMENTALE

#### CAPITOLO 2

Cicli ripetuti di Training Cognitivo (CT) nella Demenza di Alzheimer (AD)

2.1	MATERIALI E METODI	pag.44
	2.1.1 Partecipanti	pag.44
	2.1.2 Programma delle attività	pag.45
	2.1.3 Valutazione Neuropsicologica	pag.48
2.2	RISULTATI	pag.51
2.3	DISCUSSIONE	pag.55

## CAPITOLO 3

### Training Cognitivo e modificazioni corticali in pazienti con AD

3.1	MATERIALI E METODI	pag.60
3.1.1	Partecipanti	pag.60
3.1.2	Metodo	pag.62
3.1.3	Acquisizione e analisi dei dati	pag.65
3.2	RISULTATI	pag.68
3.2.1	Dati Neuropsicologici	pag.68
3.2.2	Dati EEG	pag.68
3.3	DISCUSSIONE	pag.77

## CAPITOLO 4

### Esercizio fisico, funzioni cognitive, modificazioni elettrofisiologiche e AD

4.1	MATERIALI E METODI	pag.83
4.1.1	Partecipanti	pag.83
4.1.2	Metodo	pag.83
4.1.3	Acquisizione e analisi dei dati	pag.88
4.2	RISULTATI	pag.88
4.2.1	Dati Neuropsicologici	pag.88
4.2.2	Dati EEG	pag.90
4.3	DISCUSSIONE	pag.95
	DISCUSSIONE GENERALE	pag.101
	BIBLIOGRAFIA	pag.109
	APPENDICE	
	A. Lista completa degli stimoli utilizzati nel compito di Decisione Lessicale	pag.131
	B. Lista completa di parole LF e HF nell'italiano scritto	pag.132
	C. Questionario Soddisfazione F-C-P	pag.133

## RIASSUNTO

L'argomento della presente attività di ricerca è stato lo studio delle modificazioni comportamentali e cerebrali in pazienti con deterioramento cognitivo di tipo Alzheimer (AD) in seguito a trattamenti non-farmacologici. Obiettivo dei diversi studi è stato quello di identificare interventi utili al rallentamento della patologia osservando le modificazioni cognitive, emotive, e funzionali. Inoltre, a livello elettrofisiologico, sono state analizzate le modificazioni dei network cerebrali.

Sono stati condotti tre studi con pazienti con AD probabile di grado lieve-moderato con i quali si sono sperimentati diversi interventi aumentando e modificando progressivamente il tipo di stimolazione e le analisi effettuate. Nel primo studio si è valutata l'efficacia di cicli di training cognitivo (CT) svolti nell'arco di un anno sulla performance cognitiva e a livello emotivo e funzionale. I risultati hanno mostrato che cicli intensivi di CT, in associazione al trattamento farmacologico, permettono di migliorare la prestazione ai test che coinvolgono principalmente le funzioni esecutive di controllo, e di non perdere l'autonomia nel quotidiano. Questi risultati sono stati confrontati con pazienti che hanno svolto attività più generali e meno specifiche frequentando un Centro Diurno.

Nel secondo studio sono state analizzate anche le modificazioni dei network cerebrali, utilizzando indici elettrofisiologici quali i potenziali evento-relati (ERP), dopo un ciclo di CT all'interno del quale un compito cognitivo è stato intensivamente esercitato. I dati ottenuti suggeriscono come dopo l'esercitazione di un compito cognitivo ci sia stato un apprendimento e un cambiamento delle strategie legate

all'esecuzione del compito stesso, che si riflette nei cambiamenti d'attivazione corticale ottenuti al post-training, segnalando una riorganizzazione plastica dei network corticali ancora funzionanti. La maggior attivazione registrata durante il compito riproposto per tutta la durata del training a livello dei siti anteriori sinistri può essere, infatti, interpretata come un meccanismo strategico compensatorio che attiva le reti linguistiche per sopperire alla compromissione della memoria.

Nel terzo studio l'intervento ha incluso CT associato a esercizi e attività fisica, aumentando la stimolazione da due a quattro ore al giorno. In questo caso non si è evidenziata una strategia compito-specifica per l'esecuzione del compito proposto, ma un pattern d'attivazione ugualmente distribuito alle regioni anteriori e posteriori, senza fenomeni di riorganizzazione plastica dovuti all'utilizzo di strategie funzionali allo svolgimento del compito stesso. A differenza del secondo studio, in questo terzo studio, il compito di controllo (non esercitato) ha mostrato la maggiore modulazione tra prima e dopo il training. In questo caso, infatti, si è osservata una significativa ridistribuzione dell'attivazione corticale dalle aree posteriori (prima del training) a quelle anteriori (dopo il training). Questo maggior coinvolgimento delle aree frontali è stato confermato ai dati neuropsicologici che hanno evidenziato un miglioramento alla performance dei test che elicitano le funzioni esecutive di controllo. Inoltre l'umore, il benessere percepito e la qualità di vita migliorano, così come anche l'andatura.

Per quanto riguarda l'analisi delle componenti automatiche del linguaggio emerge chiaramente, in entrambi gli studi 2 e 3, un marcato effetto di potenziamento plastico che ha mostrato come fenomeni di apprendimento, conseguenti ad un

training intensivo condotto in un contesto ecologico, siano individuabili mediante la tecnica dei potenziali evocati anche in pazienti con AD. Sono quindi ancora possibili, per questi pazienti con una patologia neurodegenerativa, fenomeni plastici di potenziamento delle reti neurali in aree fondamentali per il linguaggio.

Questi studi hanno permesso di verificare l'efficacia di CT per pazienti in fase lieve-moderata evidenziando non solo un mantenimento del quadro cognitivo e funzionale a distanza di tempo, ma anche modificazioni di network cerebrali ancora funzionanti.





## ABSTRACT

The objective of this thesis is to study the behavioural and brain changes in patients with Alzheimer's disease (AD) following non-pharmacological treatments. The aim of the studies was to identify useful interventions to slow down the progressive cognitive decline of the disease by observing changes in cognitive functions, mood and functional abilities. In addition we analysed the changes in brain networks.

Three studies were carried out with patients with mild to moderate AD, analysing different interventions and using different assessment.

1. In the first study the effectiveness of a one-year cognitive training (CT) on cognitive performance, functional abilities and emotional level has been evaluated. Results showed that repeated cycles of CT in AD patients treated with cholinesterase inhibitors were associated with autonomy in daily life and with benefits on performance tests involving mainly executive functions. These results were compared with performances of patients who did general exercise in a Day Centre.

2. In the second study changes in brain networks were also analysed, using Event- Related Potentials (ERPs), after a cycle of CT with repetition of a cognitive task. Data suggested that after repetition of a cognitive exercise there was change of strategy related to the task execution, as well as plastic re-reorganisations of cerebral networks. This functional adjustment probably arises from compensatory cognitive strategies that activated cortical networks spared by the neurodegenerative progression, especially language networks.

3. In the third study, one cycle of CT was combined with one cycle of exercise and physical activity, increasing the period of stimulation from two to four hours a day. In this case there was no evidence of a specific task strategy for implementation of the cognitive task trained every day, but there was an equally distributed pattern of activation in anterior and posterior regions, without any kind of plastic reorganisation due to the use of functional strategies for the performance of the task itself. Unlike the second study, the control task (not trained every day) showed a significant redistribution of cortical areas from the posterior (before training) to the anterior (after training) areas. This greater involvement of frontal areas was confirmed by the neuropsychological data that showed an improvement on performance tests involving mainly executive functions. Moreover, mood, perceived well-being and quality of life improves, as well as gait.

The analysis of the automatic components of language showed, in both studies 2 and 3, a plastic potentiating effect indicating how learning, resulting from training conducted in an ecological context, is detectable by the technique of ERPs in AD patients. Therefore it is still possible for patients with a neurodegenerative disease to have plastic phenomena of enhancement of neural networks in linguistic areas.

These studies allowed us to verify the effectiveness of CT for patients with mild to moderate AD, showing the maintenance of cognitive performance and functional activities after one year, and also cortical changes in still operating networks.

## SESSIONE TEORICA

### CAPITOLO 1

#### 1.1 CONOSCENZE ATTUALI SULLA DEMENZA DI ALZHEIMER

A causa del progressivo aumento della popolazione anziana (Istat, 2010), si assiste oggi ad un incremento del numero di persone a rischio di malattie croniche invalidanti legate all'età. Tra queste rivestono particolare rilevanza le malattie neurologiche nell'ambito delle quali la demenza costituisce una delle più importanti cause di disabilità nell'anziano.

Come è noto la demenza di Alzheimer (AD) è caratterizzata da una comparsa insidiosa di diversi deficit cognitivi (come ad esempio deficit di memoria, linguaggio, attenzione, ragionamento logico-astratto, abilità prassiche, ecc.) che progrediscono durante il corso di diversi anni. La natura dei disturbi cognitivi e della loro gravità variano notevolmente nelle fasi della malattia. Oltre ai sintomi cognitivi sono presenti sintomi non cognitivi, che riguardano la sfera della personalità, l'affettività, l'ideazione, le funzioni vegetative e il comportamento, come ad esempio depressione, apatia, ansietà, irritabilità, agitazione, aggressività, disinibizione, allucinazioni, deliri e disturbi dell'alimentazione (Teng & Cummings, 2007). Tali sintomi, che possono essere già presenti nelle prime fasi della malattia, sono eterogenei, fluttuanti e influenzabili da variabili somatiche e ambientali. Costituiscono uno degli outcome primari dell'intervento (farmacologico e non-farmacologico) della demenza (Cummings, 1997) e rappresentano, inoltre, una delle maggiori cause di

istituzionalizzazione per lo stress e il carico assistenziale dei caregiver (Bianchetti *et al.*, 1995). Ai deficit cognitivi e ai sintomi non cognitivi si associa una progressiva alterazione dello stato funzionale. Nelle fasi iniziali si assiste al deterioramento delle funzioni più complesse nelle quali vi è un maggiore coinvolgimento cognitivo (ad esempio la gestione del denaro, l'utilizzo di mezzi di trasporto, la gestione dei farmaci, ecc.), con la progressione della demenza si assiste a una compromissione anche delle attività di base quali ad esempio la capacità di vestirsi e di occuparsi dell'igiene personale. La compromissione delle abilità funzionali della vita quotidiana ha un impatto drammatico sulla qualità della vita sia dei pazienti sia dei loro caregiver (Andersen, Wittrup-Jensen, Lolk, Andersen, & Kragh-Sørensen, 2004).

I fattori responsabili dell'insorgenza dell'AD sono in gran parte ancora sconosciuti. I numerosi fattori di rischio fino a oggi identificati suggeriscono che questa patologia sia ad eziologia multifattoriale. Uno dei fattori di rischio di tale patologia sembra, ad esempio essere il livello di istruzione. L'influenza dell'istruzione è stata ampiamente valutata, e la maggior parte degli studi epidemiologici segnalano una ridotta incidenza di AD in soggetti con alta scolarità (Valenzuela & Sachdev, 2006). Un'alta scolarità però è anche associata a un più rapido declino cognitivo (Scarmeas, Albert, Manly & Stern, 2006). Questo aspetto è strettamente correlato alla recente teoria sulla riserva cognitiva (CR). Secondo tale teoria il cervello affronterebbe il danno cerebrale con processi cognitivi pre-esistenti che operano come meccanismi di compenso (Stern, 2009) e la patologia risulterebbe più avanzata in pazienti con alta riserva cognitiva (Dumurgier *et al.*, 2010). Studiando la relazione tra CR e struttura cerebrale (Solé-Padullés *et al.*, 2007) è emerso che negli anziani

sani una maggiore CR è associata a maggiori dimensioni ma ridotta attività cerebrale, mentre in soggetti con diagnosi di Mild Cognitive Impairment (MCI) e in pazienti con AD, una maggiore CR correla con una riduzione del volume cerebrale e un aumento della sua attività. Nel caso di danno neuropatologico, infatti, individui con maggiore CR potrebbero impiegare meccanismi cognitivi di compenso, che aumentano di conseguenza l'attività cerebrale. Attualmente è stato anche creato un questionario (Cognitive Reserve Index Questionnaire, CRIq) per il calcolo standardizzato della CR attraverso l'utilizzo di tre indici: scolarità, attività lavorativa e attività nel tempo libero (Nucci, Mapelli & Mondini, 2011). Sul versante applicativo il CRIq risulta essere utile per prevedere e monitorare l'evoluzione dei sintomi e il decorso della patologia. Un individuo con elevata CR resiste più a lungo al danno neurologico manifestando i sintomi clinici solo in una fase avanzata della malattia (Stern, 2009). Al contrario chi ha una bassa CR manifesta clinicamente il deterioramento cognitivo già al suo esordio, con un'evoluzione dei sintomi prolungata nel tempo. L'impiego del CRIq potrebbe inoltre contribuire alla previsione dell'efficacia della riabilitazione neuropsicologica. Individui con CRI diversi potrebbero rispondere in modo sensibilmente differente allo stesso intervento riabilitativo grazie alla possibilità di impiegare strategie cognitive alternative o utilizzare in modo più efficace le risorse residue.

Per arrivare a delineare il rischio e l'eziologia di questa patologia non si può prescindere dall'indagare anche le interazioni genetico-ambientali. La genetica dell'AD è complessa ed eterogenea. La maggior parte dei casi sono "sporadici", senza, cioè apparente ricorrenza familiare della malattia. Tuttavia una piccola

percentuale di casi (1-2%) hanno un esordio precoce, con sintomi che compaiono prima dei 65 anni di età e in cui vi è un modello ereditario autosomico dominante. Questi esordi precoci sono dovuti alla mutazione di tre geni: APP (proteina precursore dell'amiloide), preselina 1 (PSEN1) e preselina 2 (PSEN2). Per le forme di malattia ad insorgenza tardiva l'unico fattore ben noto di rischio genetico è l'allele E4 dell'apolipoproteina E (l'ApoE-ε4; Rogaeva, 2002).

A livello neuropatologico questa patologia è contraddistinta da matasse di neurofibrille e placche senili. Le prime sono agglomerati di fibre sottili all'interno dei corpi cellulari dei neuroni, le seconde, invece, sono prodotti e sottoprodotti extracellulari della degenerazione neuronale con un nucleo caratteristico di proteine amiloidi (Lezak, 2000). La quantità di placche neuritiche presenti nel cervello aumenta in modo direttamente proporzionale all'avanzare dell'età, per cui solo le alterazioni neurofibrillari, la degenerazione e la perdita dei neuroni costituiscono una prova neurologica dell'AD (Arriagada, Growdon, Hedley-White & Hyman, 1992).

Altri studi hanno inoltre evidenziato l'utilità di un'analisi del liquido cerebrospinale per valutare l'aggregazione della β amiloide e l'iperfosforilazione della proteina TAU, una proteina importante e costitutiva del citoscheletro neuronale. Studi recenti hanno mostrato un livello più basso di Aβ42 (amiloide β<sub>1-42</sub>) nel liquido cerebrospinale e un livello più alto di T-tau (proteina tau totale) e P-tau (tau fosforilata sulla treonina 181) nei pazienti con AD, rispetto a un gruppo di controllo (Mattsson *et al.*, 2009).

La messa a punto di criteri internazionali accettati per una diagnosi clinica ha consentito il raggiungimento di elevati livelli di sensibilità e specificità rispetto alla

diagnosi istopatologica che rimane l'unica certezza. I criteri del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) sono tra i più usati. I primi risalgono al 1984 (McKhann *et al.*, 1984). Secondo questi criteri per porre diagnosi di AD possibile o probabile è necessaria la presenza di disturbi cognitivi, confermati dai test neuropsicologici, in particolare di disturbi di memoria e almeno un altro deficit cognitivo tra otto domini quali il linguaggio, le abilità percettive, l'attenzione, le abilità costruttive, l'orientamento, il problem solving e le abilità funzionali quotidiane. Anche il Manuale Diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-IV-TR; American Psychiatric Association, 1994) pone l'accento sul disturbo di memoria come sintomo fondamentale per fare diagnosi di AD, e su almeno un'altra delle seguenti alterazioni cognitive: afasia, aprassia, agnosia e deficit alle funzioni esecutive di controllo.

Negli ultimi anni, con l'avvento di nuove tecniche di indagine è stato dato molto rilievo a tutto quello che la biologia e le nuove tecniche di neuroimmagine permettono di rilevare. Per questo Dubois e collaboratori hanno pubblicato nuovi criteri diagnostici (2007) in cui viene mantenuta la denominazione di AD probabile, mentre non viene più incluso il termine possibile a causa dell'incompatibilità di questa definizione con criteri diagnostici altamente specifici per questa patologia. Per soddisfare i criteri di AD probabile, un individuo deve presentare una compromissione precoce e significativa della memoria episodica che include le seguenti caratteristiche:

- cambiamento graduale e progressivo delle funzioni mnesiche riferito dal paziente o dai familiari per un periodo superiore a sei mesi;
- il riscontro di tali rilevazioni deve essere confermato dai test neuropsicologici;
- la compromissione della memoria episodica può essere isolata o associata ad altri deficit cognitivi.

Tali dati da soli, però, non sono più sufficienti, è necessario eseguire altri esami utilizzando tecniche di neuro immagine quali la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC o TC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN o RM). Tali tecniche possono evidenziare la presenza di atrofia nel lobo temporale mediale, una diminuzione di volume nell'ippocampo, nella corteccia interinale e nell'amigdala.

Altre tecniche utilizzate nell'ambito della diagnosi, permettono invece di valutare il flusso e il metabolismo cerebrale come ad esempio la Tomografia a Emissione di Positroni (PET), la Tomografia a Emissione di Singoli Fotoni (SPECT), la Tomografia Assiale Computerizzata a Emissione di Positroni (TAC-PET) e la Risonanza Magnetica funzionale (fMRI). Una recente meta-analisi (Patwardhan, McCrory, Matchar, Samsa, & Rutschmann, 2004) di nove studi ha evidenziato come i pazienti con AD si differenziano rispetto a un gruppo di controllo per un ipometabolismo nelle regioni parieto-temporali. Infine, la valutazione di mutazioni genetiche permette anche di studiare e analizzare le forme familiari della patologia (Guerreiro, Gustafson & Hardy, 2010).

L'obiettivo negli ultimi anni è quello di arrivare a una diagnosi sempre più precoce ed accurata, per poter intervenire tempestivamente con le cure attualmente disponibili rallentando la progressione dei sintomi. Tale diagnosi non è possibile



effettuarla solo con esami strumentali in quanto è possibile che disturbi cognitivi possano manifestarsi prima di danni cerebrali evidenti. Attraverso una valutazione neuropsicologica è possibile evidenziare, attraverso la raccolta, l'interpretazione e la sintesi delle informazioni, il profilo cognitivo, comportamentale ed emotivo di un paziente permettendo di effettuare una diagnosi sempre più accurata e precoce possibile (Mondini, Mapelli & Arcara, 2009). In ambito riabilitativo la valutazione dei disturbi cognitivi, comportamentali ed emotivi può aiutare a creare un progetto riabilitativo ad hoc per quel paziente o per quel gruppo di pazienti, cercando di migliorare l'adattamento funzionale nella vita quotidiana. Per fare questo è necessario conoscere le difficoltà di ogni paziente che, nonostante abbia la stessa diagnosi, manifesta diversi gradi di deficit e disturbi comportamentali. Per questo la raccolta dei dati deve essere effettuata attraverso strumenti testistici scelti a seconda delle differenti situazioni (Bianchi, 2008).

## 1.2 NEUROIMAGING E AD

Come accennato precedentemente, le tecniche di neuroradiologia come la TC e la RM, che esaminano l'anatomia del cervello, hanno un ruolo importante nella diagnosi di AD. Esse non permettono da sole di formulare la diagnosi, ma consentono di escludere altre malattie responsabili di sintomi simili, come ad esempio la demenza vascolare o l'idrocefalo normoteso, una condizione di squilibrio nella circolazione del liquor cerebrale che può causare segni e sintomi neurologici simili a quelli di una demenza. Inoltre, TC e RM sono in grado di rilevare quadri di atrofia, cioè riduzioni di alcune zone del cervello che riflettono la perdita di neuroni, che possono o meno

accompagnarsi a varie forme di demenza (Trabucchi, 2000). Grazie alla possibilità di visualizzare i dettagli più fini dell'anatomia del cervello, la RM è sicuramente superiore alla TC nell'evidenziare l'atrofia di specifiche strutture cerebrali di piccole dimensioni, come l'ippocampo, struttura fondamentale per la memoria che si è rivelata un possibile indicatore specifico dell'AD (Frisoni, Bianchetti & Trabucchi, 1999). Studi longitudinali condotti con RM hanno mostrato come l'atrofia in specifiche regioni cerebrali come il lobo temporale mediale (Jack *et al.*, 2004) o in regioni più ampie (Wang *et al.*, 2002), correli con un declino cognitivo (Jack *et al.*, 2004). Più nello specifico l'AD causa atrofia nell'allocorteccia, nelle aree limbiche (Pearson, Esiri, Hiorns, Wilcock & Powell, 1985) e nel lobo temporale mesiale (corteccia entorinale e ippocampo), determinando una diminuzione del volume ippocampale di circa il 4-6% annuo (Jack *et al.*, 2000). Recentemente Raji e collaboratori (2009) hanno dimostrato come, attraverso la RM strutturale, anche nel normale invecchiamento vi sia una perdita di volume della sostanza grigia con particolare interessamento dell'ippocampo.

Le tecniche di neuroimaging funzionale, che studiano il funzionamento del cervello, si basano invece sulla misura del flusso di sangue (con la SPECT) e del flusso di sangue e del metabolismo del glucosio (con la PET), nelle diverse aree cerebrali. La riduzione del flusso e del metabolismo cerebrale sono fattori comuni nell'AD (Petrella, Coleman, & Doraiswamy, 2003). Grazie alla PET sono stati osservati cambiamenti nelle aree parieto-temporali e frontali della corteccia in pazienti con AD con il risparmio della corteccia visiva e senso-motoria. Il pattern di riduzione del metabolismo del glucosio può, in questi pazienti, coinvolgere un solo

emisfero o entrambi (Nordberg, 2007).

Anche tramite la SPECT è possibile evidenziare le stesse modificazioni cerebrali ottenibili con la PET, nonostante la risoluzione spaziale e l'accuratezza siano diverse (Messa *et al.*, 1994). La SPECT, per l'ampia disponibilità delle attrezzature e il costo limitato dell'esame, è stata considerata, sin dalle sue prime applicazioni cliniche, uno strumento promettente per la diagnosi di AD. La dimostrazione di alterazioni funzionali cerebrali caratteristiche, anche nelle fasi precoci della malattia, ha avuto un ruolo importante nella promozione delle applicazioni diagnostiche della SPECT. Il quadro funzionale dimostrato con la tecnica SPECT è quello di una riduzione patologica del flusso ematico cerebrale a livello delle aree posteriori del cervello, in particolare dei lobi parietali.

Queste alterazioni funzionali, riscontrate nell'AD, si differenziano da quelle riscontrate in altri tipi di demenza degenerativa (demenza fronto-temporale o FTD), nella quale sono coinvolte strutture frontali e temporali del cervello (Nordberg, 2007).

Nell'ambito delle malattie neurologiche su base degenerativa e associate a demenza, le tecniche di neuroimaging funzionale consentono di avere un elemento supplementare per confermare la diagnosi clinica. Studi PET e SPECT con metodi di attivazione permettono di misurare variazioni di parametri funzionali (perfusione ematica) mentre i soggetti sono impegnati in compiti cognitivi. Studi che utilizzano la PET funzionale, supportano, ad esempio, il ruolo dell'ippocampo, della corteccia mediale e di quella frontale in compiti di memoria episodica (Bäckman *et al.*, 1999).

Recenti studi di attivazione con fMRI, in cui il soggetto svolge un compito di memoria, dimostrano una minore attivazione funzionale nei soggetti con MCI e con

AD rispetto ai controlli nelle regioni temporali mediali (Iacoboni, Baron, Frackowiak, Mazziotta & Lenzi, 1999). Pariente e collaboratori (2005) hanno confrontato la prestazione di 12 pazienti con AD in fase iniziale e quella di 17 soggetti di controllo in un compito di associazione volti-nomi. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a quattro sessioni durante l'fMRI (due di studio e due di test). Durante le fasi di studio si chiedeva ai pazienti di associare nomi a volti, nella fase di test, invece, venivano ripresentate le stesse fotografie con quattro nomi da cui scegliere quello corretto. I risultati hanno messo in evidenza che i soggetti di controllo erano più veloci ed accurati nel dare le risposte, inoltre era presente un'ipoattivazione dell'ippocampo nell'emisfero di destra nei pazienti durante la codifica e il riconoscimento e un'iperattivazione delle regioni frontali e parietali (a destra durante la codifica e a sinistra durante il riconoscimento), ad indicare probabilmente un reclutamento di risorse cognitive o un maggior sforzo cognitivo per massimizzare le prestazioni delle attività. Anche van Paasschen e collaboratori (2009) hanno utilizzato un compito di associazione volti-nomi su un singolo paziente con MCI amnestico. Dopo otto sessioni di riabilitazione cognitiva si è evidenziato una maggiore attivazione delle aree frontali durante il processo di codifica, con una prestazione migliore durante il compito di associazione volti-nomi. Dato che tali regioni sono impegnate durante compiti di memoria semantica (Logan, Sanders, Snyder, Morris & Buckner, 2002), gli autori pensano che il trattamento cognitivo possa aver aiutato l'uso spontaneo di strategie che hanno attivato aree cerebrali compensatorie.

Grady e collaboratori (2003) hanno misurato l'attività neurale durante compiti di memoria semantica ed episodica in 12 pazienti con AD lieve e 12 soggetti di

controllo. Il gruppo di controllo ha mostrato una maggiore attivazione nella corteccia prefrontale e temporale dell'emisfero sinistro in entrambi i compiti presentati. I pazienti, invece, hanno mostrato un'attivazione della corteccia dorso laterale prefrontale e posteriore bilateralmente. L'attività in queste regioni è stata correlata con prestazioni migliori nei pazienti a entrambi i compiti. Ciò fornisce la prova più diretta fino ad oggi che i pazienti con AD possono utilizzare ulteriori risorse neurali nella corteccia prefrontale, presumibilmente quelle funzioni esecutive di mediazione, per compensare le perdite attribuibili al processo degenerativo della malattia.

### 1.3 STUDI NEUROFISIOLOGICI

#### 1.3.1 Analisi EEG e AD

Attraverso l'analisi EEG si sono potuti osservare almeno tre effetti caratteristici dell'AD: (1) rallentamento; (2) riduzione della complessità dei segnali; (3) problemi di sincronia (Dauwels, Vialette & Cichcki, 2011). Molti studi hanno dimostrato un rallentamento dell'attività EEG (ad es., van der Hiele *et al.*, 2007; Schreiter Gasser, Rousson, Hentschel, Sattel, & Gasser, 2008): l'AD è associata ad un aumento di potenza nelle bande a bassa frequenza (quali i ritmi delta e theta, con frequenza compresa tra 0.54 e 4-8 Hz, rispettivamente) e una riduzione di potenza spettrale nelle bande a media e alta frequenza (quali i ritmi alpha e beta, con frequenza compresa tra 8-13 e 13-30 Hz, rispettivamente, ed il ritmo gamma, con un vasto intervallo di frequenze caratteristiche, tra 30-100 Hz). Numerosi studi hanno, inoltre, riportato in pazienti con AD un decremento della sincronizzazione EEG in condizioni di riposo (EEG spontaneo; Babiloni *et al.*, 2009a; Babiloni *et al.*, 2009b). La perdita di

sincronia è spesso attribuita a disconnessioni funzionali della neocorteccia, non solo a una perdita di neuroni corticali.

Benvenuto e collaboratori (2002) hanno verificato le modificazioni del tracciato EEG in pazienti con AD elaborando segnali radar e sonori. Attraverso potenziali sensoriali evocati da stimolazione luminosa intermittente, gli autori hanno potuto evidenziare le differenze tra pazienti AD e controlli all'interno di due intervalli temporali (tra 200 e 400 ms, e tra 800 e 1000 ms), in corrispondenza di siti di registrazione fronto-parietali, supportando l'ipotesi che i cambiamenti frontali e parietali contribuiscono ai problemi di memoria di lavoro che caratterizzano la malattia.

### 1.3.2 Il ruolo dei potenziali evento-relati nell'AD

I potenziali evento-relati (ERP) sono piccole modificazioni dell'attività elettrica cerebrale spontanea sincronizzati con un evento definibile sperimentalmente, come il momento di presentazione di uno stimolo o l'esecuzione di un movimento. Le componenti esogene, più precoci, dipendono dalle caratteristiche fisiche dello stimolo, sono generate dopo la sua presentazione e non sono influenzate dallo stato psicologico del soggetto. Le componenti endogene, più tardive, invece, non dipendono solo dalla presentazione dello stimolo, ma sono legate a processi di elaborazione che seguono l'analisi sensoriale primaria (Vallar, 2007).

Le componenti precoci N100 e P200 sono considerate componenti sensoriali esogene associate a processi attentivi e sensoriali (Katada, Sato, Ojika & Ueda, 2004). La componente P200, in associazione alla N200 e alla sincronizzazione del tracciato beta, ha permesso di fornire una chiara distinzione tra declino cognitivo

stabile e declino cognitivo progressivo. Sia pazienti con AD che persone con MCI progressivo presentavano un aumento di latenze della P200 e N200 e una riduzione di sincronizzazione del ritmo beta evocato dallo stimolo (Missioner *et al.*, 2007).

La P300, un cambiamento positivo che si verifica a circa 300 ms dopo la comparsa dello stimolo, in particolare quando un soggetto rileva un compito informativo rilevante per lo stimolo (Picton, 1992), riflette l'elaborazione di informazioni come l'attenzione, la valutazione dello stimolo, il giudizio e il processo decisionale (Katada *et al.*, 2004; Gironell, Garcia-Sanchez, Estevez-Gonzalez, Boltes & Kulisevsky, 2005). La P300 permette di dimostrare in modo oggettivo e sensibile, la presenza di deterioramento cognitivo nell'AD ed è stato anche dimostrato come questa componente può essere utile per determinare la progressione nell'AD, a differenza dei soli test neuropsicologici (Lai, Lin, Liou & Liu, 2010).

Un'altra componente analizzata in diverse ricerche è la Contingent Negative Variation (CNV), un'onda lenta negativa registrabile durante un paradigma con tempi di risposta prime-target, derivante dall'attività elettrica dei neuroni localizzati a livello delle aree frontali e parietali dell'encefalo (Birbaumer, Elbert, Canavan & Rockstroh, 1990; Walter, Cooper, Aldrige, McCallum & Winter, 1964; Wood, Sun & Schroeder, 1989). Questa componente è tra quelle più discriminanti fra pazienti con AD e anziani sani. Nell'anziano sano, infatti, mostra un appiattimento di ampiezza significativamente correlato all'età e alla difficoltà del compito (Bützel, Mayer, Oertel & Paulus, 1995). In anziani affetti da AD, è presente un più marcato appiattimento rispetto agli anziani sani, soprattutto a livello dei siti frontali (Onofrij, Thomas, Iacono, D'Andrea Matteo & Paci, 2001) e nella componente più tardiva nella

CNV, nota come terminal CNV, che indica la fase di preparazione alla risposta motoria o il processo decisionale collegato allo stimolo (Zappoli *et al.*, 1990). In anziani con lieve deterioramento cognitivo, la ridotta ampiezza della CNV è associata a livelli di performance solo lievemente peggiori di quelli ottenuti da soggetti giovani. Questo risultato potrebbe suggerire che essa può essere un indicatore elettrofisiologico precoce del deterioramento delle capacità attentive e di preparazione alla risposta (Zappoli *et al.*, 1992). Tali dati, però, non sono stati confermati in uno studio recente di van Deursen e collaboratori (2009) dove l'ampiezza della CNV non era differente nel confronto tra pazienti AD, persone con diagnosi di Mild Cognitive Impairment e soggetti di controllo sani.

Tra i deficit cognitivi presenti nell'AD il linguaggio è quello che viene alterato in maniera significativa solo negli ultimi stadi della malattia. Infatti, mentre le altre funzioni cognitive subiscono un declino evidente già a partire dai primi stadi, le reti linguistiche rimangono abbastanza funzionanti anche durante le fasi avanzate, tuttavia i processi semantici e lessicali si deteriorano fin dagli esordi della malattia. In questo ambito diversi studi hanno analizzato, attraverso gli ERP, sia le componenti esogene, più precoci, sia quelle endogene più tardive, per valutare la progressione della patologia (Lai *et al.*, 2010; Missioner *et al.*, 2007) e le aree associate a processi cognitivi di riconoscimento di stimoli target, comprese anche le parole (Rossion, Joyce, Cottrell & Tarr, 2003), o di decisione lessicale (riconoscimento tra parole e pseudo-parole; Mondini *et al.*, 2008). Rossion e collaboratori (2003), analizzando il potenziale di riconoscimento (N150) in risposta a immagini di volti umani, oggetti e parole, hanno evidenziato effetti di lateralizzazione emisferica specifici per il tipo di



stimolo elaborato: la componente era più negativa nei siti posteriori dell'emisfero destro per i visi, più negativa in quelli dell'emisfero sinistro per le parole scritte e bilaterale per le immagini di oggetti. Secondo gli autori quindi l'elaborazione automatica che attesta il riconoscimento di stimoli presentati visivamente risponde ad informazioni categoria-specifica e sono associate alla specializzazione emisferica che caratterizza la più ampia rete d'elaborazione linguistica o di volti e, più in generale, di immagini.

Studi contrastanti, invece, emergono per quanto riguarda l'analisi del riconoscimento visivo delle parole. Secondo alcuni autori (Hauk, Davis, Ford, Pulvermüller & Marslen-Wilson, 2006) l'informazione relativa alla struttura e al significato di un elemento lessicale avvengono in tempi differenti ad opera di diversi sistemi cerebrali (con latenze di 90 o 160 ms dopo la presentazione dello stimolo linguistico). Successivamente lo stesso gruppo di ricerca (Moscoso del Prado Martín, Hauk & Pulvermüller, 2006) ha evidenziato che l'accesso lessicale, che consente di classificare in maniera precisa la parola in relazione al contesto semantico cui appartiene, non si verifica quando avviene il riconoscimento automatico della parola (N150), ma solo in una fase successiva (N200). L'N150 rifletterebbe quindi un riconoscimento solamente a livello pre-lessicale della parola. Tuttavia, nello studio di Mondini e collaboratori (2008) è stato dimostrato che, in un compito implicito di decisione lessicale nel quale i partecipanti dovevano decidere se era presentata una parola o una pseudo-parola, emergeva una distinzione molto precoce, 160 ms dopo la prima parola, tra i nomi massa e i nomi contabili, in corrispondenza cioè dell'N150.

In un altro studio che ha analizzato l'N150 (Spironelli & Angrilli, 2007) si è,

inoltre, evidenziato un picco di questa componente nei siti posteriori di sinistra significativamente maggiore rispetto agli omologhi di destra in compiti fonologici, semantici e ortografici.

Altri autori (ad es., Grossman *et al.*, 2007) hanno voluto verificare la capacità di pazienti con AD di acquisire in modo implicito caratteristiche semantiche di una nuova parola. Per valutare l'acquisizione implicita e la rappresentazione mentale di un nuovo verbo, sono stati coinvolti nell'esperimento 11 pazienti con AD e 17 anziani sani come gruppo di controllo. I partecipanti erano esposti al nuovo verbo in maniera "ecologica", come parte di una semplice storia figurata. La conoscenza della matrice tematica, grammaticale e semantica del verbo target è stata esaminata sia subito dopo la presentazione, sia una settimana più tardi. Dai risultati è emerso che i pazienti con AD non si differenziavano dai controlli nei processi di acquisizione e ritenzione di un nuovo verbo. Tuttavia, rispetto agli anziani sani, i pazienti AD imparavano solo una piccola parte delle proprietà semantiche legate al verbo target e raggiungevano livelli minimi di acquisizione della matrice tematica della nuova parola. Considerando, invece, l'analisi relativa al mantenimento del materiale appreso dopo una settimana, è importante sottolineare che i pazienti con AD conservavano la conoscenza grammaticale acquisita nel tempo. Tali dati, indicano quindi che i pazienti sono in grado di acquisire e costruire le relative rappresentazioni mentali della maggior parte delle conoscenze associate a una nuova parola anche in modo implicito, senza cioè che vi sia un'esposizione attiva. Il successo nell'acquisizione di nuove conoscenze lessicali sembra inoltre suggerire che la memoria semantica nei pazienti con AD è dissociabile, almeno in piccola parte, dal loro compromesso

sistema di memoria episodica.

#### 1.4 TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Allo stato delle attuali conoscenze per la terapia farmacologica dell'AD non si dispone di un trattamento causale, consistente cioè nella rimozione della causa della malattia, ma soltanto di farmaci "sintomatici", finalizzati cioè all'attenuazione delle manifestazioni cliniche della patologia. I farmaci, denominati inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI), sono stati approvati a livello internazionale per il trattamento dell'AD nelle fasi lievi-moderate. Attualmente in Italia sono disponibili il donepezil (Rogers & Friedhoff, 1996), la galantamina (Wilkinson, Schwale & Hammond, 2001) e la rivastigmina (Corey-Bloom, Anand & Veach, 1998), dispensati gratuitamente dal sistema sanitario nazionale, limitatamente alle fasi lievi e moderate della patologia e previa valutazione in centri specializzati (Unità di Valutazione Alzheimer - U.V.A.).

Il presupposto teorico del loro impiego risiede nella carenza cerebrale della sostanza chimica acetilcolina, coinvolto nei compiti di memoria. L'acetilcolina invia messaggi da una cellula all'altra e, dopo aver terminato il suo compito, viene distrutta dall'enzima acetilcolinesterasi in modo che non si accumuli tra le cellule. Gli AChEI, che bloccano l'attività dell'acetilcolinesterasi, mantengono la disponibilità cerebrale di acetilcolina e possono compensare, ma non arrestare, la distruzione delle cellule provocata dalla malattia. Possono migliorare alcuni sintomi cognitivi, quali la memoria e l'attenzione (Birks, 2006) e comportamentali, quali apatia, agitazione e

allucinazioni, ma questa loro capacità diminuisce con il progredire della malattia (Fagherazzi, Stefinlongo & Brugiolo, 2009).

Non sono mancati, però i dubbi sul reale valore di questi farmaci. Nel 2004 è stato pubblicato su Lancet lo studio AD 2000 (Courtney *et al.*, 2004) finanziato dal servizio sanitario britannico. Il gruppo studiato era di 565 pazienti con AD di grado lieve-moderato, di cui 282 trattati con donepezil e 283 con placebo. Il confronto donepezil vs. placebo non dimostrava differenze significative per il rischio di istituzionalizzazione, regressione di disabilità e altri outcome (sintomi comportamentali, costi assistenziali e tempo non retribuito impiegato dai caregivers per l'assistenza al malato). Tale studio confermava che l'uso del donepezil produce un miglioramento nei punteggi delle scale cognitive e funzionali, ma metteva in dubbio la rilevanza clinica di questi outcome e l'utilità, in termini di costo-efficacia, del farmaco. Il dibattito si è esteso poi all'intera classe degli AchEI vista l'assenza di differenze di efficacia tra le molecole (Akintade, Zaiac, Ieni & McRae, 2004).

In generale gli AchEI sembrano essere ben tollerati, ma non hanno lo stesso effetto in tutti i pazienti. Metà circa dei pazienti non risponde a questo trattamento, fra i responders una parte mostra un miglioramento della funzionalità cognitiva, ma dopo poco tempo il loro declino cognitivo riprende allo stesso ritmo che avrebbe avuto se non si fosse somministrato il farmaco. Altri non hanno alcun miglioramento cognitivo ma il declino cognitivo si ferma per alcuni mesi prima di procedere nuovamente. In questo caso, comunque, il trattamento ha un risultato apprezzabile in quanto il solo rallentamento è già un successo (Boccardi, 2007).

## 1.5 TRATTAMENTI NON-FARMACOLOGICI

Per i motivi sopra esposti risulta evidente il motivo per cui negli ultimi anni è diventato sempre più crescente l'interesse verso interventi non-farmacologici nell'ambito delle demenze, anche in associazione al trattamento farmacologico. Diversi studi hanno infatti dimostrato benefici maggiori a livello cognitivo quando il trattamento farmacologico viene associato ad un trattamento non-farmacologico (ad esempio Onder *et al.*, 2005; Matsuda, 2007). L'obiettivo di questi approcci è quello di curare, non di guarire, le persone con demenza. Curare, in questo caso, significa rallentare il peggioramento, allungare la vita e migliorarne la qualità. In particolare gli obiettivi che questi trattamenti dovrebbero perseguire sono migliorare le prestazioni cognitive (es., memoria, ragionamento, linguaggio, ecc.) in associazione alle prestazioni di vita quotidiana per mantenere l'indipendenza il più a lungo possibile, riducendo la depressione, l'ansia, e i disturbi comportamentali. Inoltre bisognerebbe intervenire anche sui caregiver, migliorando il loro umore, diminuendo lo stress e permettendo loro di comprendere a pieno la patologia.

Studi sui modelli animali, in questo ambito, hanno mostrato come un ambiente arricchito, inteso come un luogo con più stimoli e maggiori interazioni sociali, possa migliorare l'apprendimento, la memoria, incrementare la neurogenesi ippocampale (van Praag, Kempermann & Gage, 2000) e aumentare le connessioni sinaptiche permettendo di migliorare la memoria a lungo termine dopo un periodo di atrofia corticale (Fischer, Sananbenesi, Wang, Dobbin & Tsai, 2007). Anche in topi transgenici con AD un ambiente arricchito può migliorare l'apprendimento, la memoria, la working memory, il riconoscimento e il cambio di strategie (Arendash *et*

*al.*, 2004). In associazione ad attività fisica, inoltre, può diminuire i livelli di  $\beta$ -amiloide (Adlard, Perreau, Pop & Cotman, 2005; Ambrée *et al.*, 2006), alleviare i disturbi neurovascolari (Herring *et al.*, 2008), riducendo l'ansia e migliorando le performance cognitive (Adlard, *et al.*, 2005; Costa *et al.*, 2007; Goertz, Lewejohann *et al.*, 2008).

Nel corso degli anni, negli studi condotti con umani, sono stati fatti diversi interventi utilizzando però i termini “stimolazione”, “training” e “riabilitazione” come sinonimi, in modo intercambiabile. Per questo nel 2004 Clare e Woods hanno cercato di definire in modo specifico tali termini, differenziando non solo i concetti ma anche le applicazioni. Per stimolazione cognitiva si intendono approcci che, attraverso generali attività di gruppo e discussioni, cercano di migliorare il funzionamento cognitivo globale e il funzionamento sociale. L'approccio sviluppato alla University College of London (Cognitive Stimulation Therapy – CST) consiste in incontri due volte alla settimana per 45 minuti, per un totale di 14 incontri che trattano temi generici come giochi fisici, l'infanzia, l'orientamento, giochi con i numeri, associazioni di parole, ecc. (Spector, Woods & Orrell, 2008). I potenziali benefici della CST sono evidenziabili sia a livello cognitivo che a livello comportamentale e di qualità di vita (Spector *et al.*, 2003). Sia la stimolazione cognitiva sia il suo precursore, la Reality Orientation Therapy (ROT), sono gli unici due approcci che attualmente hanno sufficienti dati per affermare la loro efficacia nel campo delle demenze (Spector, Orrell, Davies & Woods, 1998; Spector, Davies, Woods & Orrell, 2000; Spector *et al.*, 2008).

Per training cognitivo ci si riferisce, invece, a esercizi guidati sulla base di un

set di compiti standard ideati per funzioni cognitive specifiche (ad es., memoria, attenzione, linguaggio, funzioni esecutive). I diversi livelli di difficoltà dei compiti possono variare in relazione alle abilità del soggetto e possono essere svolti in sessioni individuali (Davis, Massman & Doody, 2001; De Vreese *et al.*, 1998; Farina *et al.*, 2002; Koltai, Welsh-Bohmer & Schmechel, 2001) o di gruppo (Kesslak, Nackoul, & Sandman, 1997; Koltai *et al.*, 2001; Moore, Sandman, McGrady & Kesslak, 2001) e con l'aiuto di terapisti e familiari (Quayhagen, Quayhagen, Corbeil, Roth & Rodgers, 1995; Quayhagen *et al.*, 2000). Gli esercizi possono essere presentati in modalità carta e matita (Davis *et al.*, 2001; De Vreese *et al.*, 1998; Quayhagen *et al.*, 1995, 2000) e/o al computer (Hofmann, Hock, Kühler & Müller-Spahn, 1996; Hofmann *et al.*, 2003; Schreiber, Lutz, Schweizer, Kalveram & Jäncke, 1998; Schreiber, Schweizer, Lutz, Kalveram & Jäncke, 1999; Cipriani, Bianchetti & Trabucchi, 2006). Inoltre possono coinvolgere attività di vita quotidiana (Farina *et al.*, 2002; Zanetti, Magni, Binetti, Bianchetti & Trabucchi 1994; Zanetti *et al.*, 1997; Zanetti *et al.*, 2001).

Nonostante la review della Cochraine (Clare, Woods, Moniz Cook, Orrell & Spector, 2003) non abbia evidenziato effetti sufficienti per supportare l'uso di questo trattamento per persone con AD lieve-moderata, successive review (Mimura & Komatsu, 2007) e meta-analisi (Sitzer, Twamley & Jeste, 2006) hanno dimostrato come il training cognitivo rallenta il deterioramento cognitivo agendo sulle singole funzioni cognitive come la memoria, l'apprendimento, le funzioni esecutive di controllo, la depressione e il funzionamento quotidiano.

Quando si parla di riabilitazione cognitiva, invece, ci si riferisce a un

approccio individualizzato nel quale sono identificati gli obiettivi individuali rilevanti e il terapeuta lavora insieme con il paziente e i suoi familiari per raggiungere tali obiettivi con strategie condivise. Il focus è sul miglioramento della performance durante la vita quotidiana, piuttosto che sui test cognitivi, progettandolo sulle risorse della persona. Si cerca di sviluppare modi di compensare deficit cognitivi in modo da migliorare o mantenere il funzionamento di tutti i giorni e il benessere, riducendo la disabilità in eccesso per la persona con demenza, e lo stress per i caregiver. Le evidenze della sua efficacia sono limitate a studi di casi singoli e gruppi non randomizzati (Clare *et al.*, 2003). In un recente studio, Clare e collaboratori (2010) hanno selezionato 64 pazienti divisi in tre gruppi: il primo ha effettuato 8 settimane di riabilitazione cognitiva (CR), il secondo ha condotto esercizi di rilassamento (RT) e il terzo ha proseguito nelle cure abituali (NT). Il gruppo CR ha condotto il trattamento per 8 settimane, un'ora a settimana, in cui si individuavano obiettivi specifici per ciascun paziente (ad es., utilizzare il cellulare, mantenere maggior attenzione durante la preparazione dei pasti, ecc), aiutarlo ad affrontare tecniche nuove di apprendimento (es., apprendimento faccia-nome), tecniche per mantenere l'attenzione e la concentrazione per più tempo, e tecniche per la gestione dello stress. I caregiver venivano coinvolti gli ultimi 15 minuti di ogni incontro per far sì che potessero aiutare i loro familiari. Il gruppo RT ha condotto nello stesso arco temporale un protocollo specifico per il rilassamento muscolare progressivo ed esercizi di respirazione per ridurre gli stati ansiosi. Il gruppo NT non ha condotto alcun trattamento. I risultati indicano che il gruppo CR migliora le prestazioni esercitate e i miglioramenti erano più evidenti quando c'era maggior sostegno da parte dei



caregiver. I cambiamenti comportamentali sono stati supportati anche dai dati ottenuti attraverso l'fMRI, i pazienti CR hanno infatti mostrato una maggiore attivazione durante compiti di codifica e riconoscimento durante un compito di associazione nomi-volti e in quattro aree cerebrali che fanno parte dei network per l'apprendimento associativo visivo. Gli autori concludono dicendo che questo trattamento può aiutare i pazienti e i loro caregiver nella gestione degli effetti della patologia.

## 1.6 L'ATTIVITÀ FISICA

### 1.6.1 Esercizio fisico e invecchiamento

In letteratura si stanno accumulando evidenze riguardo l'influenza di diversi aspetti dello stile di vita sul declino cognitivo e sul rischio di demenza. Alcuni dati suggeriscono che l'esercizio fisico potrebbe migliorare la performance cognitiva, in particolare le funzioni esecutive (Kramer, Erickson & Colcombe, 2006) e ridurre il rischio di declino cognitivo e demenza negli anziani (e.g. Abbott *et al.*, 2004; Larson *et al.*, 2006). Sembrerebbe, infatti, emergere un potenziale effetto protettivo dell'esercizio fisico sul declino cognitivo e l'insorgenza della demenza. Le prime osservazioni derivano da studi trasversali che hanno mostrato come persone anziane fisicamente attive ottenessero punteggi migliori ai test di performance cognitiva, rispetto a soggetti anziani che praticavano una ridotta attività fisica. Tuttavia per definizione gli studi osservazionali trasversali non sono in grado di stabilire l'esistenza di una relazione temporale tra due fenomeni e i dati più interessanti derivano da studi longitudinali. Yaffe e collaboratori (2001), utilizzando un campione di 5.925 donne di età superiore ai 65 anni partecipanti allo studio SOF (*Study of*

*Osteoporotic Fractures*) hanno dimostrato come livelli più elevati di attività fisica, in particolare i metri di cammino effettuati a settimana (una media di 175 blocchi; 1 blocco  $\approx$  160m), fossero associati a una probabilità significativamente inferiore di declino cognitivo dopo sei o otto anni. Gli stessi risultati sono stati trovati nello studio di Weuve e collaboratori (2004) che ha analizzato 18.766 donne tra i 70 e gli 80 anni. I risultati hanno dimostrato come una maggior attività fisica regolare (almeno 1 giorno e mezzo alla settimana di cammino a ritmo sostenuto) per diverso tempo era associata a prestazioni migliori nelle performance cognitive. Una limitazione di questi studi è data dal fatto che la misura di attività fisica generalmente utilizzata è basata su livelli di attività non direttamente misurati, ma riferiti dai partecipanti stessi. Questo tipo di misura potrebbe essere soggetta a un errore nella stima dell'effettiva quantità d'attività fisica effettuata, inoltre potrebbe dipendere da altri fattori quali l'impegno sociale e/o lo stile di vita più salutare. Per ovviare a tali problemi Barnes e collaboratori (2003) hanno valutato la possibile associazione tra funzioni cognitive e fitness, su un campione di 349 adulti con un'età superiore ai 55 anni. Crescenti livelli di capacità aerobica, misurata tramite il consumo massimo di ossigeno (VO2 max) durante il treadmill test, esercizi svolti su tapis roulant, erano associati a un mantenimento delle funzioni cognitive dopo un periodo di sei anni.

Una recente review della Cochrane (Angevaren, Aufdemkampe, Verhaar, Aleman, & Vanhees, 2008) ha voluto indagare la possibile associazione tra il miglioramento dell'attività cardiorespiratoria e le funzioni cognitive. Sono stati selezionati 11 studi randomizzati controllati (RCT), 8 di questi (Blumenthal *et al.*, 1989; Emery, Schein, Hauck & MacIntyre, 1998; Madden, Blumenthal, Allen &

Emery, 1989; Panton, Graves, Pollock, Hagberg & Chen, 1990; Whitehurst, 1991; Moul, Goldman & Warren, 1995; Bakken *et al.*, 2001; Kramer *et al.*, 2001) hanno riportato che l'esercizio aerobico aumenta l'attività cardiorespiratoria (un incremento di VO<sub>2</sub> max di circa il 14%) e questo aumento coincide con un miglioramento nella velocità psico-motoria e dell'attenzione visiva e uditiva.

L'attività fisica non solo ha dimostrato di associarsi a un miglioramento delle funzioni cognitive, diversi studi sembrano infatti suggerire che l'esercizio fisico potrebbe anche ridurre il rischio di sviluppare demenza. Una serie di studi condotti su persone anziane ha dimostrato che, nell'arco di pochi anni, il rischio di ammalarsi di demenza era inferiore per gli anziani attivi rispetto ai coetanei sedentari in una percentuale che oscilla, secondo diversi autori, tra il 20 e il 50% (Fratiglioni, Paillard-Borg & Winblad, 2004). Ad esempio, in un campione di 4.615 soggetti anziani partecipanti allo studio CSHA (*Canadian Study of Health and Aging*), Laurin e collaboratori (2001) hanno osservato che un'attività fisica regolare era associata a un ridotto rischio di sviluppare declino cognitivo e demenza, in particolare quella di Alzheimer, dopo cinque anni. Questi risultati sono stati confermati anche in studi più recenti. Abbott e collaboratori (2004) hanno dimostrato, infatti, utilizzando dati dall'*Honolulu-Asia Aging Study*, che soggetti anziani che percorrevano camminando più di 3 Km circa al giorno, avevano un rischio di sviluppare demenza del 40% inferiore rispetto a chi percorreva distanze più brevi. Tuttavia non può essere esclusa una causalità inversa dell'associazione rilevata. La riduzione dell'attività fisica osservata potrebbe essere legata a una manifestazione precoce di demenza, non ancora evidenziabile ai test neuropsicologici. Larson e collaboratori (2006) hanno

cercato di ovviare a tale problema includendo nel loro studio solo gli anziani che ottenevano un punteggio superiore al 75° percentile. Anche in questo caso i dati indicano che vi è un effetto protettivo sul rischio di sviluppare demenza. Chi praticava esercizio fisico tre o più volte a settimana avevano un rischio di sviluppare demenza del 32% inferiore rispetto a chi si esercitava meno di tre volte a settimana anche dopo aggiustamenti per numerosi fattori quali il genotipo ApoE, le malattie cardiovascolari, il diabete, lo stile di vita e la depressione. Anche il recente studio pilota LIFE, condotto su anziani sedentari (70-89 anni) ad alto rischio di disabilità coinvolti in attività motoria di moderata intensità, ha confermato, a distanza di un anno, il miglioramento delle funzioni cognitive in parallelo con il potenziamento delle prestazioni fisiche (Williamson *et al.*, 2009).

I risultati ottenuti in questo ambito, però non sono univoci e mentre alcuni evidenziano un miglioramento delle funzioni cognitive in risposta all'esercizio fisico, altri falliscono nel dimostrare tale effetto. Dustman e collaboratori (1984), ad esempio, hanno osservato, in soggetti d'età compresa tra i 55 e i 70 anni, che coloro che praticavano attività aerobica per quattro mesi mostravano un significativo miglioramento delle funzioni cognitive rispetto a chi non faceva nulla o a chi praticava esercizi di flessibilità e forza. Contrariamente, Madden e collaboratori (1989), in un campione di 85 anziani, non hanno osservato nessun effetto significativo dell'esercizio aerobico, rispetto ad un programma di esercizio non aerobico o a nessuna attività. La variabilità ottenuta dai diversi trial clinici può essere spiegata da diversi fattori, quali ad esempio la diversità dei programmi e delle misure delle funzioni cognitive utilizzate e della scarsa numerosità del campione esaminato.

Allo scopo di ottenere una complessiva interpretazione dei risultati ottenuti, recentemente Colcombe e Kramer (2003) hanno condotto una meta-analisi unificando i dati provenienti dagli studi d'intervento pubblicati tra il 1966 e il 2001. I risultati sembrano evidenziare l'efficacia dell'esercizio fisico aerobico nel migliorare, in particolare, le funzioni esecutive di controllo, processi come l'attenzione, la working memory, la pianificazione e la progettazione, che sono più sensibili al declino età-correlato (ad esempio Kramer, Humphrey, Larish, Logan & Strayer, 1994). I risultati rilevano inoltre che l'efficacia dell'esercizio fisico si osserva in trial di più lunga durata e in quelli che utilizzavano un programma di allenamento aerobico associato ad esercizi di forza e flessibilità. Nonostante questo, i risultati discrepanti ottenuti dai singoli trial e la scarsa numerosità dei campioni non permettono di trarre conclusioni definitive.

L'effetto dell'attività motoria sulle funzioni cognitive sarebbe mediato, nei modelli animali, da un incremento di fattori neurotrofici importanti per la crescita e la sopravvivenza neuronale, quali il *Brain Derived Neurotrophin Factor* –BDNF, la serotonina e l'*Insulin-like growth factor-1* -IGF-1 (Carro, Trejo, Busiguina & Torres-Aleman, 2001; van Praag, Shubert, Zhao & Gage, 2005; Vaynman, Ying, Yin & Gomez-Pinilla, 2006). Questi effetti sarebbero particolarmente evidenti a carico dell'ippocampo, una regione cerebrale che riveste un ruolo centrale nei processi di apprendimento e memoria, e che appare essere particolarmente colpita nell'AD (Cotman & Berchtold, 2002). Sempre in studi sperimentali condotti su animali da laboratorio è stato anche osservato che l'attività fisica si accompagna a riduzione dell'accumulo a livello cerebrale di prodotti di neuro-degenerazione, tra cui le

placche  $\beta$ -amiloidi (Adlard *et al.*, 2005), accumulo di radicali liberi e di marcatori dell'inflammazione (Das, 2004), anch'essi coinvolti nella patogenesi della demenza e del declino cognitivo. Risultati analoghi sono stati riscontrati nei cani: un ambiente arricchito, l'esercizio fisico e una dieta ricca di antiossidanti possono diminuire i livelli di  $\beta$ -amiloide con miglioramento della performance cognitiva (Studzinski *et al.*, 2006).

#### 1.6.2 Esercizio fisico, funzioni cognitive e demenza

Le cadute, la malnutrizione, i disturbi del comportamento e la depressione sono alcune delle complicazioni che si sviluppano nel corso dell'AD. Questi determinano un alto tasso di ospedalizzazione, disabilità, istituzionalizzazione e morte (Rolland, Abellan van Kan & Vellas, 2008). Alcuni studi randomizzati controllati (RCT), evidenziano come l'attività fisica possa essere una chiave per prevenire e gestire tali complicazioni. Rolland e collaboratori (2000), ad esempio, hanno dimostrato come dopo 7 settimane di allenamento con esercizi di resistenza, quali camminare e andare in bicicletta, si sono ridotti i disturbi alimentari, comportamentali e i rischi di cadute in pazienti con AD. Teri e collaboratori (2003) hanno dimostrato che l'esercizio fisico svolto per tre mesi a casa in associazione a un supporto ai caregiver per la gestione dei disturbi comportamentali, ha determinato un miglioramento nei pazienti circa la loro salute fisica e i sintomi depressivi. Più recentemente Rolland e collaboratori (2007) hanno riportato l'efficacia di un programma di esercizi fisici svolto due volte a settimana per un'ora ciascuno, per un periodo di un anno. Tale trattamento, che comprendeva anche esercizi di potenziamento degli arti inferiori come ad esempio alzarsi e sedersi da una sedia o l'elevazione laterale della gamba in posizione eretta,

ha permesso di attenuare il declino nelle abilità funzionali dei pazienti (ADL). Un altro studio ha valutato l'effetto dell'esercizio fisico sulle abilità funzionali. Santana-Sosa e collaboratori (2008) hanno selezionato un gruppo di 16 pazienti con diagnosi di AD lieve-moderata, otto dei quali hanno partecipato per tre mesi a un programma di attività fisica. Gli esercizi erano volti a migliorare la mobilità articolare di spalle, polsi, ginocchia e caviglie, la resistenza attraverso esercizi con elastici e la coordinazione attraverso esercizi con palline di spugna (si chiedeva ad esempio di farle rimbalzare, lanciarle e afferrarle). Gli altri otto pazienti non hanno svolto nessuna attività specifica. Solo i pazienti del gruppo sperimentale hanno avuto un miglioramento significativo nella forza muscolare, nella flessibilità, nell'agilità nel coordinamento e nella resistenza, tutti aspetti che riducono il rischio di cadute. Inoltre vi è stato un miglioramento associato alla capacità di svolgere, in modo indipendente, attività come camminare, alzarsi dalla sedia, spostarsi dal letto alla sedia, lavarsi e vestirsi.

Una recente review (van Uffelen, Chin, Hopman-Rock & van Mechelen, 2008) ha analizzato 23 studi per verificare l'efficacia di programmi di esercizi fisici sulle abilità cognitive sia in persone cognitivamente sane che in pazienti con declino cognitivo. Di questi solo 5 studi hanno mostrato un beneficio nelle prove di memoria e delle funzioni esecutive di controllo. Le attività erano di tipo aerobico o comprendevano esercizi di forza e flessibilità. A causa, però dei pochi studi e della grande variabilità delle popolazioni di studio gli autori hanno concluso che non è ancora possibile affermare l'efficacia di tali interventi. Anche la review di Forbes e collaboratori (2008) non ha trovato sufficienti evidenze sull'efficacia di programmi di

attività fisica sulle funzioni cognitive, la funzionalità, l'umore, il comportamento e la mortalità di persone con demenza e sulla qualità di vita dei caregiver, a causa di pochi studi rigorosi (su 4 selezionati solo uno è stato preso in esame). Gli autori indicano come necessaria l'identificazione di programmi dettagliati in base alla frequenza, intensità e durata.

## 1.7 STRUTTURA DEGLI STUDI PRESENTATI NELLA TESI

Partendo dai dati presenti in letteratura gli studi che verranno presentati nei successivi capitoli, hanno voluto indagare l'efficacia di cicli di training cognitivo (CT) differenziando le tecniche di indagine: valutazioni neuropsicologiche e indici elettrofisiologici quali i potenziali evento-relati (ERP) per valutare eventuali modificazioni cerebrali.

Inizialmente si è voluto verificare l'efficacia di ripetuti cicli di CT nell'arco di un anno per verificare la possibilità, con tale intervento, di rallentare la progressione della patologia attraverso l'analisi di dati neuropsicologici. Successivamente, oltre alla valutazione neuropsicologica, sono state condotte analisi utilizzando indici elettrofisiologici quali i potenziali evento-relati (ERP), sia dopo un ciclo di CT sia dopo un ciclo di CT associato ad esercizi ed attività fisica. In Tabella 1 viene riportato lo schema dettagliato degli studi

Tutti gli studi sono stati approvati dal comitato etico della Facoltà di Psicologia dell'Università di Padova e sono stati eseguiti in accordo con le norme etiche previste dalla Dichiarazione di Helsinki.



**Tabella 1.** Schema degli studi della tesi.

	<b>Trattamento</b>	<b>Durata</b>	<b>Valutazione</b>
<b>Studio 1</b>	CT	5 cicli mensili nel corso di un anno (un ciclo: 20 incontri / 2 ore a incontro)	- Valutazione neuropsicologica (modificazioni cognitive, emotive e funzionali).
<b>Studio 2</b>	CT	un ciclo di 5 settimane (20 incontri / 2 ore a incontro)	- Valutazione neuropsicologica (modificazioni cognitive, emotive e funzionali); - Analisi ERP.
<b>Studio 3</b>	CT + esercizi e attività fisica	un ciclo di 5 settimane (20 incontri / 4 ore a incontro)	- Valutazione neuropsicologica (modificazioni cognitive, emotive e funzionali, qualità di vita, andatura ed equilibrio); - Analisi ERP.



## SESSIONE SPERIMENTALE

### CAPITOLO 2

#### Cicli ripetuti di Training Cognitivo (CT) nella Demenza di Alzheimer (AD)

Come esposto precedentemente i dati presenti in letteratura circa il CT per persone con AD in fase lieve-moderata, risultano contrastanti. Le principali cause di questi risultati si possono identificare nel numero ristretto dei campioni (De Vreese *et al.*, 1998) e nella scarsa frequenza e durata dell'intervento, per esempio un'ora alla settimana per cinque settimane (Davis *et al.*, 2001) o un'ora al giorno, cinque giorni alla settimana per otto settimane (Quayhagen *et al.*, 2000) e in problemi metodologici (Clare *et al.*, 2003).

Mondini e collaboratori (2005) hanno valutato l'efficacia di un ciclo di CT di un mese (ogni giorno, due ore al giorno) comparando la performance di 6 pazienti con AD in trattamento farmacologico: tre di questi (gruppo sperimentale) hanno partecipato al ciclo di CT, mentre gli altri tre (gruppo di controllo) hanno proseguito nella sola terapia farmacologica. Alla fine del trattamento, il gruppo sperimentale ha mostrato un miglioramento nelle performance cognitive in quasi tutte le prove neuropsicologiche somministrate. Tuttavia, a distanza di tre mesi (follow-up) dalla fine del trattamento, la performance alle prove è ritornata ai valori della baseline, cioè prima del trattamento. Il beneficio, quindi, indotto da un ciclo di CT non viene mantenuto a lungo termine.

*Obiettivo* del presente studio è stato verificare l'ipotesi secondo cui cicli ripetuti

di CT possono rallentare la progressione della patologia, mantenendo invariato il quadro cognitivo, senza perdere i benefici ottenuti dai singoli cicli di trattamento, a differenza invece di attività più generiche condotte presso Centri Diurni. E' stata quindi valutata la performance cognitiva di persone con diagnosi di AD lieve-moderata, che hanno partecipato a cicli di CT per un anno, confrontandola con quella dei pazienti che hanno partecipato ad attività più generiche di un Centro Diurno. Il confronto è stato fatto utilizzando test quali il Mini Mental State Examination (MMSE), una batteria specifica per tale patologia, Milan Overall Dementia Assessment (MODA), e specifici test che coinvolgono le funzioni esecutive di controllo. Inoltre è stato valutato l'umore e le abilità funzionali.

L'ipotesi era che ripetuti cicli di CT lungo l'arco di tempo di un anno potessero mantenere invariato il quadro cognitivo nel gruppo sperimentale. Dal momento che l'AD è una patologia neurodegenerativa progressiva non ci aspettavamo un miglioramento nelle funzioni cognitive ma solo un mantenimento che potrebbe permettere ai pazienti di mantenere una parziale autonomia il più a lungo possibile.

## 2.1 MATERIALI E METODI

### 2.1.1 Partecipanti

Sono stati selezionati 32 pazienti con diagnosi di AD probabile di grado lieve-moderato, presso l'Unità di Valutazione Alzheimer (U.V.A.) della Casa di Cura *Figlie di San Camillo* di Cremona. Tutti i pazienti sono stati valutati sulla base di esami neuroradiologici (RM e/o TC cerebrale), visita geriatrica presso l'U.V.A. e valutazione neuropsicologica. Le diagnosi incontravano i criteri del DSM-IV (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 1994; American Psychiatric

Association, 1994) e del NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and Related Disorders Association; McKhann *et al.*, 1984; Dubois *et al.*, 2007).

I pazienti assumevano farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi (Donepezil a un dosaggio di 5 o 10mg/die) da almeno un mese prima dell'inizio dello studio. Il punteggio del MMSE era compreso in un range tra 18 e 24/30. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: 16 nel gruppo sperimentale e 16 in quello di controllo.

#### 2.1.2 Programma delle attività

I sedici pazienti del gruppo sperimentale hanno partecipato a cinque cicli mensili di trattamento (20 incontri / 2 ore a incontro) con una pausa di 5 settimane circa tra ogni ciclo. Gli altri sedici pazienti del gruppo di controllo hanno partecipato alle attività di un Centro Diurno dove, negli stessi periodi in cui il gruppo sperimentale si incontrava in piccoli gruppi, si riunivano anch'essi in piccoli gruppi con un operatore per svolgere attività generiche come ascoltare la musica, leggere il giornale, giocare a carte o a tombola, mantenendo lo stesso numero di incontri e di ore. Negli altri periodi di tempo, in cui il gruppo sperimentale non svolgeva nessuna attività controllata, continuavano a condurre le attività usuali del centro. I piccoli gruppi (4/5 pazienti per gruppo) sono stati formati in base all'età dei partecipanti e il grado di severità della patologia.

Uno psicologo ha condotto i gruppi sperimentali giornalmente: un gruppo al mattino (dalle 10.00 alle 12.00) e un gruppo nel pomeriggio (dalle 14.00 alle 16.00). Durante il periodo di inattività di un gruppo (dopo un ciclo di CT) un altro gruppo partecipava agli incontri secondo le stesse modalità. Il trattamento veniva condotto in

una grande stanza con pochi stimoli distraenti sul muro e nessun oggetto sul tavolo eccetto il computer portatile utile per la proiezione di immagini. Un tavolo rettangolare permetteva ai partecipanti e allo psicologo di interagire faccia a faccia.

Le giornate erano organizzate secondo uno schema prestabilito: un primo periodo di 50 minuti circa di attività cognitive, 10 minuti di pausa e altri 50 minuti circa di attività; gli ultimi 10 minuti erano usati per ricordare la data del giorno, la data del prossimo incontro e per i saluti. Gli esercizi specifici erano volti a stimolare l'orientamento spazio-temporale, la memoria, l'attenzione, la percezione e l'analisi visiva degli stimoli, oltre che di valutazione e riconoscimento delle espressioni emotive. Questo schema è rimasto invariato durante il CT, mentre il grado di difficoltà degli esercizi proposti è stato progressivamente aumentato. Gli esercizi erano di tipo carta-matita o venivano presentati al computer (ad esempio si proiettavano immagini o fotografie), il computer però non veniva fatto usare ai pazienti. I tipi di attività utilizzate sono state descritte nello specifico nel lavoro di Mondini e collaboratori (2005), di seguito vengono riportati alcuni esempi.

- Esercizi di *Orientamento temporale*. Dopo aver denominato disegni di capi d'abbigliamento, veniva chiesto di associarli a immagini relative alle quattro stagioni; oppure veniva chiesto di posizionare le lancette mobili di un orologio sull'orario richiesto.
- Esercizi di *Orientamento spaziale*. I pazienti dovevano immaginare di essere all'interno di un appartamento e di spostarsi da una stanza all'altra indicando la direzione da prendere (ad es., destra, sinistra, avanti).

- Esercizi di *Attenzione*. Venivano lette parole appartenenti a diverse categorie semantiche, ogni volta che i pazienti sentivano una parola iniziare con una certa lettera, stabilita precedentemente, dovevano battere la mano sul tavolo o scriverla su un foglio.
- Esercizi di *Memoria*. Ricordare il nome delle altre persone appartenenti al gruppo, un'immagine vista per qualche minuto o un articolo breve di giornale.
- Esercizi di *Linguaggio*. Utilizzare delle lettere scritte su cartoncini per creare delle parole appartenenti a diverse categorie semantiche, o mettere in ordine alfabetico diverse parole scritte su un foglio.
- Esercizi di *Ragionamento Logico*. Composizione di puzzle a 4 o 6 pezzi o riordinamento di frasi secondo una sequenza logica (ad es., vado al supermercato, compro le verdure, cucino la minestra, mangio e lavo i piatti).
- *Attività di vita quotidiana*. Rispondere al telefono e ricordare il messaggio anche a distanza di tempo; leggere il giornale e commentare le notizie del giorno.

Tutti gli esercizi sono stati pubblicati in un libro edito da Raffaello Cortina Editore (Bergamaschi, Iannizzi, Mondini, & Mapelli, 2008).

Ogni sessione iniziava con esercizi di orientamento e con esercizi di memoria circa le caratteristiche di ciascun partecipante (es., nome, professione e colore preferito). I dieci minuti di pausa aiutavano i pazienti a riprendere energia, creando un'atmosfera serena tra i membri del gruppo e l'operatore, facendo anche attività rilassanti come conversare su esperienze passate riferite alla propria vita.

### 2.1.3 Valutazione Neuropsicologica

Per valutare le abilità cognitive dei pazienti sono state somministrate prove cognitive, una scala per valutare l'umore e due questionari per valutare le abilità funzionali. Di seguito vengono descritte brevemente tutte le prove.

- MMSE (Folstein, Folstein & Mc Hugh, 1975; versione italiana in Magni, Binetti, Bianchetti, Rozzini & Trabucchi, 1996). Questo test permette di ottenere un punteggio globale del livello di compromissione cognitiva valutando, sia pur sommariamente, diverse aree cognitive: orientamento spazio-temporale, memoria, funzioni esecutive, linguaggio (ripetizione, comprensione orale e scritta, denominazione) e abilità prassico-costruttive.

- MODA (Brazzelli, Capitani, Della Sala, Spinnler & Zuffi, 1994). Anche questa è una batteria da utilizzare per lo screening neuropsicologico ed è, quindi, modellata sulla base dei deficit che i pazienti con demenza possono mostrare ai diversi livelli di gravità. E' composta da tre sezioni comprendenti ognuna diverse prove: (a) "Orientamento" che include test di orientamento temporale, spaziale, personale e familiare; (b) "Autonomia nella vita quotidiana"; (c) "Test Neuropsicologici", che include: apprendimento reversal, test di attenzione, test di intelligenza verbale, test di memoria episodica, test di fluenza semantica, test dei gettoni, test per l'agnosia digitale e l'aprassia costruttiva e lo street's completion test.

Sei specifici test tratti dall'Esame Neuropsicologico Breve (ENB; Mondini, Mapelli, Vestri & Bisiacchi, 2003):

- Test di Memoria con Interferenza a 10 secondi, basato sul paradigma di Brown-Peterson con lo scopo di valutare la capacità della memoria di lavoro durante l'esecuzione di un compito distraente che impedisca la reiterazione sub vocalica.



Dopo aver presentato un trigramma di lettere, ai soggetti è chiesto di contare in avanti di due in due a partire da un numero sempre diverso per 10 secondi e poi ripetere il trigramma.

- Test di Astrazione. Lo scopo di questo test è quello di osservare le capacità di ragionamento logico e di astrazione di concetti. In particolare, si vuole analizzare la capacità di astrarre il concetto sovraordinato che accomuna il significato di due vocaboli (es., braccio e gamba, ridere e piangere, mangiare e dormire).

- Test di Memoria di Prosa Immediata. Scopo di questa prova è verificare la capacità di memorizzare un racconto. La prova implica anche l'impiego di meccanismi di integrazione e pianificazione delle informazioni. L'esaminatore legge una storia costituita da 28 elementi e il soggetto deve successivamente ripeterla riportando più elementi possibili.

- Test delle Figure Aggrovigliate. Questo test misura le abilità nel discriminare la figura dallo sfondo e il controllo (inibizione) sulle risposte già fornite.

- Test di Fluenza Verbale Fonemica. Scopo del test è quello di verificare la capacità del soggetto di recuperare parole dal lessico, selezionandole sulla base del fonema iniziale. Vengono testate le abilità di accesso e di recupero lessicale oltre che la capacità di selezionare un'adeguata strategia di ricerca.

- Test dell'Orologio, che coinvolge diverse abilità cognitive come quelle di rappresentazione mentale che permettono al soggetto di recuperare mentalmente l'immagine corretta dell'orologio, la selezione e pianificazione della disposizione dei numeri nel quadrante, il ragionamento e le abilità prassiche.

Una scala per valutare la depressione e il tono dell'umore:

- Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD; Alexopoulos, Abrams, Young & Shamoian, 1988). Questa scala ha lo scopo di valutare la depressione nelle persone anziane con demenza ed è stata testata in base all'affidabilità, la sensibilità e la validità in pazienti inseriti in comunità, in ospedale e nelle case di cura.

Infine, due questionari per valutare l'autonomia:

- Activities of Daily Living (ADL; Katz, Ford, Moskowitz, Jackson & Jaffe, 1963). Questo questionario descrive le attività essenziali coinvolte nell'indipendenza personale quali fare il bagno, vestirsi, utilizzare i servizi igienici, la capacità di muoversi in casa e l'incontinenza.

- Instrumental Activities of Daily Living (IADL; Lawton & Brody, 1969). Questo questionario descrive le attività necessarie per il mantenimento della propria indipendenza quali usare il telefono, fare la spesa, preparare i pasti, riordinare la casa, lavare, usare i mezzi di trasporto, assumere autonomamente le medicine e gestire il denaro. Queste attività coinvolgono di più l'aspetto cognitivo. Per gli uomini vengono considerati solo 5 item su 8.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a due valutazioni: all'inizio dello studio (T0) e dopo un anno (T1). Le valutazioni erano individuali e duravano circa un'ora e mezza, l'ordine delle prove era fisso e venivano somministrate da un esaminatore che non era a conoscenza della collocazione dei pazienti nei due gruppi. Tutte le prove erano di tipo carta-matita e le risposte erano segnate sul protocollo manualmente.

## 2.2 RISULTATI

A causa della numerosità del campione e della forma di distribuzione dei punteggi sono state utilizzate delle analisi non-parametriche. Tutte le analisi sono state condotte per valutare le differenze tra i due gruppi, sperimentale e di controllo. Il Wilcoxon signed rank test con correzioni continue ha mostrato che i due gruppi non differivano per età ( $V = 142.5$ , n.s.) e anni di studio ( $V = 174$ , n.s.; vedi Tabella 1).

Le differenze tra i due gruppi alla baseline e al follow-up (T0 e T1) sono state valutate attraverso il Kruskal-Wallis rank sum test, utilizzando i punteggi grezzi come variabile dipendente. Per avere una migliore descrizione dei dati, le differenze entro i gruppi sono state fatte utilizzando il Wilcoxon signed rank test con correzioni continue. Infine, il Binomial Effect Size Display (BESD; Randolph & Edmondson, 2005) è stato riportato per il MMSE e il MODA. Tutte le analisi statistiche sono state condotte sui dati grezzi utilizzando R 2.7.1 (R Development Core Team, 2007).

Media e Deviazione Standard ottenute ai test neuropsicologici dai due gruppi di pazienti alla baseline e al follow-up sono riportate nella Tabella 1. Il confronto tra gruppi a T0 non ha mostrato differenze significative in nessun test neuropsicologico, eccetto per il Test di Astrazione (Kruskal  $\chi^2(1) = 6.64$ ,  $p < 0.01$ ): nel gruppo sperimentale le prestazioni erano migliori rispetto al gruppo di controllo.

A T1, cioè dopo i cicli di CT a cui hanno partecipato i pazienti del gruppo sperimentale, le analisi hanno rilevato differenze fra i due gruppi in diversi test: MMSE (Kruskal  $\chi^2(1) = 15.69$ ,  $p < 0.001$ ), MODA (Kruskal,  $\chi^2(1) = 6.77$ ,  $p < 0.01$ ), Test di Memoria con Interferenza (Kruskal  $\chi^2(1) = 6.07$ ,  $p < 0.05$ ), Test di Astrazione (Kruskal  $\chi^2(1) = 12.92$ ,  $p < 0.005$ ),

**Tabella 1.** Media (M) e Deviazione Standard (S.D.) per le informazioni demografiche, punteggi ai test e alle scale per ogni gruppo alla baseline e al follow-up, e le differenze nei test tra i gruppi al follow-up.

	Gruppo Sperimentale (N=16)		Gruppo di Controllo (N=16)		Wilcoxon signed rank test	
	Media (S.D.)	Media (S.D.)	Media (S.D.)	Media (S.D.)	V	p
	T0	T1	T0	T1		
Età	78.19 (5.50)		77.72 (5.06)		142.5	n.s.
Scolarità	7.25 (3.24)		5.61 (2.30)		174	n.s.
Kruskal-Wallis rank sum test						
					$\chi^2$	p
MMSE	20.25 (2.95)	23 (2)	21.94 (2.01)	18.37 (2.96)	15.69	p < 0.001
MODA	74.50 (9.66)	78.31 (9.85)	75.44 (8.76)	69.95 (8.75)	6.77	p < 0.01
Memoria con Interferenza	1.50 (1.97)	2.44 (2.53)	1.61 (1.91)	0.75 (1.39)	6.07	p < 0.05
Astrazione	2.37 (1.41)	2.73(1.62)	1.11 (1.74)	0.56 (0.96)	12.92	p < 0.005
Memoria di Prosa immediata	3 (3.18)	4.12 (3.16)	3.44 (2.43)	3.31 (2.68)		n.s.
Fluenza Verbale Fonemica	7.01 (1.86)	8.07 (2.31)	6.28 (3.25)	4.56 (2.88)	10.65	p < 0.005
Figure Aggrovigliate	13.31 (5.36)	16.37 (6.11)	13.29 (5.46)	10.56 (5.44)	7.51	p < 0.01
Orologio	3.87 (3.75)	6.34 (2.73)	3.55 (2.70)	3.06 (2.84)	7.41	p < 0.01
ADL	5.06 (1.12)	4.75 (1.34)	5.18 (1.18)	3.75 (1.75)		n.s.
IADL	3.94 (2.51)	3.56 (2.34)	3.94 (2.41)	2.62 (1.76)		n.s.
CSDD	29.37 (4.47)	30.44 (4.87)	27.19 (8.28)	26.75 (7.73)		n.s.

Test di Fluenza Verbale Fonemica ( $\chi^2(1) = 10.65, p < 0.005$ ), Test dell'Orologio (Kruskal  $\chi^2(1) = 7.41, p < 0.01$ ) e Test delle Figure Aggrovigliate (Kruskal  $\chi^2(1) = 7.51, p < 0.01$ ). In tutti i test le prestazioni del gruppo sperimentale erano significativamente migliori rispetto a quelle del gruppo di controllo. Nel confronto entro i gruppi (T0 vs. T1) le analisi hanno mostrato, nel gruppo sperimentale, differenze significative nel MMSE ( $V = 0, p < 0.001$ ), MODA ( $V = 29, p < 0.05$ ), Test delle Figure Aggrovigliate ( $V = 13.5, p < 0.05$ ) e Test dell'Orologio ( $V = 7, p < 0.005$ ), dove i punteggi a T1 erano significativamente più alti rispetto a quelli di T0.

Al contrario, nel gruppo di controllo i punteggi a T1 erano significativamente più bassi rispetto a T0 nel MMSE ( $V = 91, p < 0.005$ ), MODA ( $V = 128, p < 0.001$ ), Test delle Figure Aggrovigliate ( $V = 88, p < 0.05$ ) e Test di Fluenza Verbale Fonemica ( $V = 122.5, p < 0.01$ ).

Per quanto riguarda le scale CSDD, ADL e IADL, sia a T0 sia a T1, l'analisi tra gruppi non ha mostrato differenze significative. Nel confronto entro i gruppi (T0 vs. T1), nel gruppo sperimentale, le analisi non hanno mostrato variazioni significative, mentre il gruppo di controllo ha ottenuto punteggi più bassi nel confronto T0 vs. T1 alle scale ADL ( $V = 78, p < 0.01$ ) e IADL ( $V = 75.5, p < 0.01$ ).

Di seguito è anche riportato il Binomial Effect Size Display (BESD; Randolph & Edmondson, 2005) per alcuni test. Il BESD è un metodo che permette di illustrare l'importanza pratica di un effetto mostrando l'effect-size come tabella di contingenza 2 x 2. A differenza dalle altre misure di effect-size (come  $r$ ,  $r^2$  o  $d$ ) è un modo più chiaro per mostrare l'efficacia di un trattamento. Le righe in una tabella BESD mostrano la variabile indipendente come predittore dicotomico, ad esempio,

l'appartenenza al gruppo sperimentale o di controllo. Le colonne nella tabella mostrano la variabile dipendente come outcome dicotomico, come migliorato o non migliorato. I valori nel BESD vanno interpretati come percentuali teoriche che ci indicano quale sarebbe stato l'effetto del trattamento se il 50% dei partecipanti avesse avuto un miglioramento e il 50% no, e se il 50% avesse ricevuto il trattamento e il 50% no (Randolph & Edmondson, 2005). Se un trattamento non ha effetto, allora ogni cella della tabella BESD dovrebbe avere un valore di 50%. Le percentuali nella tabella BESD sono calcolate a partire dai coefficienti di correlazione  $r$  di Pearson. Per calcolare le proporzioni di miglioramento nel gruppo che ha effettuato il trattamento e nel gruppo di controllo sono utilizzate le formule  $(.50 + r/2)$  e  $(.50 - r/2)$ . Questi valori sono quindi moltiplicati per 100 per ottenere il valore in percentuale. È importante sottolineare che i valori nella tabella BESD non mostrano le percentuali di miglioramento osservate nel gruppo che ha effettuato il trattamento e nel gruppo di controllo. Per esempio, nella tabella 2 le percentuali del MMSE non indicano che l'83.5% del campione che ha ricevuto il trattamento è migliorato e che il 16.5% del campione che ha ricevuto il trattamento non è migliorato. L'asimmetria di questi valori suggerisce indicativamente quale è l'efficacia del trattamento. Sostanzialmente, secondo le assunzioni del BESD ci si aspetta che miglioreranno l'83.5% dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento e solo il 16.5% dei pazienti nella condizione di controllo.

E' importante sottolineare che confrontando i punteggi tra T0 e T1, il beneficio del training emerge sia per il gruppo sperimentale nel suo complesso sia per ogni paziente su quasi tutti i test neuropsicologici (le performance a T1 erano migliori rispetto a quelle a T0).

**Tabella 2.** BESD: punteggi del MMSE e del MODA per entrambi i gruppi, sperimentale e di controllo.

Test / Gruppo	Successi	Fallimenti	Totale
MMSE			
Sperimentale	83,5	16,5	100
Controllo	16,5	83,5	100
Totale	100	100	200
MODA			
Sperimentale	70,5	29,5	100
Controllo	29,5	70,5	100
Totale	100	100	200

### 2.3 DISCUSSIONE

Nel presente studio abbiamo analizzato l'efficacia di ripetuti cicli di CT nel corso di un anno analizzando diverse aree cognitive, l'umore e le abilità funzionali nel quotidiano. I risultati riportati hanno mostrato come pazienti che hanno partecipato al CT, hanno migliorato la loro prestazione cognitiva in test che coinvolgevano principalmente le funzioni esecutive di controllo, e la prestazione agli altri test non peggiorava ma rimaneva stabile. Inoltre anche le abilità funzionali erano preservate. Il gruppo di controllo, invece, che ha partecipato ad attività più generiche in un Centro Diurno, a distanza di un anno ha mostrato un peggioramento in prove che coinvolgono principalmente le funzioni esecutive di controllo, inoltre c'è stato anche un peggioramento per quello che riguarda l'autonomia nel quotidiano, rilevabile non solo dalle scale somministrate ma anche dai colloqui con i familiari.

Per quanto riguarda il Test di Astrazione il gruppo sperimentale ha avuto prestazioni significativamente migliori alla baseline, rimaste poi invariate dopo il trattamento. Le prestazioni del gruppo di controllo sono rimaste invariate e non hanno subito un peggioramento. La differenza alla baseline tra i due gruppi potrebbe essere

spiegata dalla variabilità intraindividuale dei pazienti con AD, i quali a volte mostrano prestazioni leggermente diverse alle prove neuropsicologiche.

In entrambi i gruppi non ci sono stati drop-out né decessi durante l'anno di trattamento.

I risultati suggeriscono come cicli ripetuti di CT possono mantenere invariato il quadro cognitivo di persone con AD lieve-moderata, senza, però, generalizzare il beneficio ad attività di vita quotidiana. Da sottolineare che nel gruppo sperimentale, a differenza di quello di controllo, non vi è stato un peggioramento ad indicare quindi un mantenimento dell'autonomia che, in patologie degenerative, è sempre un ottimo risultato. Per quanto riguarda la scala dell'umore (CSDD) non si sono evidenziate differenze tra i due gruppi né un peggioramento a distanza di un anno di tempo. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che i due gruppi partecipavano ad attività di gruppo creando quindi nuove relazioni che permettevano loro di sentirsi meglio, percependo meno il senso di solitudine presente nelle persone anziane.

A livello cognitivo i cicli di CT non solo hanno rallentato il declino cognitivo, ma hanno anche permesso di ottenere performance migliori in prove che elicitano le funzioni esecutive di controllo. Questi risultati sono coerenti con altri studi che mostrano come questo tipo di trattamenti combinati (CT + terapia farmacologica) possono essere considerati efficaci per persone con AD di grado lieve-moderato in termini di mantenimento delle funzioni cognitive (Lowenstein, Acevedo, Czaja & Duara, 2004). Anche Davis e collaboratori (2001) hanno mostrato come interventi combinati come ad esempio la terapia farmacologica associata alla tecnica di associazione figura-nome, lo spaced-retrieval ed esercizi per l'attenzione possono migliorare la prestazione in queste aree cognitive, senza però generalizzare tali



risultati anche ad altre funzioni cognitive. Tali risultati risultano comunque importanti se li si legge nell'ottica dell'apprendimento. Pazienti con deterioramento cognitivo, se stimolati possono ancora apprendere informazioni anche se per un periodo limitato di tempo.

L'interpretazione dei risultati ottenuti deve essere fatta con cautela date le limitazioni in termini di dimensione del campione. Future ricerche dovrebbero esaminare altri aspetti quali lo stress dei caregiver e il carico assistenziale, aspetti relati all'istituzionalizzazione dei pazienti e il rapporto costi-benefici.



### CAPITOLO 3

#### Training Cognitivo e modificazioni corticali in pazienti con AD

Poca attenzione è stata rivolta allo studio di alterazioni funzionali durante l'elaborazione cognitiva utilizzando indici elettrofisiologici, quali i potenziali evento-relati (ERP) in pazienti con AD. Tuttavia, le recenti indagini condotte con queste tecniche hanno dimostrato che è possibile identificare significative alterazioni corticali correlate a meccanismi cerebrali deficitari in questa patologia (ad esempio Onofrj *et al.*, 2001; Lai *et al.*, 2010).

*Obiettivo* del presente studio è stato quello di valutare, dopo un ciclo di CT, sia eventuali modificazioni a livello neuropsicologico, sia modificazioni a livello dei network cerebrali utilizzando gli ERP. In particolare si è voluto verificare se il ripetuto esercizio di un compito cognitivo potesse produrre apprendimento e modificazioni dell'attività elettrica corticale in pazienti con AD, e se l'eventuale miglioramento ottenuto con il training potesse generalizzarsi anche ad un secondo compito (di controllo), non esercitato durante il periodo di stimolazione. Infine si è voluto verificare se, in un gruppo di pazienti con AD di grado lieve-moderato, l'essere esposto a un training cognitivo intensivo, in cui venivano svolti esercizi linguistici di lettura (ad es., la lettura del giornale), potesse indurre un potenziamento delle reti linguistiche specifiche per parole ad alta frequenza d'uso nell'Italiano scritto. Dato che i pazienti leggevano il quotidiano, venivano in contatto con parole ad alta frequenza nella lingua italiana scritta. In seguito a un'esposizione passiva a parole frequenti, ci si dovrebbe aspettare un aumento della rilevanza semantica di tali parole, e, di conseguenza, un potenziamento delle reti preposte al loro riconoscimento

e alla successiva elaborazione.

### 3.1 MATERIALI E METODI

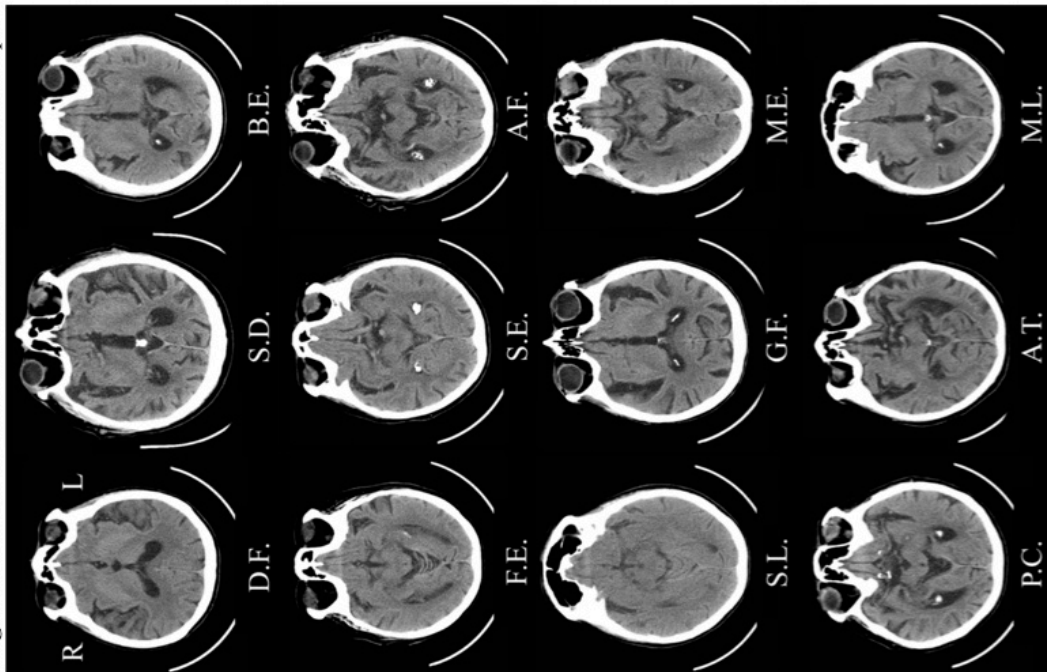
#### 3.1.1 Partecipanti

Dodici pazienti (10 donne e 2 uomini) con diagnosi di AD probabile di grado lieve-moderato (gruppo sperimentale), con età media di 78 anni e scolarità media di 8 anni, sono stati selezionati presso il centro di Unità di Valutazione Alzheimer (U.V.A.) della Casa di Cura *Figlie di San Camillo* di Cremona. Anche in questo caso, come nel precedente studio, le diagnosi incontravano i criteri del DSM-IV (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 1994; American Psychiatric Association, 1994) e del NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and Related Disorders Association; McKhann *et al.*, 1984; Dubois *et al.*, 2007). Tutti i pazienti sono stati esaminati e valutati sulla base: (a) della documentazione neuroradiologica (TC cranio) che ha evidenziato segni di atrofia cortico-sottocorticale, più evidenti in sede insulare, e atrofia ippocampale simmetrica con dilatazione del corno temporale dei ventricoli laterali, con quadri di entità variabile nei vari pazienti (Figure 3.1a e 3.1b); (b) della visita geriatrica presso l'U.V.A.; (c) dei sintomi neuropsicologici evidenziabili dai test neuropsicologici utilizzati per la valutazione di tale patologia (i punteggi ottenuti al MMSE erano compresi tra 18/30 e 26/30).

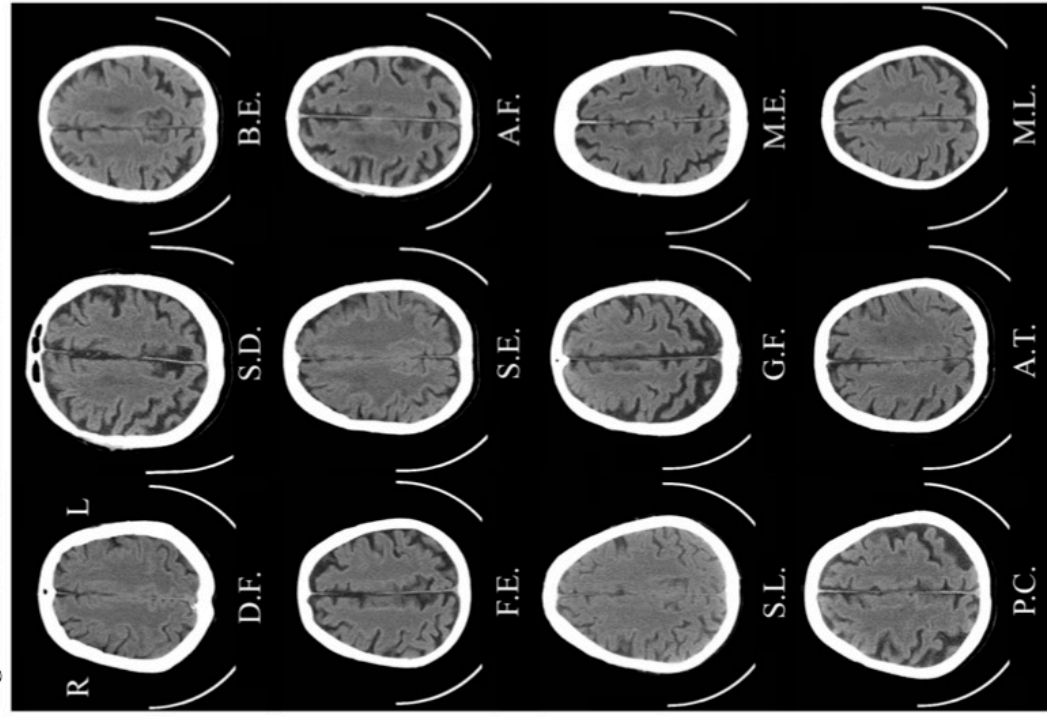
Tutti i pazienti erano in trattamento farmacologico con AchEI.

Sono state selezionate, inoltre, dodici persone sane, senza compromissioni cognitive (10 donne e 2 uomini; gruppo di controllo) con un'età media di 76 anni e una scolarità di 9 anni.

**Figura 3.1a** Sezione orizzontale a livello del lobo temporale.



**Figura 3.1b** Sezione orizzontale a livello corticale.



Entrambi i gruppi sono stati confrontati prima del trattamento e subito dopo sulla base della: (a) valutazione neuropsicologica; (b) analisi dell'attività elettrica corticale (ERP) durante l'esecuzione di tre compiti definiti Colore, Motorio e di Decisione Lessicale.

### 3.1.2 Metodo

Il gruppo sperimentale ha partecipato a un ciclo di CT secondo le modalità esposte nel precedente studio. Le sessioni di gruppo (massimo 4/5 persone) duravano due ore, quattro giorni alla settimana, per un totale di 40 ore distribuite in 5 settimane consecutive. Il gruppo è stato sottoposto a due valutazioni neuropsicologiche: prima dell'inizio del ciclo di trattamento (T0) e dopo le 5 settimane di CT (T1).

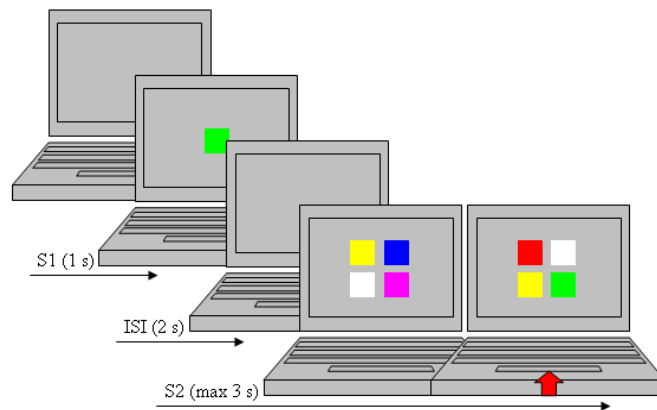
I test utilizzati sono stati quelli descritti nel precedente studio: MMSE (Folstein *et al.*, 1975; versione italiana in Magni *et al.*, 1996); MODA (Brazzelli *et al.*, 1994); Test di Memoria con Interferenza a 10 secondi, Test di Astrazione, Test di Memoria di Prosa Immediata, Test delle Figure Aggrovigliate, Test di Fluenza Verbale Fonemica, Test dell'Orologio, tutti tratti dall'Esame Neuropsicologico Breve (ENB; Mondini *et al.*, 2003); la Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD; Alexopoulos *et al.*, 1988); Activities of Daily Living (ADL; Katz *et al.*, 1963) e Instrumental Activities of Daily Living (IADL; Lawton & Brody, 1969).

Inoltre sono state condotte due registrazioni dell'attività elettrica corticale (EEG), prima dell'inizio del trattamento e subito dopo, durante lo svolgimento al computer di tre compiti (Colore, Motorio e di Decisione Lessicale) allo scopo di valutare l'efficacia del trattamento e la presenza di eventuali fenomeni di plasticità corticale indotte dal training intensivo sul funzionamento dei processi cognitivi stimolati.

Il gruppo di controllo ha eseguito una sola valutazione neuropsicologica con i test sopra elencati e una sola registrazione dell'attività EEG durante lo svolgimento dei tre compiti.

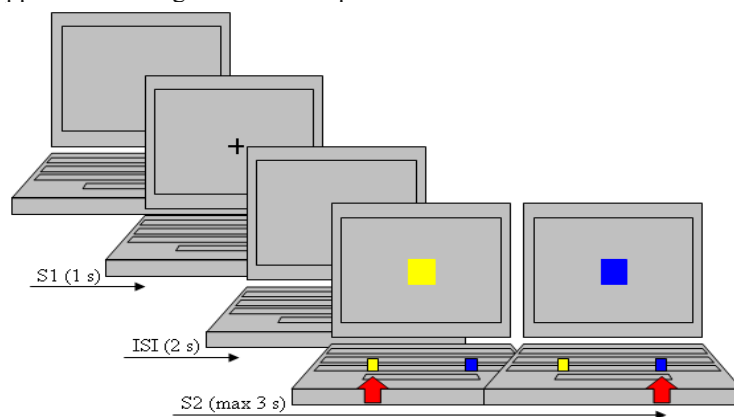
Durante la registrazione dell'attività EEG, mediante l'utilizzo dei potenziali evento-relati (ERP), ai partecipanti, seduti davanti allo schermo di un computer, era richiesto di eseguire tre compiti. Nel compito sperimentale, denominato Colore, esercitato durante tutto il periodo di trattamento, i pazienti dovevano memorizzare il colore di un singolo quadrato (prime o S1) presentato sullo schermo per 1 s e verificare se era presente tra 4 quadrati (target o S2) presentati contemporaneamente sullo schermo dopo 2 s. Nel caso in cui il paziente riconoscesse tra i 4 quadrati il colore del quadrato visto precedentemente, doveva rispondere premendo la barra spaziatrice, in caso contrario non doveva fare nulla (paradigma Go/No-Go). Gli stimoli target rimanevano visibili sullo schermo fino alla risposta, per un massimo di 3 s. La prova non durava più di 20 minuti e gli stimoli erano equamente ripartiti tra le due condizioni: 72 stimoli richiedevano risposta affermativa e 72 stimoli richiedevano l'inibizione della risposta (Figura 3.2).

**Figura 3.2** Rappresentazione grafica del compito Colore



Nel compito di controllo, definito Motorio, presentato solo durante le due valutazioni pre- e post-trattamento, compariva al centro dello schermo una croce di fissazione (prime o S1) per 1 s, che anticipava la comparsa di uno stimolo successivo (target o S2), un quadrato di colore giallo oppure blu: il paziente doveva rispondere il più velocemente possibile premendo sulla tastiera un tasto dello stesso colore del quadrato presentato (giallo oppure blu). Lo stimolo target (S2) rimaneva visibile sullo schermo fino alla risposta e, in ogni caso non oltre i 3 s, dopo i quali la risposta era considerata omessa. L'intervallo inter-stimolo (ISI) era stato fissato a 2 s e venivano presentati in tutto 80 coppie di stimoli; la durata massima complessiva del compito era di 10 minuti, ma la maggior parte dei pazienti era in grado di eseguirlo in meno di 8 minuti (Figura 3.3). Questo tipo di compito è particolarmente indicato per elicitare la comparsa della CNV (Birbaumer *et al.*, 1990).

**Figura 3.3** Rappresentazione grafica del compito Motorio

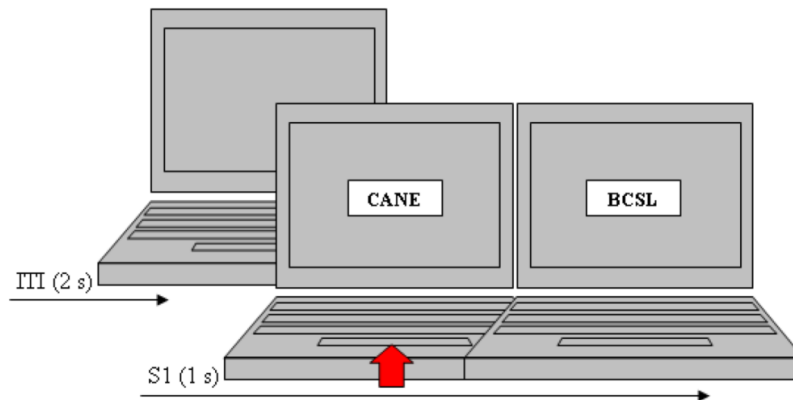


Nell'ultima prova, definita di Decisione Lessicale e presentata anch'essa soltanto nelle due sessioni di valutazione pre- e post-trattamento, compariva al centro dello schermo del computer uno stimolo target (S1) che poteva essere una parola o una non-parola per 1 s (Figura 3.4). I pazienti dovevano premere la barra spaziatrice della tastiera con la mano sinistra (mano non dominante) solo nel caso in cui



riconoscessero una parola, in linea con il tipico paradigma Go – No Go. In questo compito i trial erano in tutto 124, separati da un Intervallo Inter-Trial (ITI) di 2 s, suddivisi in 62 non parole (NW) e 62 parole (in Appendice A si trova la lista completa degli stimoli utilizzati nel compito). Tra le parole, inoltre, ne sono state selezionate 31 ad alta frequenza (HF; frequenza media:  $1080.58 \pm 244.27$ ) e 31 parole a bassa frequenza (LF; frequenza media:  $4.93 \pm 2.87$ ) a partire dal Corpus e Lessico di Frequenza dell’Italiano Scritto (CoLFIS; Laudanna, Thornton, Brown, Burani & Marconi, 1995; in Appendice B si trova la lista completa di parole LF e HF). Per questo compito il training cognitivo era solo indiretto: i pazienti, infatti, leggevano con regolarità il giornale durante il trattamento, incontrando, quindi, più spesso le parole ad alta frequenza.

**Figura 3.4** Rappresentazione grafica del compito di Decisione Lessicale



### 3.1.3 Acquisizione e analisi dei dati

L’attività elettroencefalografica (EEG) è stata registrata mediante l’applicazione sullo scalpo di 26 elettrodi di stagno, 19 posti su una cuffia elastica (ElectroCap), secondo il sistema internazionale 10-20 (Oostenveld & Praamstra, 2001), mentre gli altri 7 elettrodi sono stati applicati sotto ciascun occhio (Ve1-Ve2), sugli angoli

palpebrali esterni (He1-He2), sulla radice del naso (Nasion, Nz) e sui mastoidi (A1-A2).

Durante la registrazione EEG tutti gli elettrodi erano riferiti a Cz; successivamente, in fase di analisi, tutti i dati venivano convertiti off-line all'attività media di tutto lo scalpo (average reference). Il segnale EEG è stato acquisito utilizzando il software di acquisizione DC-MES (MES, München) in corrente continua (DC), con una risoluzione pari a 0.1  $\mu$ V e larghezza di banda compresa tra DC e 30 Hz. La frequenza di campionamento era fissa a 250 Hz e l'impedenza è stata mantenuta inferiore ai 10 k $\Omega$ .

Per quanto riguarda i primi due compiti (Colore e Motorio) nella fase di riduzione il segnale continuo è stato epocato in intervalli di 13 s, 1 s prima e 12 s dopo la comparsa del primo stimolo (S1), mentre nel compito di Decisione Lessicale il tracciato è stato epocato in intervalli di tre secondi, 1 s prima e 2 s dopo la comparsa dello stimolo. Ogni epoca è stata corretta dagli artefatti oculari, cioè dai movimenti orizzontali e verticali, e dai blink secondo il metodo di Berg e Scherg (1991, 1994), utilizzando il software B.E.S.A. (Brain Electrical Source Analysis, versione 5.1). I trial così corretti sono stati quindi ispezionati visivamente al fine di scartare quelli con ulteriori artefatti residui; inoltre, anche le epoche corrispondenti a risposte sbagliate sono state opportunamente scartate. Di tutte le epoche accettate (pari al 56.75% nel compito Colore, al 75.44% nel compito Motorio e al 70.44% in quello di Decisione Lessicale) è stato quindi eseguito l'average, mantenendo separati i tre compiti per ciascun paziente.

Relativamente all'analisi dei dati neuropsicologici sono state condotte analisi non-parametriche (Wilcoxon signed rank test con correzioni continue e Kruskal-

Wallis rank sum test). Per quanto riguarda l'analisi dei comportamentali (TR e ER), eseguita allo scopo di verificare la presenza di un effetto significativo del CT, sono stati eseguiti dei t test a due code tra le condizioni pre- e post-training.

L'ampiezza della CNV è stata monitorata in tre finestre temporali: 0.5-1 s, gli ultimi 500 ms di presenza dello stimolo; 1-2 s, fase iniziale della CNV; 2-3 s fase terminale della CNV, prima della comparsa dello stimolo target. Per l'analisi statistica sono stati selezionati 4 cluster, composti ciascuno da 3 elettrodi: anteriore sinistro (F7, T7, M1), anteriore destro (F8, T8, M2), posteriore sinistro (P3, P7, O1) e posteriore destro (P4, P8, O2). Per ciascun intervallo è stata condotta un'ANOVA in cui sono state messe a confronto le variabili Sessione (Pre- vs. Post-training), Compito (Colore vs. Motorio), Regione (Anteriore vs. Posteriore) e Lateralizzazione (Destra vs. Sinistra).

Per il compito di Decisione Lessicale, invece, sono stati analizzati due intervalli temporali: il primo compreso tra 124-140 ms corrispondente alla prima analisi sensoriale dello stimolo (P1) e il secondo compreso tra 180-200 ms, corrispondente al riconoscimento automatico della parola (N150 o Recognition Potential). Per l'analisi statistica sono stati selezionati 4 cluster, composti ciascuno da 4 elettrodi: anteriore sinistro (Fp1, F9, F7, F3), anteriore destro (Fp2, F10, F8, F4), posteriore sinistro (M1, P3, P7, O1) e posteriore destro (M2, P4, P8, O2). Per ciascun intervallo è stata condotta un'ANOVA, in cui sono state messe a fattore le variabili Training (Pre vs. Post), Stimolo (NW vs. LF vs. HF), Regione (Anteriore vs. Posteriore) e Lateralizzazione (Destra vs. Sinistra). I confronti post-hoc sono stati effettuati attraverso il test Newman-Keuls.

## 3.2 RISULTATI

### 3.2.1 Dati Neuropsicologici

Prima dell'inizio del trattamento (T0) e dopo il ciclo di training (T1) il gruppo sperimentale ha eseguito una valutazione neuropsicologica con diversi test per valutare i deficit cognitivi, l'umore e le abilità funzionali. Il gruppo di controllo, invece ha eseguito la stessa valutazione solo a T0 per essere certi che le persone non presentassero alcun tipo di deficit cognitivo o disturbo emotivo. Tutti i test e le scale somministrate sono risultate nella norma per età e scolarità. I due gruppi (sperimentale vs controllo) non differivano per età ( $V = 91$ , n.s.) e scolarità ( $V = 50.5$ , n.s.), mentre differivano nella prestazione a tutti i test neuropsicologici.

Nel confronto tra T0 vs. T1, nel gruppo sperimentale, non vi sono state differenze significative nelle prestazioni né alle prove cognitive né in nessun'altra scala somministrata. Nella Tabella 3 sono indicate le Medie e le Deviazioni Standard delle prove somministrate al gruppo sperimentale.

Come si può osservare vi sono lievi variazioni nella maggior parte delle prove che, tuttavia, non risultano statisticamente significative al Wilcoxon signed rank test con correzioni continue.

### 3.2.2 Dati EEG

Per quanto riguarda i dati EEG, il confronto pre- e post-training è stato svolto sia a livello comportamentale (tempi di risposta - TR - e percentuali d'errore) che a livello elettrofisiologico (analisi ERP). Solo per i compiti Colore e di Decisione Lessicale sono stati presi in esame due tipi di errori: le omissioni, quando il paziente doveva rispondere ma non lo faceva, e i falsi allarmi, quando non era prevista una risposta, ma il paziente rispondeva.

**Tabella 3.** Gruppo sperimentale: confronto T0 vs. T1.

Test	T0	T1	Wilcoxon signed rank test	<i>p</i>
	Media (S.D.)	Media (S.D.)		
MMSE	22.16 (1.85)	21.83 (2.21)	V = 33	0.60
MODA	76.38 (5.86)	78.53 (7.01)	V = 23	0.23
Memoria con Interferenza	2.25 (2.42)	2.66 (1.77)	V = 28	0.69
Astrazione	3.66 (1.61)	4.25 (1.48)	V = 7.5	0.15
Memoria di Prosa immediata	4.5 (2.35)	4.91 (2.57)	V = 27	0.62
Fluenza Verbale Fonemica	7.35 (2.48)	8.05 (2.60)	V = 19	0.41
Figure Aggrovigliate	15.33 (5.49)	15.16 (2.48)	V = 40	0.97
Orologio	7.04 (3.73)	6.70 (3.40)	V = 23	1
ADL	4.75 (1.21)	4.75 (1.21)	-	-
IADL	3.83 (2.91)	4.16 (2.66)	V = 0	1
CSDD	28.42 (4.72)	29.33 (5.19)	V = 5.5	0.17

Per quanto riguarda il gruppo sperimentale nel compito Colore l'analisi dei TR ha mostrato un significativo miglioramento [ $t_{11} = 2.8, p < 0.05$ ], che attesta l'effettivo vantaggio ottenuto in seguito al training intensivo. Inoltre, l'analisi dell'accuratezza nell'esecuzione del compito ha rilevato una riduzione significativa superiore al 50% sia delle omissioni [ $t_{11} = 3.9, p < 0.05$ ], sia dei falsi allarmi [ $t_{11} = 2.7, p < 0.05$ ].

Nel compito Motorio, si sono registrati TR significativamente minori nel post-training rispetto al pre-training [ $t_{11} = 2.31, p < 0.05$ ]. La performance dei pazienti è quindi risultata più rapida. Questo dato sembrerebbe riflettere una generalizzazione del beneficio indotto dal training cognitivo intensivo anche a un compito che non è stato allenato. Nessuna differenza è invece emersa sulle percentuali d'errore, che erano già molto basse prima del training (1.8 %).

Nell'analisi del compito di Decisione Lessicale sono stati considerati i dati di 11 pazienti, in quanto quelli relativi a un partecipante sono stati scartati per la

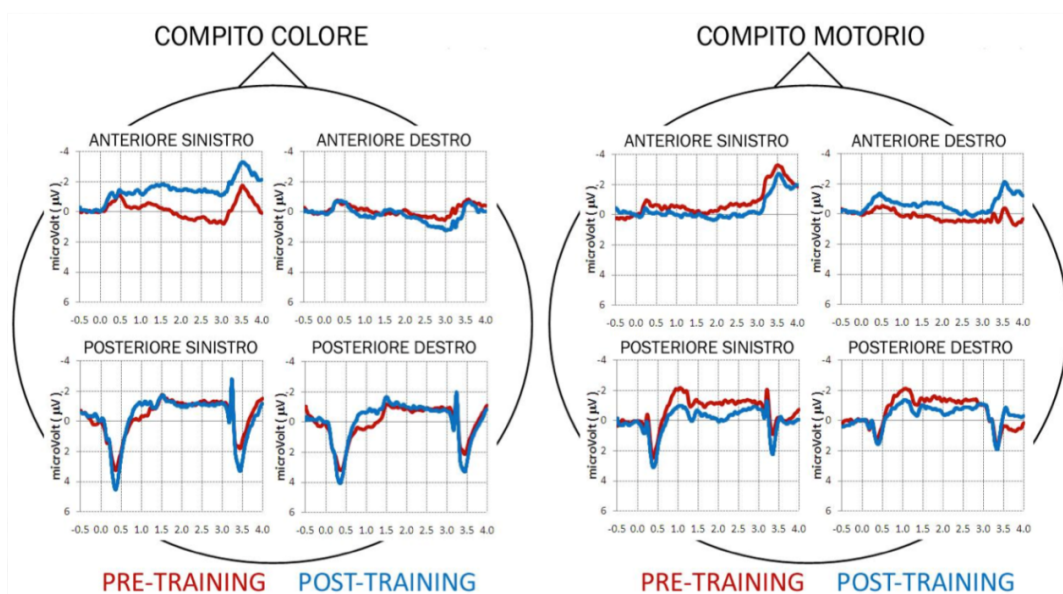
presenza di un numero eccessivo di artefatti nel tracciato EEG. Per quanto riguarda i TR ottenuti nel compito di Decisione Lessicale, l'analisi della varianza (ANOVA) ha rilevato un effetto principale del fattore Stimolo ( $F_{1,10} = 10.56, p < 0.01$ ), per cui, indipendentemente dal training, le parole LF richiedevano TR più alti rispetto a quelle HF (medie: 1062 ms e 973 ms, rispettivamente). Non sono, invece, emerse differenze significative nei TR, nelle omissioni e falsi allarmi prima e dopo il training.

Nel confronto tra i due gruppi (sperimentale vs. controllo) gli anziani sani commettevano in generale meno errori (omissioni e falsi allarmi) ed erano più veloci dei pazienti.

#### *Analisi delle forme d'onda – compiti Colore e Motorio.*

Dalla media delle forme d'onda del gruppo sperimentale (Figura 3.5) si può osservare nel compito Colore, dopo il training, una maggiore negatività nei siti anteriori di sinistra. Il compito Motore invece non mostra sostanziali differenze tra i siti anteriori e posteriori nel confronto pre- post-training.

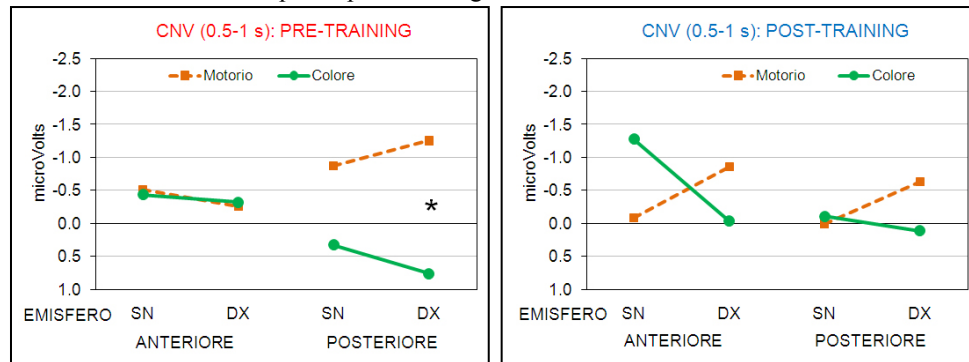
**Figura 3.5** Media delle forme d'onda del gruppo sperimentale.



Per quanto riguarda l'analisi dei potenziali evocati lenti, l'ampiezza della CNV è stata misurata, per entrambi i compiti, prima e dopo il training nei seguenti intervalli temporali: 0.5-1 s, 1-2 s, 2-3 s.

Nel gruppo sperimentale sono emersi differenti pattern d'attivazione. Nella finestra temporale tra 0.5 e 1 s la quadruplice interazione Training x Stimolo x Regione x Lateralizzazione ( $F_{1,11} = 5.26, p < 0.05$ ) mostrava come nelle regioni anteriori il pattern d'attivazione non era significativamente diverso né dal pre-training, né tra i due compiti. Nelle regioni posteriori di destra, invece, emergeva una differenza significativa prima del training tra i due compiti: il compito Motorio presentava una maggiore negatività rispetto al compito Colore; dopo il training, invece, non emergevano differenze significative tra i due compiti ( $p < 0.01$ ; Figura 3.6a).

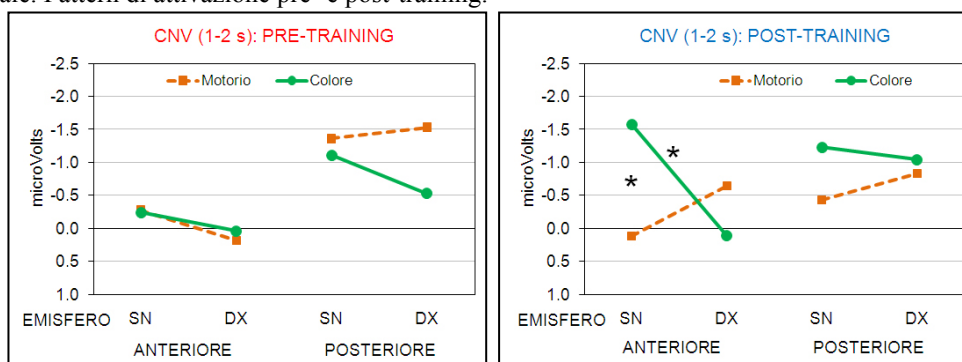
**Figura 3.6a** Quadruplice interazione Training x Stimolo x Regione x Lateralizzazione prima finestra temporale. Pattern di attivazione pre- e post-training.



Nella seconda finestra temporale tra 1 e 2 s la quadruplice interazione Training x Stimolo x Regione x Lateralizzazione ( $F_{1,11} = 8.05, p < 0.01$ ) mostrava come nelle regioni posteriori il pattern d'attivazione non era significativamente diverso né dal pre-training, né tra i due compiti. Nelle regioni anteriori prima del training non vi erano differenze significative tra i due compiti, dopo il training, invece, emergeva nel compito Colore una maggiore negatività nei siti anteriori di sinistra e una maggiore

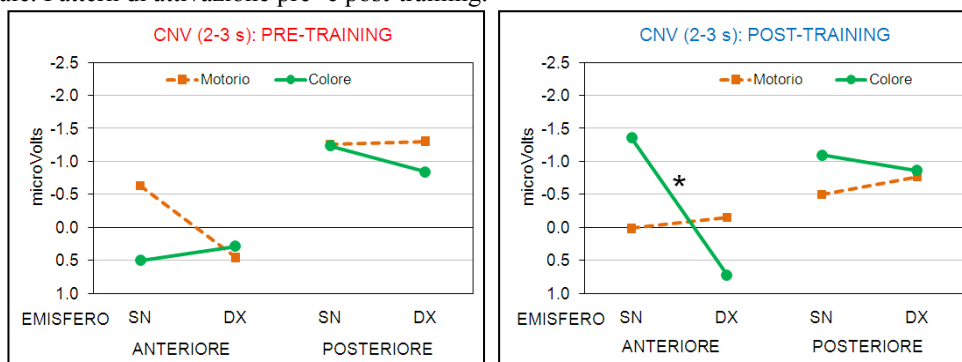
positività nel compito Motorio nei siti anteriori di sinistra ( $p < 0.05$ ; Figura 3.6b).

**Figura 3.6b** Quadruplica interazione Training x Stimolo x Regione x Lateralizzazione seconda finestra temporale. Pattern di attivazione pre- e post-training.



Nella terza finestra temporale tra 2 e 3 s la quadruplica interazione Training x Stimolo x Regione x Lateralizzazione ( $F_{1,11} = 6.44, p < 0.05$ ) mostrava come nelle regioni posteriori il pattern d'attivazione non era significativamente diverso né dal pre-training, né tra i due compiti. Nelle regioni anteriori prima del training non vi erano differenze significative tra i due compiti, dopo il training, invece, emergeva nel compito Colore una maggiore negatività nei siti anteriori di sinistra ( $p < 0.05$ ; Figura 3.6c).

**Figura 3.6c** Quadruplica interazione Training x Stimolo x Regione x Lateralizzazione terza finestra temporale. Pattern di attivazione pre- e post-training.

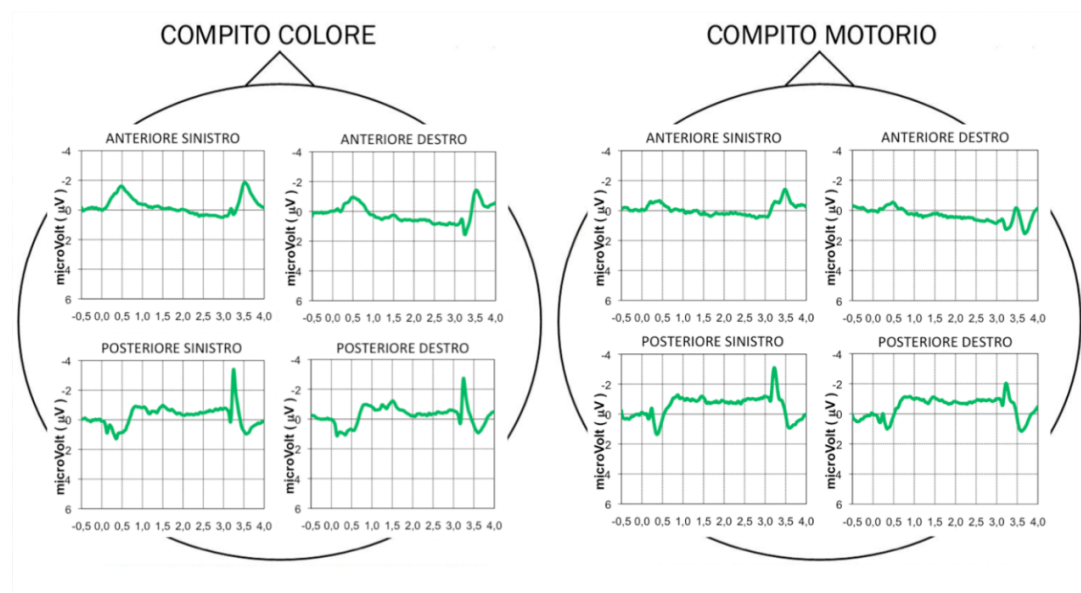


Dalla media delle forme d'onda del gruppo di controllo (Figura 3.7) si può osservare come nel compito Colore non vi sia una significativa differenza tra i siti anteriori e posteriori. Nel compito Motorio, invece, vi è una maggiore negatività nelle



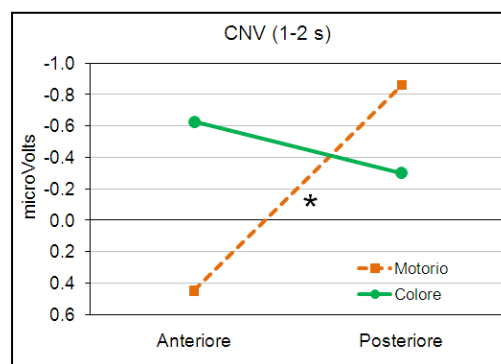
regioni posteriori rispetto a quelle anteriori.

**Figura 3.7** Media delle forme d'onda del gruppo di controllo.



L'ANOVA non ha evidenziato effetti principali o interazioni significative nel primo intervallo temporale (0.5-1 s), mentre nel secondo intervallo temporale (1-2 s) emergeva un'interazione Compito x Regione ( $F_{1,11} = 5.79, p < 0.05$ ; Figura 3.8). Solo il compito Motorio presentava una maggiore negatività nei siti posteriori.

**Figura 3.8** Gruppo sperimentale: duplice interazione Compito x Regione, seconda finestra temporale.

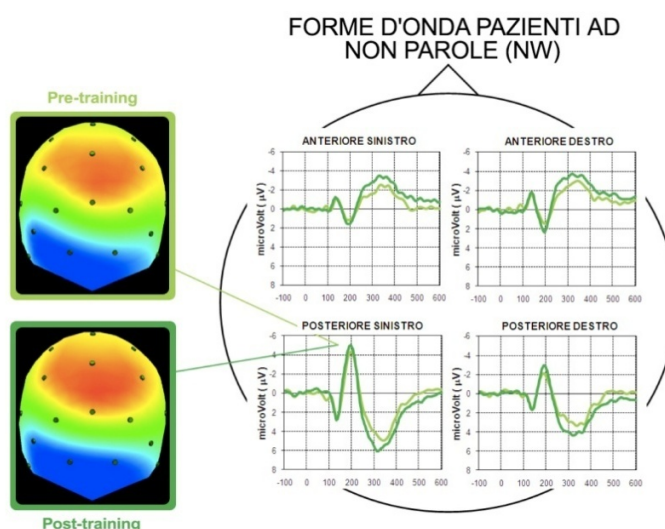


Nel terzo intervallo temporale (2-3 s) l'effetto principale Regione ( $F_{1,11} = 9.32, p < 0.05$ ) mostrava una maggiore negatività nelle regioni posteriori.

### Analisi delle forme d'onda – compito di Decisione Lessicale.

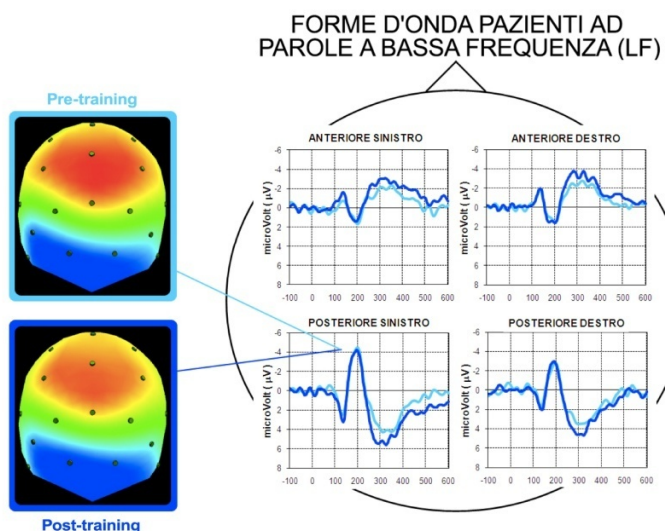
Dalla media delle forme d'onda del gruppo sperimentale si può osservare una maggiore negatività nei siti posteriori di sinistra sia per le non parole (Figura 3.9a),

**Figura 3.9a** Forme d'onda e spline maps relative della componente N150 nel gruppo sperimentale: non parole (NW).

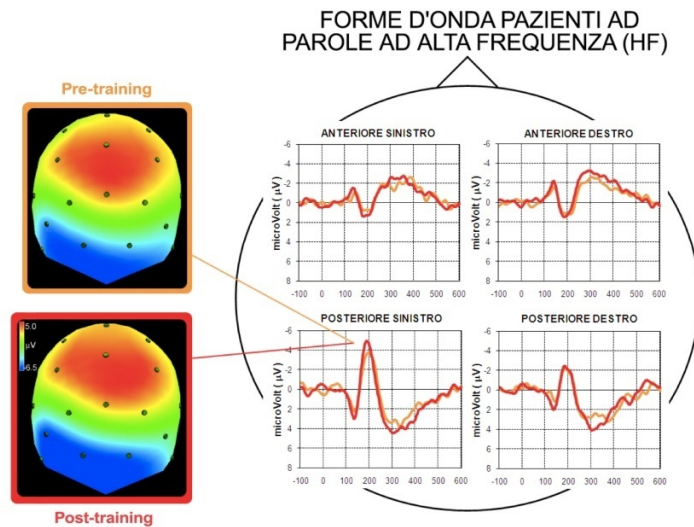


sia per le parole a bassa frequenza (Figura 3.9b) e ad alta frequenza (Figura 3.9c), con una maggiore negatività posteriore sinistra dopo il training ( $p < 0.01$ ) solo per le parole HF.

**Figura 3.9b** Forme d'onda e spline maps relative della componente N150 nel gruppo sperimentale: parole a bassa frequenza (LF).

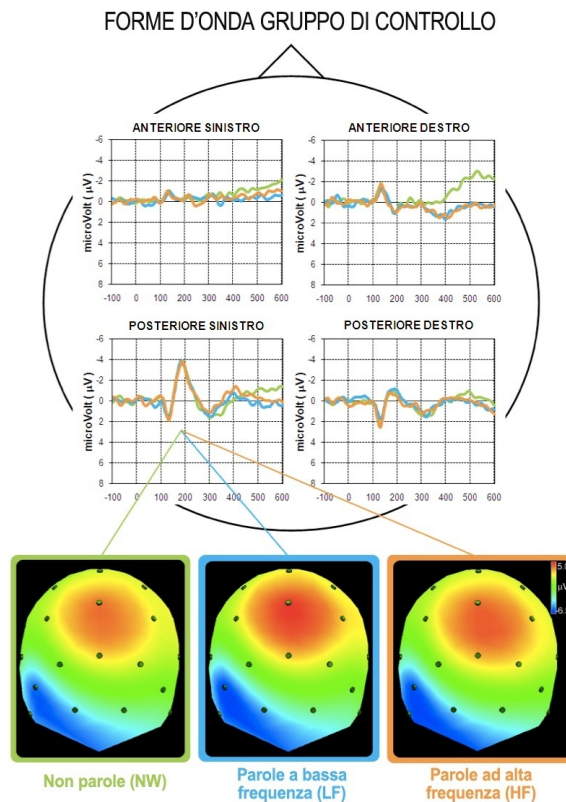


**Figura 3.9c** Forme d'onda e spline maps relative della componente N150 nel gruppo sperimentale: parole ad alta frequenza (HF).



Tale pattern di attivazione si ritrovava anche nel gruppo di controllo che mostrava una lateralizzazione (maggiore negatività) nei siti posteriori di sinistra indipendentemente che lo stimolo fosse NW, HF o LF (Figura 3.10).

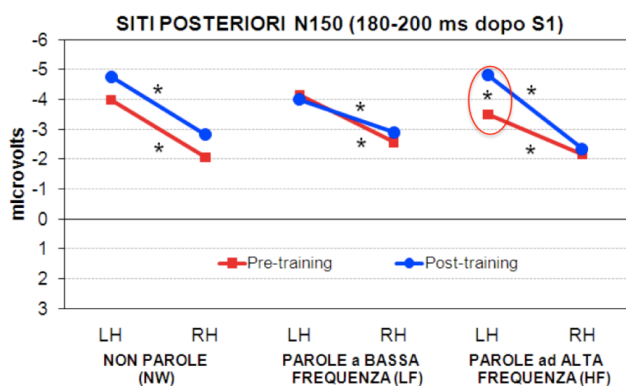
**Figura 3.10** Forme d'onda e spline maps relative della componente N150: gruppo di controllo.



Dalle analisi relative al primo intervallo temporale (124-140 ms) corrispondente alla componente P1, che riflette una prima elaborazione sensoriale dello stimolo, è stata rilevata una maggiore positività a livello dei siti posteriori rispetto a quelli anteriori ( $p < 0.01$ ), ed una maggiore positività a livello dell'emisfero sinistro rispetto a quello destro ( $p < 0.01$ ) in entrambi i gruppi (sperimentale vs controllo).

Dall'analisi effettuata sulla seconda finestra temporale (180-200 ms), corrispondente alla componente nota come N150 – la prima componente precoce che attesta il riconoscimento visivo di stimoli linguistici in quanto tali – il gruppo sperimentale mostra una maggiore negatività a livello dei siti posteriori ( $F_{1,10} = 10.96$ ,  $p < 0.01$ ) rispetto a quelli anteriori. La quadruplice interazione Training x Stimolo x Regione x Lateralizzazione ( $F_{2,20} = 3.55$ ,  $p < 0.05$ ) non ha rilevato differenze significative nelle regioni anteriori tra il pre- e il post-training per nessuna delle tre classi di stimoli. Per quanto riguarda le regioni posteriori, invece, le analisi *post hoc* hanno rilevato una maggiore negatività dell'emisfero sinistro rispetto a quello destro sia per le non parole (NW,  $p < 0.001$ ), sia per entrambe le tipologie di parole (LF,  $p < 0.01$ ; HF,  $p < 0.001$ ). Tuttavia, solo per le parole HF si registrava una maggiore negatività posteriore sinistra dopo il training cognitivo rispetto a prima ( $p < 0.01$ ; Figura 3.11).

**Figura 3.11** N150: quadruplice interazione Training x Stimolo x Regione x Lateralizzazione nel gruppo sperimentale.



### 3.3 DISCUSSIONE

Nel presente lavoro si è voluto verificare se la ripetizione di esercizi cognitivi potesse stimolare lo sviluppo di nuove strategie che, a partire dai circuiti neuronali non ancora alterati dalla malattia, fossero in grado di indurre una significativa riorganizzazione corticale funzionale. Inoltre si è voluto verificare se gli eventuali effetti positivi della ripetizione di uno specifico esercizio svolto quotidianamente durante il ciclo di CT, potessero generalizzarsi anche in compiti cognitivi non allenati durante lo stesso periodo di tempo. Infine abbiamo verificato se l'essere esposto a un training cognitivo intensivo, in cui venivano svolti esercizi linguistici, potesse indurre un potenziamento delle reti linguistiche specifiche per le parole ad alta frequenza d'uso nell'Italiano scritto. Per questo motivo sono stati utilizzati gli ERP, una tecnica che permette di analizzare l'attività corticale elicitata da specifici stimoli in differenti fasi dell'elaborazione cognitiva. Tra le varie componenti endogene evocate dai compiti somministrati nel presente lavoro, sono state considerate prevalentemente la CNV (compiti Colore e Motorio), la P1 e la N150 (compito Lessicale).

Il gruppo clinico era costituito da 12 pazienti con diagnosi di AD di grado lieve-moderato che hanno seguito un ciclo di training con il superapprendimento di un compito (compito Colore). I dati relativi alle analisi ERP, effettuate prima e dopo il training, suggeriscono che alla base del miglioramento ottenuto in seguito al training ci sia stato un cambiamento delle strategie legate all'esecuzione del compito stesso, che si riflette nei cambiamenti d'attivazione corticale ottenuti al post-training nel compito Colore, segnalando una riorganizzazione plastica dei network corticali ancora funzionanti. La maggior attivazione registrata durante il compito superappreso durante il training, a livello dei siti anteriori sinistri può essere, infatti, interpretata

come un meccanismo strategico compensatorio che attiva le reti linguistiche ancora funzionanti per sopperire alla compromissione della memoria. I pazienti, quindi, nel migliorare la performance utilizzano una strategia compito-specifica attivando maggiormente le aree anteriori di sinistra.

Per quanto riguarda l'analisi delle componenti automatiche del linguaggio (compito di Decisione Lessicale) emerge chiaramente un marcato effetto di potenziamento plastico che suggerisce l'esistenza di fenomeni di apprendimento, conseguenti ad un training intensivo condotto in un contesto ecologico, che sono individuabili mediante la tecnica dei potenziali evocati, anche in pazienti con AD.

Tali cambiamenti non sono stati, però, evidenziati attraverso le differenze ai test neuropsicologici. La spiegazione potrebbe essere che i test utilizzati, sebbene attendibili e validi per una diagnosi accurata, non permettono di evidenziare lievi miglioramenti emersi dopo un ciclo di trattamento.

Questo studio quindi ha mostrato come un ciclo di CT intensivo mantenga invariato il quadro cognitivo e come il ripetuto esercizio di un compito cognitivo possa migliorare l'efficienza e la prontezza di risposta determinando una riorganizzazione dei network cerebrali grazie ad una strategia compito-specifica, dove vengono attivate aree linguistiche ancora preservate. Inoltre, un dato importante, non presente in letteratura, è che il pattern di attivazione dei pazienti prima del training è compatibile con quello degli anziani sani per quanto riguarda il riconoscimento automatico delle parole. D'altra parte l'esposizione passiva a stimoli ad alta frequenza ne migliora il riconoscimento e determina un fenomeno di plasticità cerebrale con un potenziamento dei network funzionanti in aree fondamentali per il linguaggio. Questi dati sono in linea con le conclusioni raggiunte nello studio di

Grossman e collaboratori (2007), in cui si affermava ma solo sulla base di dati comportamentali, che i pazienti con AD sono ancora in grado di acquisire, in modo implicito, caratteristiche semantiche associate ad una nuova parola. I dati della presente ricerca sono particolarmente interessanti e originali se si tiene conto del fatto che è stata dimostrata l'esistenza di riorganizzazione dell'attività corticale in pazienti con patologia neurodegenerativa.





## CAPITOLO 4

### Esercizio fisico, funzioni cognitive, modificazioni elettrofisiologiche e AD

Sempre più studi stanno dimostrando l'efficacia dell'attività fisica anche in pazienti con AD, andando ad agire non solo sulle abilità cognitive, ma anche sull'umore, sulle abilità funzionali e diminuendo i disturbi comportamentali e quelli legati al sonno (Eggermont & Scherder, 2006; Heyn, Abreu & Ottenbacher, 2004; Rolland *et al.*, 2007, 2008; Teri *et al.*, 2003, 2008; Williams & Tappen, 2007). Interessanti sono anche gli studi che propongono un trattamento combinato, ad esempio esercizi cognitivi, fisici e terapia farmacologica (per una rassegna si veda Thom & Clare, 2011). Olazarán e collaboratori (2004), ad esempio, hanno valutato l'efficacia di un intervento combinato (*cognitive-motor intervention* - CMI + terapia farmacologica - ChEI). Sono stati selezionati 84 pazienti con MCI e con AD lieve-moderata, suddivisi poi in due gruppi: il gruppo sperimentale (44 partecipanti) ha condotto per un anno un trattamento psicosociale di supporto, il CMI e ha proseguito nella terapia farmacologica; il gruppo di controllo (40 partecipanti), invece, ha condotto per lo stesso arco di tempo solo il trattamento psicosociale di supporto e ha proseguito anch'esso con la terapia farmacologica. Il CMI consisteva in sedute bisettimanali per 3 ore e mezza ogni volta. I gruppi, creati in base alla severità della patologia erano formati da 7/10 persone. Ogni sessione aveva la seguente struttura: 10' di benvenuto, 50' di tecniche di orientamento, 30' di esercizi cognitivi, 30' di training per migliorare le abilità funzionali (ADL), 30' di coffee break, 50' di esercizi psico-motori per stimolare l'equilibrio, la coordinazione oculo-motoria e il ritmo, e gli ultimi 10' per i saluti finali. Gli esercizi cognitivi erano studiati per stimolare

l'attenzione, la memoria, il linguaggio, le abilità visuo-spaziali, il calcolo e le funzioni esecutive di controllo. Gli esercizi per le ADL erano studiati in base a quello che veniva svolto nella sessione cognitiva, ad esempio l'utilizzo del denaro avveniva dopo gli esercizi di calcolo. Nell'arco di un anno sono state condotte 4 valutazioni (a 1, 3, 6 e 12 mesi) utilizzando scale cognitive (ADAS-cog, MMSE), scale per il comportamento (NPI), l'umore (Cornell Scale for Depression in Dementia) e le abilità funzionali (ADL). I risultati hanno mostrato che il gruppo sperimentale manteneva invariato il quadro cognitivo dopo 6 mesi, a differenza del gruppo di controllo le cui prestazioni peggioravano significativamente, e mostrava benefici a livello emotivo anche dopo 12 mesi.

Altri studi hanno mostrato, invece, come l'esercizio fisico aumenti l'attivazione di regioni parietali superiori coinvolte nell'attenzione e parte del giro frontale mediale associato al controllo cognitivo (Kramer *et al.*, 2006). Un recente studio (Baker *et al.*, 2010) condotto con persone con MCI ha dimostrato un aumento della sensibilità all'insulina e una riduzione dei livelli di cortisolo e di fattori neurotrofici con un miglioramento delle funzioni esecutive di controllo, soprattutto nelle donne, dopo esercizi aerobici.

Nel precedente studio abbiamo verificato l'efficacia di un ciclo di CT a livello elettroencefalico. Senza perdere i vantaggi di questo trattamento abbiamo voluto aumentare le ore di stimolazione aggiungendo esercizi che coinvolgessero non più solo l'aspetto cognitivo ma anche quello motorio. Per questo motivo abbiamo aggiunto alle due ore di CT altre due ore di esercizi e attività fisica.

*Obiettivo* del presente lavoro è stato quello di verificare se un ciclo di CT in associazione a esercizi fisici e attività fisica avrebbe apportato modificazioni sia a

livello cognitivo che a livello elettroencefalico. L'ipotesi di partenza era che raddoppiando le ore di stimolazione sarebbero aumentati anche i benefici a livello cognitivo e comportamentale.

## 4.1 MATERIALI E METODI

### 4.1.1 Partecipanti

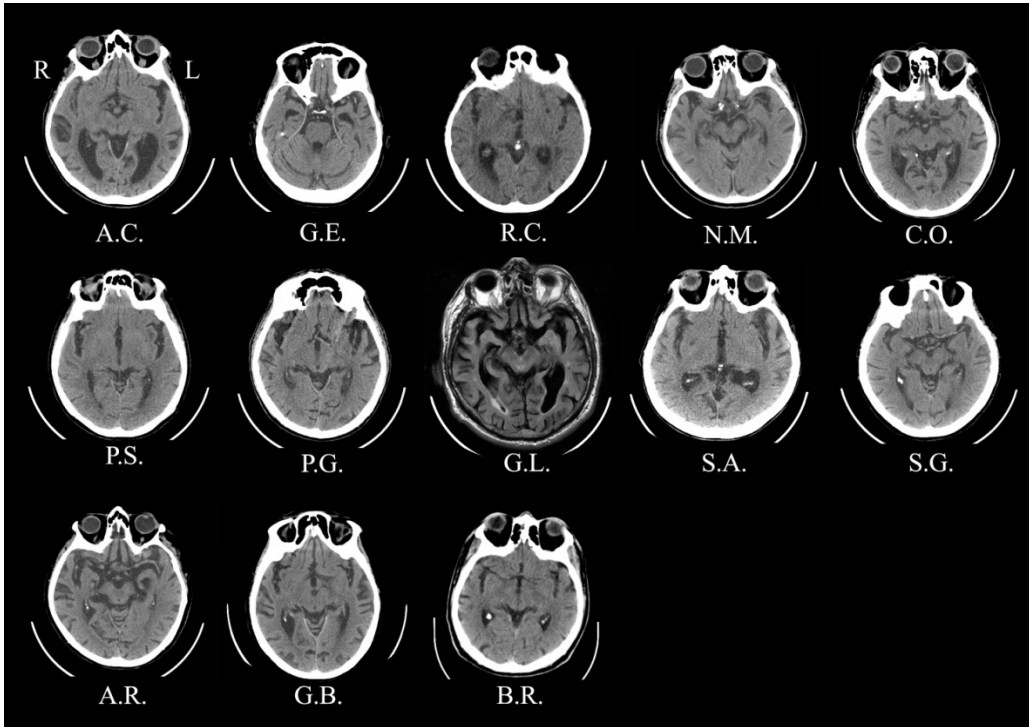
Tredici pazienti (10 donne e 3 uomini) con diagnosi di AD probabile di grado lieve-moderato (gruppo sperimentale), con età media di 78 anni e scolarità media di 9 anni, sono stati selezionati presso il centro di Unità di Valutazione Alzheimer (U.V.A.) della Casa di Cura *Figlie di San Camillo* di Cremona. Le diagnosi e le valutazioni iniziali sono state le stesse descritte nel precedente studio. Sono state condotte sia la valutazione neuropsicologica prima e dopo il trattamento, sia l'analisi dell'attività elettrica corticale (ERP) durante l'esecuzione dei tre compiti (Colore, Motorio e di Decisione Lessicale).

Nelle Figure 4.1a e 4.1b sono presentate le TC encefalo dei pazienti in condizioni basali che, come nel precedente studio, evidenziano atrofia cortico-sottocorticale maggiormente accentuata in sede temporo-insulare (Figure 4.1a) e frontale (Figura 4.1b). La RM in sequenza FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) del paziente G.L. evidenzia le stesse alterazioni e, contemporaneamente, mostra alterazioni vascolari eventualmente coesistenti.

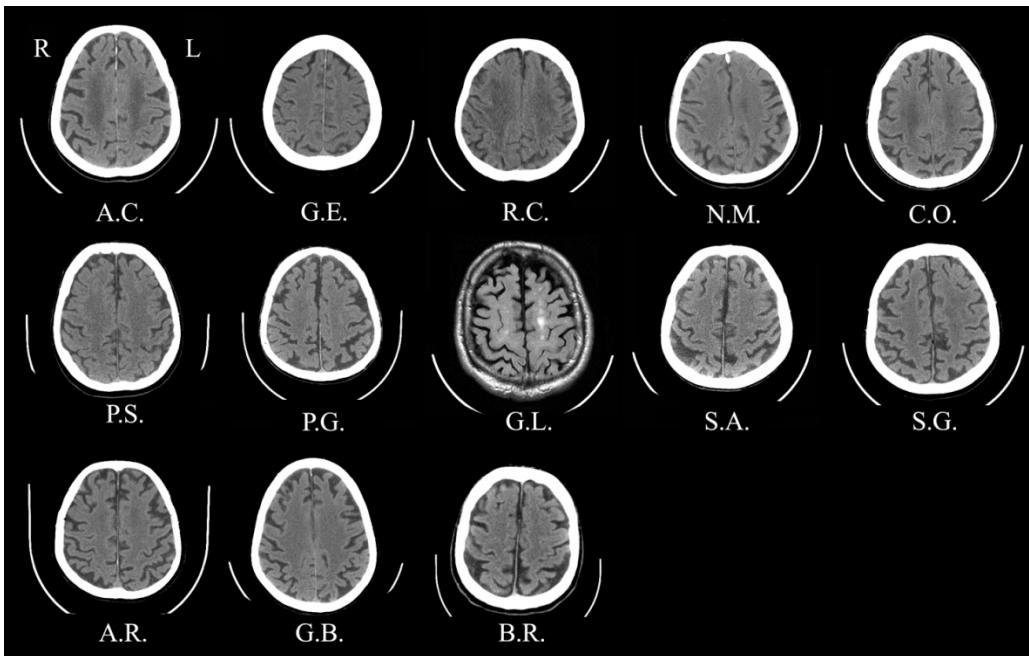
### 4.1.2 Metodo

Il gruppo di pazienti ha partecipato a un ciclo di CT secondo le modalità esposte nel precedente studio.

**Figura 4.1a** Sezione orizzontale a livello del lobo temporale.



**Figura 4.1b** Sezione orizzontale a livello corticale.



Le sessioni di gruppo (massimo 4/5 persone), a differenza dello studio precedente, duravano quattro ore anziché due. Questo nuovo gruppo svolgeva due ore di CT e due ore di esercizi fisici e attività fisica. Per esercizi fisici ci si riferisce a esercizi guidati che agiscono sulle articolazioni, sul tono muscolare, l'equilibrio e la coordinazione. Per attività fisica, invece, ci si riferisce a esercizi che coinvolgono sia aspetti motori che cognitivi, quali ad esempio la cura dell'orto, il giardinaggio, le attività domestiche, partite a bowling o a mini-golf. Tali termini vengono utilizzati dal National Institute of Aging.

I gruppi di pazienti si recavano in clinica quattro giorni alla settimana per tre ore: due ore svolgevano esercizi cognitivi e per la rimanente ora esercizi fisici e attività fisica. L'altra ora di attività fisica veniva svolta a casa con i familiari e monitorata da loro grazie ad un diario in cui giornalmente scrivevano le attività svolte e la durata delle stesse. Le attività a casa vertevano prevalentemente su attività domestiche, giardinaggio e lunghe passeggiate.

L'ora di attività fisica svolta in clinica era divisa in due parti: 30 minuti di esercizi fisici e 30 minuti circa di attività fisica. Gli esercizi fisici riguardavano la mobilizzazione del capo e del rachide cervicale in inclinazione laterale e in flessione, mobilizzazione e tonificazione degli arti superiori e inferiori, mobilità di polsi e caviglie ed esercizi per le mani. L'attività fisica comprendeva esercizi che coinvolgevano non solo l'aspetto motorio ma anche quello cognitivo. Ad esempio, si chiedeva ai pazienti di giocare a bowling e di contare i punti ricordando l'associazione del colore del birillo con il punteggio (bianco = 1 punto, blu = 2 punti), o ancora di giocare a mini-golf colpendo con un bastone una pallina e cercando di farla entrare in una scatola. Altri esercizi richiedevano di centrare delle scatole di

dimensioni diverse con palline di spugna, o di centrare dei birilli colorati con cerchietti del colore corrispondente (rosso, giallo e verde), ecc. In Tabella 4.1 sono presentati come esempio gli esercizi proposti durante un incontro.

**Tabella 4.1** Programma di esercizi fisici e attività fisica svolti durante una giornata di trattamento.

30'	<b>Mobilizzazione del capo e del rachide cervicale in inclinazione laterale, in flessione e in rotazione:</b> ruotare la testa prima verso destra e poi verso sinistra; abbassare la testa fino a toccare con il mento il petto (o fino a dove sentono che possono arrivare); aiutarsi con le proprie mani a spostare la testa prima a destra, ritorno in posizione di partenza e poi verso sinistra.
	<b>Mobilizzazione arti superiori:</b> elevazione anteriore e laterale delle braccia, abduzione e adduzione sul piano orizzontale, rotazione interna ed esterna e circonduzioni.
	<b>Tonificazione arti superiori:</b> da seduti con un bastone impugnato con entrambe le mani portarlo ad altezza spalle e poi stendere le braccia in avanti.
	Seduti in cerchio fare esercizi per la <b>mobilità di polsi e caviglie:</b> Ruotare il polso (prima il destro e poi il sinistro) in senso orario e antiorario; Lo stesso esercizio con entrambi i polsi e poi con le caviglie. Esercizi per le <b>mani:</b> stringo una pallina di spugna tra le mani e poi faccio la “pinza” con le dita.
	<b>Mobilizzazione arti inferiori:</b> estensione attiva del ginocchio; flessione dorsale e plantare bilaterale del piede; mobilizzazione del rachide in flessione (da seduti cercare di toccare i piedi con le mani). Partendo con le braccia distese in avanti portare le braccia prima a destra e poi a sinistra (svincolo dei cingoli con bastone).
	<b>Tonificazione arti inferiori:</b> da seduti sollevare alternativamente la gamba piegata (rinforzo in triplice flessione); sollevare il piede fino a stendere la gamba (rinforzo quadricipite femorale).
10'	<b>Percorso</b> in cui si posizionano tre birilli uno davanti all'altro a debita distanza. Ai pazienti verrà dato un bastone e verrà chiesto loro di camminare facendo rotolare una palla con l'aiuto del bastone tra i birilli.
10'	Passare la palla ad un compagno dopo aver detto una parola che inizia con una determinata lettera, poi dire una parola che appartiene alla stessa categoria.
10'	I pazienti sono seduti in cerchio, verranno posizionati dei birilli al centro del cerchio e si distribuirà un cerchio colorato ad ognuno. Ciascuno dovrà cercare di centrare il cerchio nel birillo dello stesso colore.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a due valutazioni neuropsicologiche: prima dell'inizio del ciclo di trattamento (T0) e dopo le 5 settimane di CT associato a esercizi e attività fisica (T1). I test utilizzati sono stati: MMSE (Folstein *et al.*, 1975; versione italiana in Magni *et al.*, 1996); MODA (Brazzelli *et al.*, 1994); Test di Memoria con Interferenza a 10 secondi, Test di Astrazione, Test di Memoria di Prosa Immediata, Test delle Figure Aggrovigliate, Test di Fluenza Verbale Fonemica, Test dell'Orologio, tutti tratti dall'Esame Neuropsicologico Breve (ENB; Mondini *et al.*,

2003); la Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD; Alexopoulos *et al.*, 1988); Activities of Daily Living (ADL; Katz *et al.*, 1963) e Instrumental Activities of Daily Living (IADL; Lawton & Brody, 1969).

Oltre a questi test, utilizzati anche nel precedente studio, abbiamo voluto valutare la qualità di vita dei pazienti tramite il QoL\_AD (Logsdon, Gibbons, McCurry & Teri, 1999), la propria soddisfazione fisica, cognitiva e psicologica tramite un questionario creato ad hoc (Soddisfazione F-C-P) e la scala Tinetti per valutare l'andatura e l'equilibrio (Tinetti, Speechley & Ginter, 1988).

· *QoL\_AD*. E' una scala a 13 item per la misurazione della qualità della vita nelle persone con AD, attraverso sia il punto di vista del paziente (QoL\_AD.pz), che quello del caregiver (QoL\_AD.cg). Si chiede di valutare alcuni aspetti della vita del paziente (salute fisica, energia, umore, condizioni di vita, memoria, famiglia, matrimonio/rapporto parentale più stretto, amici, autostima, capacità di fare i lavori in casa, capacità di fare cose per divertimento, situazione economica e vita in generale) dando un giudizio su una scala likert (non è il mio caso, scadente, passabile, buono, eccellente).

· *Soddisfazione F-C-P*. E' un questionario che comprende 30 domande (Appendice C) suddivise equamente in domande che valutano la soddisfazione fisica (ad es., *mi metto le scarpe senza fatica, posso rimanere in ginocchio per qualche minuto senza avvertire dolore*), quella cognitiva (ad es., *dimentico dove ho messo le cose in casa, fatico a far funzionare comuni elettrodomestici*) e quella psicologica (ad es., *mi sembra che le persone non mi capiscano, durante la giornata mi sento nervoso e irritato*). Le domande vengono poste ai pazienti e le risposte indicano la

frequenza con cui si presenta una certa situazione (mai, qualche volta, spesso, sempre).

· *Scala Tinetti.* E' una scala che valuta l'equilibrio e l'andatura. Può essere utilizzata per definire le persone da sottoporre a programmi riabilitativi e anche per definire l'efficacia o gli effetti di terapie e programmi riabilitativi.

Sempre prima e dopo il trattamento sono state condotte due registrazioni dell'attività elettrica corticale (EEG) durante lo svolgimento al computer dei tre compiti (Motorio, Colore e di Decisione Lessicale) presentati precedentemente.

#### 4.1.3 Acquisizione e analisi dei dati

L'acquisizione e l'analisi dei dati sono state condotte come nello studio precedente.

## 4.2 RISULTATI

### 4.2.1 Dati Neuropsicologici

Prima dell'inizio del trattamento (T0) e dopo il ciclo di training (T1) i pazienti hanno eseguito due valutazioni neuropsicologiche con diversi test per valutare i deficit cognitivi, l'umore, le abilità funzionali, la qualità di vita, il proprio benessere percepito, l'equilibrio e l'andatura.

Nel confronto tra T0 vs. T1 i dati del presente studio hanno mostrato una performance significativamente migliore al MMSE ( $V = 4.5, p < 0.05$ ), MODA ( $V = 6, p < 0.005$ ), Test dell'Orologio ( $V = 5, p < 0.05$ ), CSDD ( $V = 5, p = 0.01$ ), QoL\_AD compilato dai caregiver ( $V = 7.5, p < 0.05$ ), alla scala Soddisfazione F-C-P totale ( $V = 3, p = 0.005$ ) e in ciascuna sottoscala, Fisica ( $V = 5, p < 0.04$ ), Cognitiva ( $V = 7, p = 0.01$ ) e Psicologica ( $V = 7, p < 0.05$ ), infine alla Scala Tinetti totale ( $V =$



2,  $p = 0.05$ ) e alla sottoscala Andatura ( $V = 1$ ,  $p = 0.05$ ). Nella Tabella 4.2 sono indicate le Medie e le Deviazioni Standard delle prove somministrate al gruppo.

**Tabella 4.2.** Gruppo sperimentale (CT associato a esercizi e attività fisica): confronto T0 vs. T1.

Test	T0	T1	Wilcoxon	$p$
	Media (S.D.)	Media (S.D.)	signed rank test	
MMSE	20.92 (2.94)	22.75 (3.05)	$V = 4.5$	<b>0.02</b>
MODA	70.41 (10.35)	76.85 (8.39)	$V = 6$	<b>0.007</b>
Memoria con Interferenza	1.75 (1.81)	2.5 (2.31)	$V = 13.5$	0.31
Astrazione	2.5 (1.88)	2.92 (1.73)	$V = 18$	0.62
Memoria di Prosa immediata	3.42 (3.65)	4.92 (3.55)	$V = 7.5$	0.08
Fluenza Verbale Fonemica	6.28 (2.90)	6.87 (2.45)	$V = 27$	0.37
Figure Aggrovigliate	14.58 (7.82)	15.92 (6.32)	$V = 22$	0.19
Orologio	3.75 (3.88)	5.42 (3.40)	$V = 5$	<b>0.04</b>
ADL	5.08 (1.08)	5.5 (0.67)	$V = 2$	0.17
IADL	3.42 (2.47)	3 (2.56)	$V = 10$	0.09
CSDD	26.08 (5.05)	28.83 (4.71)	$V = 5$	<b>0.01</b>
QoL_AD.pz	30.42 (5.65)	32.08 (5.02)	$V = 12$	0.23
QoL_AD.cg	26.25 (5.12)	29.33 (4.46)	$V = 7.5$	<b>0.02</b>
Soddisfazione F-C-P Totale	56.08 (13.2)	64.5 (11.57)	$V = 3$	<b>0.005</b>
Fisica	17.5 (5.75)	19.25 (5.97)	$V = 5$	<b>0.04</b>
Cognitiva	19.25 (4.02)	23.42 (2.99)	$V = 4$	<b>0.01</b>
Psicologica	19.33 (4.81)	21.83 (4.61)	$V = 7$	<b>0.02</b>
Tinetti Totale	23.08 (5.99)	25.92 (2.54)	$V = 2$	<b>0.05</b>
Andatura	9.67 (2.81)	11.33 (1.23)	$V = 1$	<b>0.05</b>
Equilibrio	13.42 (3.48)	14.58 (2.35)	$V = 2.5$	0.10

Il confronto tra il gruppo di pazienti del precedente studio (AD1) e quello dello studio attuale (AD2), non ha mostrato differenze di età (Kruskal  $\chi^2(1) = 1.13$ , n.s.), scolarità (Kruskal  $\chi^2(1) = 1.66$ , n.s.) e prestazioni ai test neuropsicologici, eccetto per il Test dell'Orologio ( $V = 38.5$ ,  $p < 0.05$ ): nel gruppo AD1 le prestazioni erano migliori rispetto al gruppo AD2.

#### 4.2.2 Dati EEG

Per quanto riguarda i dati EEG, il confronto pre- e post-training è stato svolto sia a livello comportamentale (tempi di risposta - TR - e percentuali d'errore ) che a livello elettrofisiologico (analisi ERP). Solo per i compiti Colore e di Decisione Lessicale sono stati presi in esame due tipi di errori: le omissioni, quando il paziente doveva rispondere ma non lo faceva, e i falsi allarmi, quando non era prevista una risposta ma il paziente rispondeva.

Nell'analisi dei compiti Colore e Motorio sono stati analizzati i dati di 12 pazienti, un paziente è stato scartato per la presenza di un numero eccessivo di artefatti nel tracciato EEG. Per il compito di Decisione Lessicale, invece, sono stati analizzati i dati di tutti e tredici i pazienti.

L'analisi dei dati comportamentali relativa al compito Colore ha mostrato, dopo il training, una significativa riduzione dei TR [ $t_{11} = 3.22, p < 0.05$ ] che attesta l'effettivo vantaggio ottenuto in seguito al training intensivo. Inoltre, l'analisi dell'accuratezza nell'esecuzione del compito ha rilevato una riduzione significativa delle omissioni [ $t_{11} = 2.42, p < 0.05$ ], ma non dei falsi allarmi [ $t_{11} = 2.09, p = 0.06$ ], anche se si è passati da un 10% circa di falsi allarmi prima del trattamento ad un 4% circa successivamente. Il compito Motorio non ha rilevato differenze significative né per i TR ottenuti prima e dopo il trattamento [ $t_{11} = 1.95, p = 0.07$ ], né per le percentuali d'errore, che erano comunque molto bassi prima del training. In questo caso, non c'è stata una generalizzazione del beneficio indotto dal training. Per quanto riguarda il compito

Per quanto riguarda i TR ottenuti nel compito di Decisione Lessicale, l'analisi della varianza (ANOVA) ha evidenziato un effetto principale del fattore Training

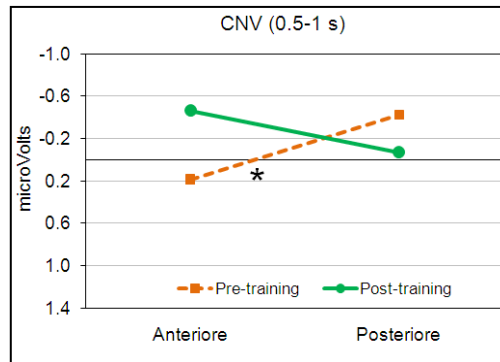
( $F_{1,11} = 4.80$ ,  $p = 0.05$ ), per cui i pazienti erano più veloci a rispondere dopo il training (1043.6 vs. 894.6 ms, rispettivamente). Considerando le percentuali d'errore, l'ANOVA ha rilevato un effetto principale del fattore Stimolo ( $F_{1,11} = 11.30$ ,  $p < 0.05$ ), per cui i pazienti commettevano più omissioni per le parole a bassa frequenza (LF) rispetto a quelle ad alta frequenza (HF; 9.5% vs. 7.5%). L'interazione Stimolo x Training ( $F_{1,11} = 5.0$ ,  $p < 0.05$ ) rivelava che, prima del trattamento, vi erano più omissioni per le parole LF rispetto a quelle HF ( $p < 0.01$ ); tali errori, però, diminuivano dopo il trattamento ( $p < 0.05$ ). Non sono, invece, emerse differenze significative nei falsi allarmi prima e dopo il training, che rimanevano comunque ridotti (2%).

#### *Analisi statistiche dei compiti Colore e Motorio.*

L'ampiezza della CNV è stata misurata, per entrambi i compiti, prima e dopo il training nei seguenti intervalli temporali: 0.5-1 s, 1-2 s, 2-3 s.

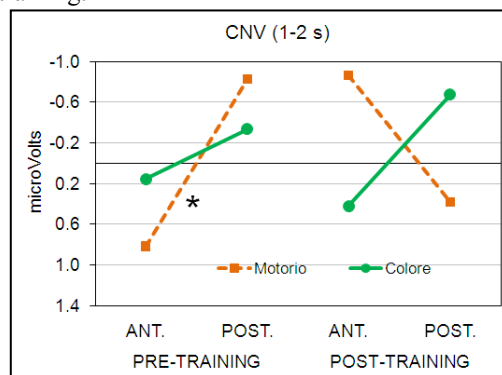
L'analisi condotta sulla prima finestra temporale (0.5-1 s) ha evidenziato una significativa interazione Sessione x Regione ( $F_{1,11} = 9.21$ ,  $p < 0.01$ ), dalla quale emergeva che, indipendentemente dal tipo di compito, prima del training i pazienti mostravano maggiore negatività nelle aree posteriori rispetto a quelle anteriori ( $p < 0.05$ ), mentre dopo il training la negatività era ugualmente distribuita in tutti i siti analizzati (Figura 4.2a).

**Figura 4.2a** Duplice interazione Sessione x Regione prima finestra temporale. Pattern di attivazione pre- e post-training.



Nella finestra temporale corrispondente alla parte iniziale della CNV (1-2 s) è risultata significativa la triplice interazione Compito x Sessione x Regione ( $F_{1,11} = 10.09$ ,  $p < 0.01$ ), che ha rilevato un pattern di negatività differenziato per i due compiti. Il compito Colore non mostrava differenze in tutte le regioni (sia anteriori che posteriori), sia prima che dopo il training. Il compito Motorio invece mostrava, prima del training, una maggiore negatività delle aree posteriori rispetto a quelle anteriori ( $p < 0.05$ ), mentre dopo il training la negatività risultava significativamente aumentata a livello dei siti anteriori ( $p < 0.05$ ; Figura 4.2b).

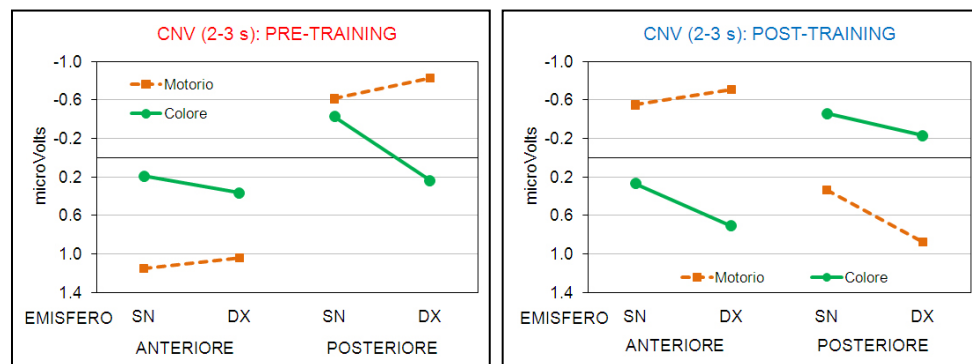
**Figura 4.2b** Triplice interazione Compito x Sessione x Regione seconda finestra temporale. Pattern di attivazione pre- e post-training.



Nella finestra temporale corrispondente alla parte finale della CNV (2-3 s) è risultata significativa la quadruplica interazione Compito x Sessione x Regione x Lateralizzazione ( $F_{1,11} = 15.21$ ,  $p < 0.05$ ). Il compito Colore non mostrava differenze

in tutte le regioni (sia anteriori che posteriori), sia prima che dopo il training. Durante il compito Motorio, invece, i pazienti presentavano, prima del training, una maggiore negatività nelle aree posteriori sinistre e destre ( $p < 0.05$  e  $p < 0.001$ , rispettivamente), mentre dopo il training mostravano maggiore negatività nei siti anteriori di sinistra e destra (tutti con  $p < 0.001$ ; Figura 4.2c).

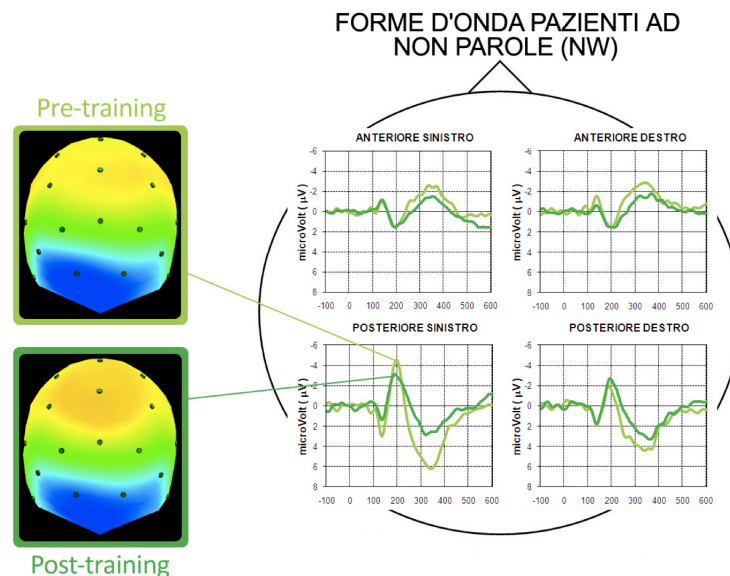
**Figura 4.2c** Quadruplice interazione Compito x Sessione x Regione x Lateralizzazione terza finestra temporale. Pattern di attivazione pre- e post-training.



*Analisi delle forme d'onda – compito di Decisione Lessicale.*

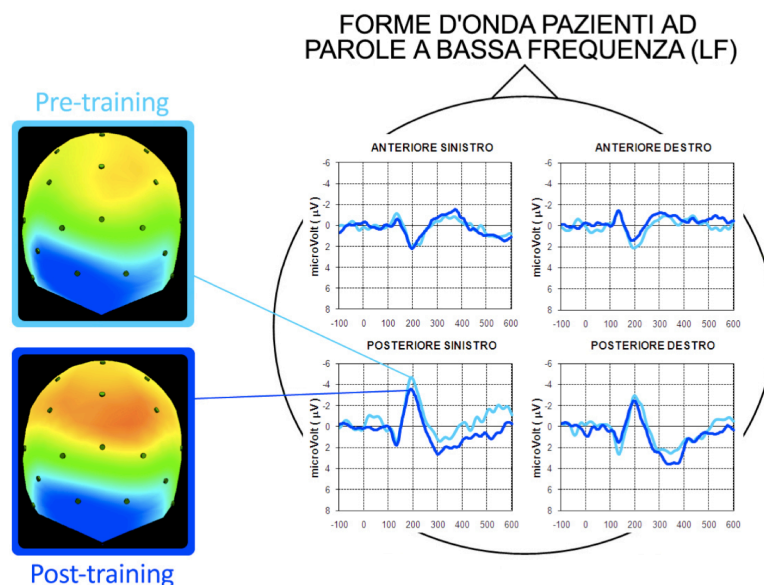
Dalla media delle forme d'onda si può osservare una maggiore negatività nei siti posteriori di sinistra sia per le non parole (Figura 4.3a),

**Figura 4.3a** Forme d'onda e spline maps relative della componente N150: non parole (NW).

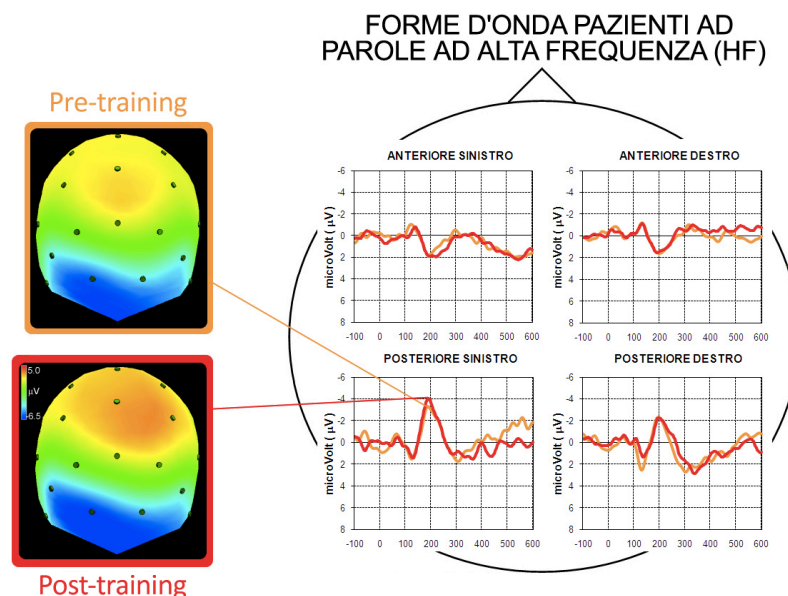


sia per le parole a bassa (LF; Figure 4.3b) e ad alta frequenza (HF; Figura 4.3c), con una maggiore negatività posteriore sinistra dopo il training ( $p < 0.05$ ) solo per le parole HF.

**Figura 4.3b** Forme d'onda e spline maps relative della componente N150: parole a bassa frequenza (LF).



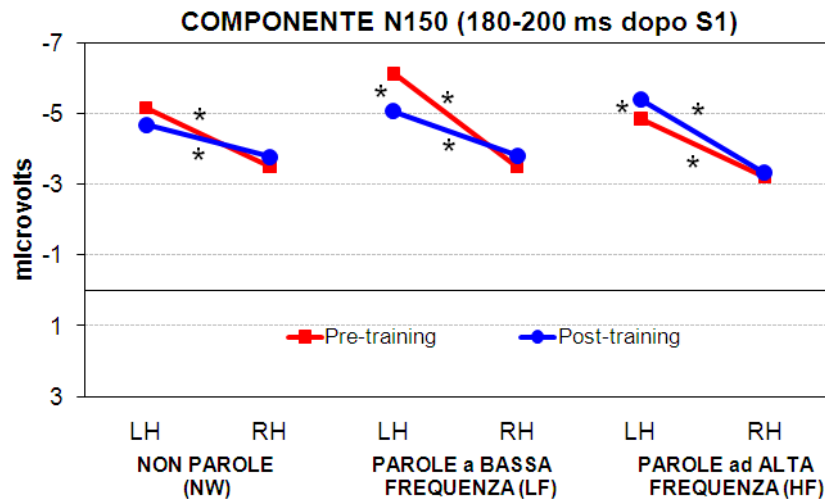
**Figura 4.3c** Forme d'onda e spline maps relative della componente N150: parole ad alta frequenza (HF).



Dall'analisi effettuata sulla finestra temporale 180-200 ms, corrispondente alla componente N150, la prima componente precoce che attesta il riconoscimento visivo

di stimoli linguistici in quanto tali, è emersa maggiore negatività a livello dei siti posteriori rispetto a quelli anteriori ( $F_{1,12} = 14.23, p < 0.01$ ), ed una maggiore negatività dell'emisfero sinistro rispetto al destro ( $F_{1,12} = 4.88, p < 0.05$ ). La quadruplice interazione Training x Stimolo x Regione x Lateralizzazione ( $F_{2,24} = 4.16, p < 0.05$ ) non ha rilevato differenze significative nella regione anteriore prima e dopo il training, per nessuna delle tre classi di stimoli. Per quanto riguarda, invece, la regione posteriore (Figura 4.4), le analisi *post hoc* hanno rilevato una maggiore negatività dei siti di sinistra rispetto a quelli di destra sia per le NW che per entrambe le tipologie di parole ( $p < 0.001$ ). Tuttavia, mentre per le parole LF si è riscontrata una significativa riduzione della negatività posteriore sinistra dopo il training ( $p < 0.001$ ), per le parole HF si è registrato un significativo aumento di negatività posteriore sinistra dopo il training cognitivo rispetto a prima del training ( $p < 0.05$ ).

**Figura 4.4** N150: quadruplice interazione Training x Stimolo x Regione x Lateralizzazione nelle regioni posteriori.



### 4.3 DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo raddoppiato le ore di stimolazione rispetto al precedente. Non potendo però programmare quattro ore di CT, che sarebbero state

troppo stancanti per i pazienti, abbiamo deciso di aumentare le ore utilizzando attività che coinvolgessero in particolar modo l'aspetto motorio considerando i risultati incoraggianti degli studi presenti in letteratura. Nel presente lavoro si è voluto, quindi, verificare se aumentando la stimolazione di pazienti con AD da due ore a quattro ore al giorno, associando ad un ciclo di CT un ciclo di esercizio e attività fisica, si potesse indurre una significativa riorganizzazione corticale funzionale che potesse determinare anche un miglioramento nelle performance cognitive. Inoltre si è voluto verificare se gli eventuali effetti positivi della ripetizione di uno specifico esercizio svolto quotidianamente durante il ciclo di CT, potessero generalizzarsi anche in compiti cognitivi non allenati durante lo stesso periodo di tempo. Infine abbiamo verificato se l'essere esposto a un training cognitivo intensivo, in cui venivano svolti esercizi linguistici di lettura (ad es., la lettura del giornale), potesse indurre un potenziamento delle reti linguistiche. Anche in questo studio sono state analizzate le componenti CNV (compito Colore e Motorio) e N150 (compito Lessicale).

Il gruppo clinico era costituito da 13 pazienti con diagnosi di AD di grado lieve-moderato valutati in base a esami neuroradiologici (TAC cranio o RM), che hanno permesso, innanzitutto di escludere altre patologie e di evidenziare le manifestazioni cerebrali caratteristiche della patologia quali ad esempio l'atrofia cortico-sottocorticale, alla valutazione neuropsicologica e all'attività elettroencefalografica grazie all'utilizzo degli ERP.

A differenza del precedente studio dove un solo ciclo di CT non mostrava variazioni significative alle performance ai test neuropsicologici, questo studio mostra un miglioramento a livello dell'orientamento spazio-temporale e alle



performance delle prove che coinvolgono prevalentemente le funzioni esecutive di controllo (ad es., Test dell'Orologio, alcune sottoprove del MMSE e alcune prove neuropsicologiche del MODA). Una maggiore stimolazione e quindi un maggior contatto con altre persone ha migliorato anche l'umore (questionario CSDD) combattendo l'apatia tipica di alcune fasi di queste patologie e di conseguenza la qualità di vita dal punto di vista dei familiari (questionario QoL\_AD caregiver). Infine l'associazione con l'attività fisica ha permesso di migliorare non solo il cammino ma anche la soddisfazione fisica, cognitiva e psicologica. A livello fisico si è potuto osservare nei pazienti una maggiore velocità di esecuzione e precisione degli esercizi, ad esempio in quelli dove veniva chiesto di centrare uno stimolo bersaglio e una migliore coordinazione oculo-motoria. Il miglioramento dell'andatura si è riscontrato soprattutto in una paziente che all'inizio del trattamento camminava a base allargata e faceva fatica ad alzarsi e sedersi da solo dalla sedia. Al termine del trattamento il cammino era più sicuro e spedito e aveva meno difficoltà negli spostamenti da e verso la sedia.

I dati relativi all'attività elettroencefalografica mostrano come alla base del miglioramento ottenuto in seguito al training ci sia stata un'attivazione, non più compito specifica come nel precedente studio, dove i pazienti erano riusciti ad utilizzare una strategia linguistica per migliorare la loro performance nel compito Colore esercitato durante tutto il trattamento, ma più generalizzata che ha permesso nel compito di controllo (compito Motorio, compito non esercitato) di attivare maggiormente le aree frontali che sono maggiormente coinvolte nei compiti che elicitano le funzioni esecutive di controllo. Questo dato, quindi sembrerebbe concordare con i dati ottenuti ai test neuropsicologici, dove si è evidenziata una

maggiore performance proprio in queste abilità cognitive. Questi dati sembrano supportati anche da altri studi presentati in letteratura (Colcombe *et al.*, 2006), dove si è dimostrato che un gruppo di anziani che eseguiva attività aerobica tre volte alla settimana per tre ore totali, dopo sei mesi ha mostrato un aumento del volume cerebrale nelle aree temporali e frontali, a differenza invece di chi conduceva attività non-aerobica. E' anche vero che il miglioramento ottenuto in questo studio potrebbe semplicemente dipendere dal fatto che i pazienti sono stati maggiormente stimolati (due ore vs. quattro ore) senza necessariamente dipendere dall'attività fisica in sé. Interessante sarebbe condurre un ulteriore studio dove un gruppo di pazienti, della stessa età e scolarità, conduce solo un ciclo di attività fisica per determinare se effettivamente i cambiamenti riscontrati possono essere riportati al movimento fisico oppure no.

Per quanto riguarda l'analisi delle componenti automatiche del linguaggio (compito di Decisione Lessicale) emerge chiaramente un marcato effetto di potenziamento plastico che conferma il pattern di dati ottenuto nello studio precedente e caratterizzato da un significativo aumento del potenziale di riconoscimento che si sviluppa in risposta alle parole frequenti per l'Italiano scritto (e dunque viste durante la lettura quotidiana del giornale). Insieme al potenziamento del riconoscimento delle parole ad alta frequenza nell'Italiano scritto, ottenuto in entrambi gli studi, questo secondo lavoro ha evidenziato una significativa riduzione nell'attivazione cerebrale delle aree posteriori di sinistra nel riconoscimento delle parole a bassa frequenza, a fronte di un aumento di attivazione per le parole ad alta frequenza. Questo dato potrebbe riflettere la capacità dei pazienti di differenziare tra stimoli poco conosciuti e maggiormente conosciuti, in quanto incontrati durante la

lettura del quotidiano durante il trattamento.

Pertanto, mediante la tecnica dei potenziali evocati, fenomeni di apprendimento conseguenti a training intensivo, condotto in un contesto ecologico sono individuabili – in una rete ancora funzionante come quella linguistica – anche in pazienti con AD.



## DISCUSSIONE GENERALE

Negli ultimi anni i trattamenti non-farmacologici nell'ambito di patologie degenerative hanno riscontrato maggiori approvazioni in ambito sanitario, rispetto al passato. Attualmente, però, solo la ROT e la stimolazione cognitiva (CST) hanno sufficienti dati per affermare la loro efficacia nel campo delle demenze. Per quanto riguarda i training cognitivi e la riabilitazione cognitiva i dati sono ancora discordanti, nonostante vi siano studi recenti che riportano risultati incoraggianti.

Obiettivo dei diversi studi di questa tesi è stato quello di identificare trattamenti non-farmacologici utili al rallentamento della patologia analizzando non solo modificazioni cognitive, emotive e funzionali ma anche indici elettrofisiologici.

Poiché in letteratura ci sono ancora dati discordanti per quanto riguarda il beneficio di training cognitivi e la durata di tale beneficio, si è voluto valutare l'efficacia di ripetuti cicli di training cognitivo svolti nell'arco di un anno con pazienti con AD di grado lieve-moderato, sia sulla performance cognitiva sia a livello emotivo e funzionale. I risultati hanno potuto dimostrare come un trattamento specifico e intensivo, rispetto a trattamenti più generici svolti presso un Centro Diurno, possa, in associazione alla terapia farmacologica, rallentare la progressione della patologia e mantenere invariato nell'arco di un anno non solo il quadro cognitivo ma anche le abilità funzionali. Qualitativamente questi dati vengono rilevati anche dai familiari che vedono i loro cari più presenti e reattivi e con più iniziativa.

In seguito sono state analizzate le modificazioni dei network cerebrali, utilizzando indici elettrofisiologici quali i potenziali evento-relati (ERP), dopo un ciclo di training cognitivo e successivamente, in seguito ad un ciclo di training

cognitivo associato a esercizio e attività fisica. L'ipotesi di partenza era che i benefici a livello cognitivo dopo il trattamento sarebbero potuti essere associati a modificazioni di network cerebrali ancora funzionanti. Entrambi gli studi si proponevano di verificare se il ripetuto esercizio di un compito cognitivo potesse produrre apprendimento e modificazioni dell'attività elettrica corticale in pazienti con AD in fase lieve-moderata e verificare se l'eventuale miglioramento ottenuto con il training potesse generalizzarsi anche ad un secondo compito (di controllo) non esercitato durante il periodo di stimolazione. Inoltre, sempre in entrambi gli studi, si è voluto analizzare sia il livello di efficienza delle reti linguistiche, sia la possibilità di sviluppare modificazioni plastiche a livello corticale prima e dopo un training linguistico ecologico. In altre parole, si è voluto verificare se, in un gruppo di pazienti con AD di grado lieve-moderato, l'essere esposto a un training cognitivo intensivo, in cui veniva quotidianamente letto il giornale e svolte una serie di attività di tipo verbale, potesse indurre un potenziamento delle reti linguistiche specifiche per parole ad alta frequenza d'uso nell'Italiano scritto. Dato che i pazienti leggevano il quotidiano, venivano in contatto con parole ad alta frequenza nella lingua italiana scritta. In seguito a un'esposizione a parole frequenti, ci si dovrebbe aspettare un aumento della rilevanza semantica di tali parole, e, di conseguenza, un potenziamento delle reti preposte al loro riconoscimento e alla successiva elaborazione.

In entrambi gli studi è stata fornita un'analisi su due livelli: (1) valutazione neuropsicologica per valutare il quadro cognitivo, emotivo, funzionale, la qualità di vita delle persone con AD, l'andatura e l'equilibrio (questi ultimi nel caso del ciclo di CT associato a esercizi ed attività fisica); (2) analisi dei dati elettrofisiologici attraverso l'analisi degli ERP. Tra le varie componenti endogene evocate dai compiti

somministrati nel presente lavoro, sono state considerate prevalentemente la CNV (compiti Colore e Motorio), la P1 e la N150 (compito di Decisione Lessicale).

Confrontando il gruppo che ha partecipato al ciclo di CT (AD1) con quello che ha partecipato al ciclo di CT associato ad esercizi e attività fisica (AD2), i dati a T0 mostrano un quadro cognitivo simile. Il Confronto delle prestazioni neuropsicologiche tra T0 e T1 in entrambi i gruppi, ha mostrato nel gruppo AD1 un mantenimento del quadro cognitivo, dell'umore e dello stato funzionale, senza particolari variazioni. Il gruppo AD2, invece, ha mostrato un miglioramento nelle performance alle prove che elicitano le funzioni esecutive di controllo, l'umore, la soddisfazione fisica, cognitiva e psicologica e l'andatura. Questo dato dimostra come aumentando la stimolazione da due a quattro ore si possono osservare miglioramenti anche a distanza di poche settimane. Per poter affermare che il beneficio è stato indotto dall'attività fisica dovranno essere condotti altri esperimenti che manipoleranno il tipo di intervento per la stessa durata e frequenza.

I dati comportamentali hanno mostrato come dopo un ciclo di CT i pazienti erano più veloci nell'eseguire il compito esercitato durante tutto il trattamento (compito Colore) e gli esercizi di controllo (compito Motorio e di Decisione Lessicale). Questo dato rifletterebbe una generalizzazione del beneficio indotto dal CT intensivo anche a un compito che non è stato allenato. Nei dati elettrofisiologici l'analisi della media delle forme d'onda ha mostrato una maggiore negatività e quindi una maggiore attivazione dei siti anteriori di sinistra, a fronte di un'inibizione nei siti anteriori di destra, ad indicare l'utilizzo di una strategia compito-specifica, in quanto non generalizzata nel compito di controllo, che attivava network linguistici ancora funzionanti. Qualitativamente, infatti, durante le registrazioni, si vedevano i pazienti

che muovevano le labbra indicando il colore del quadrato appena visto fino alla comparsa dei quattro quadrati successivi. Per problemi di registrazione questo comportamento veniva inibito ma probabilmente la strategia veniva mantenuta a livello mentale.

Il gruppo di pazienti che ha, invece, partecipato ad un ciclo di CT associato a esercizi e attività fisica ha mostrato a livello comportamentale un miglioramento nell'esecuzione del solo compito esercitato ma non di quello di controllo. In questo caso, non c'è stata una generalizzazione del beneficio indotto dal training. I dati relativi all'attività elettroencefalografica invece mostrano come alla base del miglioramento ottenuto in seguito al training ci sia stata un'attivazione, non più compito specifica come nel precedente studio, dove i pazienti erano riusciti a creare una strategia linguistica per migliorare la loro performance nel compito Colore esercitato durante tutto il trattamento, ma più generalizzata che ha permesso nel compito di controllo di attivare maggiormente le aree frontali che sono maggiormente coinvolte nei compiti che elicitano le funzioni esecutive di controllo. Questo dato, quindi sembrerebbe concordare con i dati ottenuti ai test neuropsicologici, dove si è evidenziata una maggiore performance proprio in queste abilità cognitive. Questi dati sembrano supportati anche da altri studi. Scherder e collaboratori (2005), ad esempio, hanno mostrato come una semplice attività fisica, come il camminare mezz'ora al giorno tre volte a settimana per sei settimane, possa migliorare le funzioni esecutive di controllo. Questi dati vengono però considerati con cautela dagli stessi autori che sottolineano l'importanza di confermare questi dati con studi più ampi. Colcombe e collaboratori (2006), invece, hanno analizzato due gruppi di anziani: il gruppo sperimentale, che eseguiva attività aerobica tre volte alla settimana per tre ore totali,



dopo sei mesi ha mostrato un aumento di volume cerebrale nelle aree temporali e frontali, a differenza invece di chi conduceva attività non-aerobica.

Per capire come persone cognitivamente integre effettuassero questi compiti e quali attivazioni cerebrali presentassero è stato anche selezionato un gruppo di persone sane di pari età e scolarità con i due gruppi di pazienti. Entrambi i gruppi di pazienti non differivano per età e scolarità rispetto al gruppo di controllo, mentre differivano in tutte le prove neuropsicologiche somministrate. Le performance del gruppo di controllo a livello comportamentale e neuropsicologico erano migliori, come potevamo aspettarci. A livello elettrofisiologico la media delle forme d'onda ha mostrato nel compito Motorio una maggiore attivazione nelle regioni posteriori rispetto a quelle anteriori. Nel compito Colore, invece, non si è evidenziata una significativa differenza tra i siti anteriori e posteriori. Questi dati sono simili a quelli dei pazienti che hanno condotto il ciclo di CT associato a esercizi e attività fisica, con la differenza che dopo il training i pazienti mostravano, nel compito Motorio, una maggiore attivazione delle aree frontali, ad indicare una riorganizzazione dei network cerebrali per ottenere una performance migliore. In presenza di patologie degenerative, come l'AD, è presumibile pensare che una migliore performance deve necessariamente richiedere l'attivazione di più aree cerebrali e strategie che permettano di utilizzare network ancora funzionanti.

Per quanto riguarda l'analisi delle componenti automatiche del linguaggio e l'impiego di risorse attentive nell'elaborazione degli stimoli presentati, entrambi gli studi hanno dimostrato come ci siano modulazioni significative prima e dopo il training cognitivo (compito di Decisione Lessicale). Un dato importante, non presente in letteratura, è che il pattern di attivazione dei pazienti prima del training è

compatibile con quello degli anziani sani per quanto riguarda il riconoscimento automatico delle parole. L'esposizione, invece, a stimoli ad alta frequenza ne migliora il riconoscimento e determina un fenomeno di plasticità cerebrale con un potenziamento dei network funzionanti in aree fondamentali per il linguaggio. Questi dati sono in linea con le conclusioni raggiunte nello studio di Grossman e collaboratori (2007), in cui si affermava, solo sulla base di dati comportamentali, che i pazienti con AD sono ancora in grado di acquisire, in modo implicito, caratteristiche semantiche associate ad una nuova parola. Insieme al potenziamento del riconoscimento delle parole ad alta frequenza nell'Italiano scritto, ottenuto in entrambi gli studi, lo studio CT associato a esercizi e attività fisica ha evidenziato anche una significativa riduzione nell'attivazione cerebrale delle aree posteriori di sinistra nel riconoscimento delle parole a bassa frequenza, a fronte di un aumento di attivazione per le parole a bassa frequenza. Questo dato potrebbe riflettere la capacità dei pazienti di differenziare tra stimoli poco conosciuti e più conosciuti in quanto incontrati durante la lettura del quotidiano durante il trattamento. Pertanto, mediante la tecnica dei potenziali evocati, fenomeni di apprendimento conseguenti a training intensivo, condotto in un contesto ecologico sono individuabili – in una rete ancora funzionante come quella linguistica – anche in pazienti con AD.

Nonostante non vi sia ancora una terapia risolutiva per questa patologia, negli ultimi anni sempre più studi stanno cercando di curare la patologia, intendendo con questo termine mantenere il più a lungo possibile l'autonomia e migliorare la qualità di vita, anche grazie all'aiuto dei caregiver, per far sì che si possa rallentare la patologia e per accompagnare i pazienti nella loro evoluzione nel migliore dei modi. Inoltre il mantenimento delle funzioni cognitive e delle abilità funzionali oltre ad una

relazione migliore tra caregiver e paziente, potrebbe posticipare l'ospedalizzazione, ridurre i costi sanitari nazionali e migliorare la qualità di vita sia dei pazienti che dei caregiver (Graff *et al.*, 2008).



## BIBLIOGRAFIA

- Abbott, R. D., White, L. R., Ross, G. W., Masaki, K. H., Curb, J. D., & Petrovitch, H. (2004). Walking and Dementia in Physically Capable Elderly Men. *JAMA*, 292(12), 1447-1453.
- Adlard, P. A., Perreau, V. M., Pop, V., & Cotman, C. W. (2005). Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 25, 4217-21.
- Akintade, L., Zaiac, M., Ieni, J. R., & McRae, T. (2004). AD2000: design and conclusion. *Lancet*, 364, 1214.
- Alexopoulos, G. A., Abrams, R. C., Young, R. C., & Shamoian, C. A. (1988). Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psych*, 23, 271-284.
- Ambrée, O., Leimer, U., Herring, A., Gortz, N., Sachser, N., Heneka, M. T., Paulus, W., Keyvani, K. (2006). Reduction of amyloid angiopathy and Aβ plaque burden after enriched housing in TgCRND8 mice: involvement of multiple pathways. *Am. J. Pathol*, 169, 544-552.
- American Psychiatric Association (1994). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4<sup>th</sup> ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andersen, C. K., Wittrup-Jensen, K. U., Lolk, A., Andersen, K., & Kragh-Sørensen, P. (2004). Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. *Health Qual Life Outcomes*, 2, 52. doi:10.1186/1477-7525-2-52
- Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J. J., Aleman, A., & Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment (Review). *Cochrane Database*

of *Systematic Review*, Issue 3. Art. No.: CD005381. DOI: 10.1002/14651858.CD005381.pub3.

- Arendash, G. W., Garcia, M. F., Costa, D. A., Cracchiolo, J. R., Wefes, I. M., & Potter, H. (2004). Environmental enrichment improves cognition in aged Alzheimer's transgenic mice despite stable  $\beta$ -amyloid deposition. *Ageing*, *15*, 1751-1754.
- Arriagada, P. V., Growdon, J. H., Hedley-White, E. T., & Hyman, B. T., (1992). Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*, *42*, 631-639.
- Babiloni, C., Ferri, R., Binetti, G., Vecchio, F., Frisoni, G. B., Lanuzza, B., ...Rossini, P. M. (2009a). Directionality of EEG synchronization in Alzheimer's disease subjects. *Neurobiology of Aging*, *30*, 93-102.
- Babiloni, C., Pievani, M., Vecchio, F., Geroldi, C., Eusebi, F., Fracassi, C., ...Frisoni, G. B. (2009b). White-Matter Lesions Along the Cholinergic Tracts are Related to Cortical Sources of EEG Rhythms in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Human Brain Mapping*, *30*, 1431-1443.
- Bäckman, L., Andersson, J. L. R., Nyberg, L., Winblad, B., Nordberg, A., & Almkvist, O. (1999). Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, *52*, 1861-1870.
- Baker, L., Frank, L. L., Foster-Schubert, K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., ...Craft, S. (2010). Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*, *67*(1), 71-79.
- Bakken, R. C., Carey, J. R., Di Fabio, R. P., Erlandson, T. J., Hake, J. L., & Intihar, T. W. (2001). Effect of aerobic exercise on tracking performance in elderly people: a pilot study. *Physical Therapy*, *81*, 1870-1879.

- Barnes, D. E., Yaffe, K., Satariano, W. A., & Tager, I. B. (2003). A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc, 51*, 459-465.
- Benvenuto, J., Jin, Y., Casale, M., Lynch, G., & Granger, R. (2002). Identification of diagnostic evoked response potential segments in Alzheimer's disease. *Experimental Neurology, 176*, 269-276.
- Berg, P., Scherg, M. (1991). Dipole models of eye movements and blinks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 79*, 36-44.
- Berg, P., Scherg, M. (1994). A multiple source approach to the correction of eye artifacts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 90*, 229-241.
- Bergamaschi, S., Iannizzi, P., Mondini, S., & Mapelli, D. (2008). *Demenza. 100 esercizi di stimolazione cognitiva*. Milano, Italy: Raffaello Cortina Editore.
- Bianchetti, A., Scuratti, A., Zanetti, O., Binetti, G., Frisoni, G. B., Magni, E., & Trabucchi, M. (1995). Predictors of mortality and institutionalization in Alzheimer's Disease patients one year after discharge from an Alzheimer's Dementia Unit. *Dementia, 6*, 108-112.
- Bianchi, A. (a cura di) (2008). *L'esame neuropsicologico dell'adulto. Applicazioni cliniche e forensi*. Firenze: Giunti – O.S.
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A., & Rockstroh, B. (1990). Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiological Reviews, 70*, 1-41.
- Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, Oxford: Update Software.

- Boccardi, M. (2007). *La riabilitazione nella demenza grave*. Trento: Edizioni Erickson.
- Blumenthal, J. A., Emery, C. F., Madden, D. J., George, L. K., Coleman, R. E., Riddle, M. W., ... Williams, R. S. (1989). Cardiovascular and behavioral effects of aerobic exercise training in healthy older men and women. *Gerontology A: Biological Science Medical Science*, *44*, M147–157.
- Brazzelli, M., Capitani, E., Della Sala, S., Spinnler, H., & Zuffi, M. (1994). A neuropsychological instrument adding to the description of patients with suspected cortical dementia: The Milan Overall Dementia Assessment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *57*, 1510-1517.
- Bûtzell K., Mayer M., Oertel H., & Paulus W. (1995). Frontal and parietal premovement slow brain potentials in Parkinson's disease and aging. *Movement Disorders*, *10*, 85-91.
- Carro, E., Trejo, J. L., Busiguina, S., & Torres-Aleman, I. (2001). Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates the Protective Effects of Physical Exercise against Brain Insults of Different Etiology and Anatomy. *J Neurosci*, *21*, 5678-5684.
- 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. *Arch Gerontol Geriatr*, *43*(3), 327-335.
- Clare, L., Linden, D., E. J., Woods, R. T., Whitaker, R., Evans, S. J., Parkinson, C., H., ... Rugg, M., D. (2010). Goal-Oriented Cognitive Rehabilitation for People With Early-Stage Alzheimer Disease: A Single-Blind Randomized Controlled Trial of Clinical Efficacy. *Am J Geriatr Psychiatry*, *18*, 928-939.



- Clare, L., Woods, B., Moniz Cook, E., Orrell, M., & Spector, A. (2003). Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, Oxford: Update Software.
- Clare, L., & Woods, R. T. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 14(4), 385-401.
- Colcombe, S. J., Kirk, I. E., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., ...Kramer, A. F. (2006). Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*, 11, 1166-1170.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological Science*, 14, 125-130.
- Corey-Bloom, J., Anand, R., & Veach, J. (1998). A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol*, 1, 55-65.
- Costa, D. A., Cracchiolo, J. R., Bachstetter, A. D., Hughes, T. F., Bales, K. R., Paul, S. M., ...Potter, H. (2007). Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms. *Neurobiol. Aging*, 28, 831-844.
- Cotman, C.W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.*, 25, 295-301.

- Courtney, C., Farrell, D., Gray, R., Hills, R., Lynch, L., Sellwood, E., ...Bentham, P., & AD2000 Collaborative Group. (2004). Long term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double blind trial. *Lancet*, *363*, 2105-2115.
- Cummings, J. (1997). Changes in neuropsychiatric symptoms as outcome measures in clinical trials with cholinergic therapies for Alzheimer's disease. *Alzh. Dis. Assoc. Disord.*, *11*(S4), S1-S9.
- Das, U. N. (2004). Anti-inflammatory nature of exercise. *Nutrition*, *20*, 323-326.
- Dauwels, J., Vialette, F. B., & Cichocki, A. (2011). Advances in Cognitive Neurodynamics (II). Proceeding of the Second International Conference on Cognitive Neurodynamics. DOI: 10.1007/978-90-481-9695-1\_106.
- Davis, R. N., Massman, P. J., & Doody, R. S. (2001). Cognitive intervention in Alzheimer's Disease: a randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *15*(1), 1-9.
- De Vreese, L. P., Verlato, C., Emiliani, S., Schioppa, S., Belloi, L., Salvioli, G., & Neri, M. (1998). Effect size of a three-month drug treatment in AD when combined with individual cognitive retraining: preliminary results of a pilot study. *Neurobiology of Aging*, *19*(4S), S213.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ...Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurol.*, *6*(8), 734-746.
- Dumurgier, J., Paquet, C., Benisty, S., Kiffel, C., Lidy, C., Mouton-Liger, F., ...Hugon, J. (2010). Inverse association between CSF A $\beta$  42 levels and years of

education in mild form of Alzheimer's disease: The cognitive reserve theory. *Neurobiology of Disease*, 40, 456–459.

Dustman, R. E., Ruhling, R. O., Russell, E. M., Shearer, D. E., Bonekat, H. W., Shigeoka, J. W., ...Bradford, D. C. (1984). Aerobic exercise training and improved neuropsychological function of older individuals. *Neurobiol. Aging*, 5, 35-42.

Eggermont, L. H. P., & Scherder, E. J. A. (2006). Physical activity and behaviour in dementia. A review of the literature and implications for psychological intervention in primary care. *Dementia*, 5, 411-428.

Emery, C. F., Schein, R. L., Hauck, E. R., & MacIntyre, N. R. (1998). Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychology*, 17, 232–240.

Fagherazzi, C., Stefinlongo, P., & Brugiolio, R. (2009). Trattamento farmacologico e non farmacologico della demenza di Alzheimer: evidenze. *G Gerontol*, 57, 209-221.

Farina, E., Fioravanti, R., Chiavari, L., Imbornone, E., Alberoni, M., Pomati, S., ...Mariani, C. (2002). Comparing two programs of cognitive training in Alzheimer's disease: A pilot study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 105, 365-371.

Fischer, A., Sananbenesi, F., Wang X., Dobbin, M., & Tsai L. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*, 44,178-183.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & Mc Hugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.

- Forbes, D., Forbes, S., Morgan, D. G., Markle-Reid, M., Wood, J. & Culum, I. (2008). Physical activity programs for persons with dementia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3, Oxford: Update Software.
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*, 3, 343-353.
- Frisoni, G. B., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1999). The added value of Neuroimaging for Diagnosing Dementia. *American Journal of Neuroradiology*, 20, 947-949.
- Gironell, A., Garcia-Sanchez, C., Estevez-Gonzalez, A., Boltes, A., & Kulisevsky, J. (2005). Usefulness of P300 in subjective memory complaints: a prospective study. *J Clin Neurophysiol*, 22, 279-84.
- Goertz, N., Lewejohann, L., Tomm, M., Ambrée, O., Keyvani, K., Paulus, W., Sachser, N. (2008). Effects of environmental enrichment on exploration, anxiety, and memory in female TgCRND8 Alzheimer mice. *Behav. Brain Res.* 191, 43-48.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Beig, S., Keightley, M. L., Burian, H., & Black, S. E. (2003). Evidence from Functional Neuroimaging of a Compensatory Prefrontal Network in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 23(3), 986-993.
- Graff, M. J. L., Adang, E. M. M., Vernooij-Dassen, M. J. M., Dekker, J., Jönsson, L., Thijssen, M., ...Olde Rikkert, M. G. M. (2008). Community occupational therapy for older patients with dementia and their care givers: cost effectiveness study. *BMJ*, 336, 134-138.
- Grossman, M., Murray, R., Koenig P., Ash S., Cross K., Moore P., & Troiani, V. (2007). Verb acquisition and representation in Alzheimer's disease.

*Neuropsychologia*, 45, 2508-2518.

Guerreiro, R. J., Gustafson, D. R., Hardy, J. (2010). The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. *Neurobiology of Aging*, 31(7), 1153-1163.

Hauk, O., Davis, M. H, Ford, M., Pulvermüller, F., & Marslen-Wilson, W. D. (2006). The time course of visual word recognition as revealed by linear regression analysis of ERP data. *NeuroImage*, 30, 1383-1400.

Heyn, P., Abreu, B. C., & Ottenbacher, K. J. (2004). The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 85, 1694-1704.

Herring, A., Yasin, H., Ambrée, O., Sachser, N., Paulus, W., Keyvani, K. (2008). Environmental enrichment counteracts Alzheimer's neurovascular dysfunction in TgCRND8 mice. *Brain Pathol.*, 18, 32-39.

Hofmann, M., Hock, C., Kühler, A., & Müller-Spahn, F. (1996). Interactive computer-based cognitive training in patients with Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*, 30(6), 493-501.

Hofmann, M., Rösler, A., Schwarz, W., Müller-Spahn, F., Krauchi, K., Hock, C., & Seifritz, E. (2003). Interactive computer-training as a therapeutic tool in Alzheimer's disease. *Compr Psychiatry*, 44(3), 213-219.

Iacoboni, M., Baron, J-C., Frackowiak, R. S. J., Mazziotta, J. C., & Lenzi, G. L. (1999). Emission tomography contribution to clinical neurology. *Clinical Neurophysiology*, 110, 2-23.

Istat (2010). *Annuario statistico italiano 2010*. Disponibile sul sito [http://www.istat.it/dati/catalogo/20101119\\_00/contenuti.html](http://www.istat.it/dati/catalogo/20101119_00/contenuti.html)

Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., ...Kokmen, E. (2000). Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, *55*, 484-489.

Jack, C. R., Shiung, M. M., Gunter, J. L., O'Brien, P. C., Weigand, S. D., Knopman, D. S., ... Petersen, R. C. (2004). Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*, *62*, 591-600.

Katada, E., Sato, K., Ojika, K., & Ueda, R. (2004). Cognitive event-related potentials: useful clinical information in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, *1*, 63-69.

Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). Studies of illness in the aged. The Index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. *185*(12), 914-9.

Kesslak, J. P., Nackoul, K., & Sandman, C. A. (1997). Memory training for individuals with Alzheimer's disease improves name recall. *Behavioural Neurology*, *10*, 137-142.

Koltai, D. C., Welsh-Bohmer, K. A., & Schmechel, D. E. (2001). Influence of anosognosia on treatment outcome among dementia patients. *Neuropsychological Rehabilitation*, *11*, 455-475.

Kramer, A. F., Hahn, S., McAuley, E., Cohen, N. J., Banich, M. T., & Harrison, C., (2001). Exercise, aging and cognition: Healthy body, healthy mind? In A.D. Fisk, & W. Rogers (Eds.), *Human factors interventions for the health care of older adults* (pp.91-120). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Kramer, A. F., Erickson, K. I., & Colcombe, S. J. (2006). Exercise, cognition, and the aging brain. *J Appl Physiol*, *101*, 1237-1242.

- Kramer, A. F., Humphrey, D. G., Larish, J. F., Logan, G. D., & Strayer, D. L. (1994). Aging and inhibition: Beyond a unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychology and Aging, 9*, 491-512.
- Lai, C-L., Lin, R-T., Liou, L-M., & Liu, C-K. (2010). The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology, 121*, 194-199.
- Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P., & Kukull, W. (2006). Exercise Is Associated with Reduced Risk for Incident Dementia among Persons 65 Years of Age and Older. *Annals of Internal Medicine, 144*, 73-81.
- Laudanna, A., Thornton, A. M., Brown, G., Burani, C. & Marconi, L. (1995). Un corpus dell'italiano scritto contemporaneo dalla parte del ricevente. In S. Bolasco, L. Lebart, A. Salem (Eds.). *III Giornate internazionali di analisi statistica dei dati testuali*, vol. I. (pp. 103-109). Roma: Cisu.
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K., & Rockwood, K. (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol, 58*, 498-504.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). "Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living." *Gerontologist, 9*, 179-186.
- Lezak, M. D. (2000). *Valutazione neuropsicologica. Volume 1 – Teoria e pratica*. Milano: EDRA.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Czaja, S. J., & Duara, R. (2004). Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry, 12*, 395–402.

- Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2002). Under-recruitment and non selective recruitment: dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron*, *33*, 827-840.
- Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., & Teri, L. (1999). Quality of Life in Alzheimer's Disease: Patient and Caregiver Reports. *Journal of Mental Health and Aging*, *5*(1), 21-32.
- Madden, D. J., Blumenthal, J. A., Allen, P. A., & Emery, C. F. (1989). Improving aerobic capacity in healthy older adults does not necessarily lead to improved cognitive performance. *Psychology and Aging*, *4*, 307-320.
- Magni, E., Binetti, G., Bianchetti, A., Rozzini, R., & Trabucchi, M. (1996). MMSE. A normative study in Italian elderly population. *European Journal of Neurology*, *3*, 1-5.
- Matsuda, O. (2007). Cognitive stimulation therapy for Alzheimer's disease: the effect of cognitive stimulation therapy on the progression of mild Alzheimer's disease in patients treated with donepezil. *International Psychogeriatrics*, *19*(2), 241-252.
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., ...Blennow, K. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*, *302*, 385-93.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*(7), 939-944.
- Messa, C., Perani, D., Lucignani, G., Zenorini, A., Zito, F., Rizzo, G., ...Fazio, F. (1994). High resolution technetium-99m-HMPAO SPECT inpatients with



probable Alzheimer's disease: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Neurol Med*, 35, 210-216.

Mimura, M., & Komatsu, S. (2007). Cognitive rehabilitation and cognitive training for mild dementia. *Psychogeriatrics*, 7, 137-143.

Missioner, P., Deiber, M. P., Gold, G., Herrmann, F. R., Millet, P., Michon, A., ...Giannakopoulos, P. (2007). Working Memory Load-Related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment. *Neuroscience*, 150, 346-356.

Mondini, S., Angrilli, A., Bisiacchi, P., Spironelli, C., Marinelli, K., & Semenza, C. (2008). Mass and Count nouns activate different brain regions: An ERP study on early components. *Neuroscience Letters*, 430, 48-53.

Mondini, S., Bergamaschi, S., Baronio, R., Tadioli, R., & Papagno, C. (2005). Training di attivazione cognitiva (AT) in pazienti con demenza iniziale. In P. Bisiacchi, P. Tressoldi (Eds.), *Metodologia della riabilitazione delle funzioni cognitive* (pp. 133-169). Roma, Italia: Carocci Editore.

Mondini, S., Mapelli, D., & Arcara, G. (2009). *La Valutazione Neuropsicologica*. Roma, Italia: Carocci Faber Editore.

Mondini, S., Mapelli, D., Vestri, A., & Bisiacchi, P. S. (2003). *L'Esame Neuropsicologico Breve. Una batteria testistica per lo screening neuropsicologico*. Milano, Italia: Raffaello Cortina Editore.

Moore, S., Sandman, C. A., McGrady, K., & Kesslak, J. P. (2001). Memory training improves cognitive ability in patients with dementia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11, 245-261.

- Moscoso del Prado Martín, F., Hauk, O., & Pulvermüller, F. (2006). Category specificity in the processing of color-related and form-related words: An ERP study. *NeuroImage*, *1*, 29-37.
- Moul, J. L., Goldman, B., & Warren, B. (1995). Physical activity and cognitive performance in the older population. *Journal of Aging and Physical Activity*, *3*, 135–145.
- Nordberg, A. (2007). Functional brain imaging. In S. Gauthier (Eds.), *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease -Third Edition-* (pp. 97-109). UK: Informa healthcare.
- Nucci, M., Mapelli, D., Mondini, S. (2011). The Cognitive Reserve questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring the cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research*. DOI: 10.3275/7800.
- Olazarán, J., Muñoz, R., Reisberg, B., Peña-Casanova, J., del Ser, T., Cruz-Jentoft, ...Sevilla, C. (2004). Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*, *63*, 2348-2353.
- Onder, G., Zanetti, O., Giacobini, E., Frisoni, G. B., Bartorelli, L., Carbone, G., ...Bernabei, R. (2005). Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, *187*, 450-455.
- Onofrij, M., Thomas, A., Iacono, D., D'Andreamatteo, G., & Paci C. (2001). Age-related changes of evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, *31*, 83-103.
- Oostenveld, R., & Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol.*, *112*(4), 713-719.

- Panton, L. B., Graves, J. E., Pollock, M. L., Hagberg, J. M., & Chen, W. (1990). Effect of resistance training on fractionated reaction time and speed of movement. *Journal of Gerontology*, *45*, M26–31.
- Pariante, J., Cole, S., Henson, R., Clare, L., Kennedy, A., Rossor, M., ... Frackowiak, R. S. J. (2005). Alzheimer's Patients Engage an Alternative Network during a Memory Task. *Ann Neurol*, *58*, 870-879.
- Patwardhan, M. B., McCrory, D. C., Matchar, D. B., Samsa, G.P., & Rutschmann, O. T. (2004). Alzheimer disease: operating characteristics of PET - a meta-analysis. *Radiology*, *231*, 73-80.
- Pearson, R. C. A., Esiri, M. M., Hiorns, R. W., Wilcock, G. K., & Powell, T. P. S. (1985). Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, *82*, 4531-4534.
- Petrella, J. R., Coleman, R. E., & Doraiswamy, P. M. (2003). Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology*, *226*(2), 315-36.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol*, *9*, 456-79.
- Quayhagen, M. P., Quayhagen, M., Corbeil, R. R., Hendrix, R. C., Jackson, J. E., Snyder, L., & Bower, D. (2000). Coping with dementia: evaluation of four non-pharmacologic interventions. *International Psychogeriatrics*, *12*(2), 249-265.
- Quayhagen, M. P., Quayhagen, M., Corbeil, R. R., Roth, P. A., & Rodgers, J. A. (1995). A dyadic remediation program for care recipients with dementia. *Nursing Research*, *44*, 153-159.

- R Development Core Team (2007). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Retrieved from <http://www.R-project.org>
- Raji, C. A., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Carmichael, O. T., & Becker, J. T. (2009). Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology*, *73*, 1899-1905.
- Randolph, J. J., & Edmondson, R. S. (2005). Using the Binomial Effect Size Display (BESD), to Present the Magnitude of Effect Sizes to the Evaluation Audience. *Practical Assessment, Research & Evaluation* 10(14). Retrieved from <http://pareonline.net/getvn.asp?v=10&n=14>.
- Rogaeva, E. (2002). The solved and unsolved mysteries of the genetics of early-onset Alzheimer's disease. *Neuromol Med*, *2*, 1-10.
- Rogers, S. L., & Friedhoff, L. T. (1996). The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group. *Dementia*, *6*, 293-303.
- Rolland, Y., Abellan van Kan, G., & Vellas, B. (2008). Physical Activity and Alzheimer's Disease: From Prevention to Therapeutic Perspectives. *JAMDA*, *9*, 390-405.
- Rolland, Y., Pillard, F., Klapauszczak, A., Reynish, E., Thomas, D., Andrieu, ...Vellas, B. (2007). Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*, *55*, 158-165.
- Rolland, Y., Rival, L., Pillard, F., Lafont, C.H., Riviere, D., Albarede, J-L., & Vellas, B. (2000). Feasibility of regular physical exercise for patients with moderate to severe Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging*, *4*, 109-113.

- Rossion, B., Joyce, C. A., Cottrell, G. W., & Tarr, M. J. (2003). Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. *NeuroImage, 20*, 1609-1624.
- Santana-Sosa, E., Barriopedro, I., López-Mojares, L. M., Pérez, M., & Lucia, A. (2008). Exercise Training is Beneficial for Alzheimer's Patients. *Int J Sports Med, 29*, 845-850.
- Scarmeas, N., Albert, S. M., Manly, J. J., & Stern, Y. (2006). Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 77*, 308–316.
- Scherder, E. J., Van Paasschen, J., Deijen, J. B., Van Der Knokke, S., Orlebeke, J. F., Burgers, I., ...Sergeant, J. A. (2005). Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging and Mental Health, 9*(3), 272-280.
- Schreiber, M., Lutz, K., Schweizer, A., Kalveram, K. T., & Jäncke, L. (1998). Development and evaluation of an interactive computer-based training as a rehabilitation tool for dementia. *Psychol Beitr, 40*(1), 85-102.
- Schreiber, M., Schweizer, A., Lutz, K., Kalveram, K. T., & Jäncke, L. (1999). Potential of an interactive computer-based training in the rehabilitation of dementia: an initial study. *Neuropsychol Rehabil, 9*(2), 155-167.
- Schreiter Gasser, U., Rousson, V., Hentschel, F., Sattel, H., & Gasser, T. (2008). Alzheimer disease versus mixed dementias: An EEG perspective. *Clin Neurophysiology, 119*, 2255-2259.
- Sitzer, D. I., Twamley, E. W., & Jeste, D. V. (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 114*, 75–90.

- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I.C., ...Molinuevo, J. L. (2007). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, doi: 10.1016/j.nneurobiolaging.2007.10.008.
- Spector, A., Davies, S., Woods, B., & Orrell, M. (2000). Reality orientation for dementia: A systematic review of the evidence for its effectiveness. *Gerontologist*, 40, 206-212.
- Spector, A., Orrell, M., Davies, S., & Woods, R. T. (1998). Reality orientation for dementia: A review of the evidence for its effectiveness (Issue 4). Oxford: Update Software.
- Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., & Orrell, M. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 183, 248-254.
- Spector, A., Woods, B., & Orrell, M. (2008). Cognitive stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurotherapeutics*, 8(5), 751-757.
- Spironelli, C., & Angrilli, A., (2007). Influence of Phonological, Semantic and Orthographic tasks on the early linguistic components N150 and N350. *International Journal of Psychophysiology*, 64, 190-198.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47, 2015-2028.
- Studzinski, C. M., Christie, L. A., Araujo, J. A., Burnham, W. M., Head, E., Cotman, C. W., & Milgram, N. W. (2006). Visuospatial function in the beagle dog: An early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia. *Neurobiol Learn Mem.*, 86, 197-204.

- Teng, E., & Cummings, J. L. (2007). Behaviour. In Gauthier, S. (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. Third Edition. (pp.189-201). London, England: Informa Healthcare.
- Teri, L., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., Logsdon, R. G., Buchner, D. M., & Barlow, W. E. (2003). Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease. *JAMA*, *290*, 2015-2022.
- Teri, L., Logsdon, R. G., McCurry, S. M. (2008). Exercise interventions for dementia and cognitive impairment: the Seattle protocols. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *12*(6), 391-394.
- Thom, J. M., & Clare, L. (2011). Rationale for Cobined Exercise and Cognition-Focused Interventions to improve Functional Independence in People with Dementia. *Gerontology*, *57*, 265-275.
- Tinetti, M. E., Speechley, M., & Ginter, S. F. (1988). Risk Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community. *N Engl J Med*, *319*, 1701-1707.
- Trabucchi, M. (2000). *Le demenze. Terza edizione*. Milano: UTET periodici.
- Valenzuela, M.J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol. Med.*, *36*, 441-454.
- Vallar, G. (2007). Gli esami strumentali nella neuropsicologia clinica. In G. Vallar, & C. Papagno (a cura di), *Manuale di neuropsicologia* (pp.31-40). Bologna: Il Mulino.
- van Deursen, J. A., Vuurman, E. F. P. M., Smits, L. L., Verhey, F. R. J., & Riedel, W. J. (2009). Response speed, contingent negative variation and P300 in Alzheimer's disease and MCI. *Brain and Cognition*, *69*, 592-599.

- van der Hiele, K., Vein, A. A., Reijntjes, R. H. A. M., Westendorp, R. G. J., Bollen, E. L. E. M., van Buchem, M. A., ...Middelkoop, H. A. M. (2007). EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clin Neurophysiol*, *118*(9), 1931-1939.
- van Paasschen, J., Clare, L., Woods, R. T. & Linden, D. E. J. (2009). Can we change brain functioning with cognition-focused interventions in Alzheimer's disease? The role of functional neuroimaging. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *27*, 473-491.
- van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews, Neuroscience*, *1*, 191-198.
- van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. H. (2005). Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *The Journal of Neuroscience*, *25*(38), 8680-8685.
- van Uffelen, J. G., Chin, A. P. M. J., Hopman-Rock, M., & van Mechelen, W. (2008). The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: a systematic review. *Clin J Sport Med*, *18*, 486-500.
- Vaynman, S. S., Ying, Z., Yin, D., & Gomez-Pinilla, F. (2006). Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. *Brain Res*, *1070*, 124 -30.
- Walter, W. G. R., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., & Winter, A. L. (1964). Contingent negative variation and electrical sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature*, *203*, 380-384.
- Wang, D., Chalk, J. B., Rose, S. E., de Zubicaray, G., Cowin, G., Galloway, G.J., ...Semple, J. (2002). MR image-based measurement of rates of change in



volumes of brain structures. Part II: application to a study of Alzheimer's disease and normal aging. *Magn Reson Imaging*, 20, 41-48.

Weuve, J., Kang, J. H., Manson, J. A. E., Breteler, M. M. B., Ware, J. H., & Grodstein, F. (2004). Physical Activity, Including Walking, and Cognitive Function in Older Women. *JAMA*, 292, 1454-1461.

Whitehurst, M. (1991). Reaction time unchanged in older women following aerobic training. *Perception and Motor Skills*, 72, 251-256.

Wilkinson, D. G., Schwale, S., & Hammond, G. (2001). Reminyl (galantamine) produces significant improvements in symptoms in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. *Int Psychoger*, 13(Suppl. 2), 232.

Williams, C. L., & Tappen, R. M. (2007). Effect of exercise on mood in nursing home residents with Alzheimer's disease. *Am J Alzh Dis*, 22, 389-397.

Williamson, J. D., Espeland, M., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., King, A. C., Pahor, M., ...Miller, M. E., LIFE Study Investigators. (2009). Changes in cognitive function in a randomized trial of physical activity: results of the lifestyle interventions and independence for elders pilot study. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences*, 64(6), 688-694.

Wood, W. G., Sun, G. Y., & Schroeder, F. (1989). Membrane properties of dolichol in different age groups of mice. *Chem Phys Lipids*, 51, 219.

Yaffe, K., Barnes, D., Nevitt, M., Lui, L. Y., & Covinsky, K. (2001). A Prospective Study of Physical Activity and Cognitive Decline in Elderly Women. *Arch Intern Med*, 161, 1703-1708.

Zanetti, O., Binetti, G., Magni, E., Rozzini, L., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1997). Procedural memory stimulation in Alzheimer's disease: Impact of a

training programme. *Acta Neurologica Scandinavica*, 95, 152-157.

Zanetti, O., Magni, E., Binetti, G., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1994). Is procedural memory stimulation effective in Alzheimer's disease? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 1006-1007.

Zanetti, O., Zanieri, G., Giovanni, G. D., Vreese, L. P. D., Pezzini, A., Metitieri, T., & Trabucchi, M. (2001). Effectiveness of procedural memory stimulation in mild Alzheimer's disease patients: A controlled study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11, 263-272.

Zappoli, R., Versari, A., Arnetoli, G., Paganini, M., Nencioni, C., Roma, V., ...Ardia, A. (1990). Cognitive event-related potential and reaction time in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 11, 113-130.

Zappoli, R., Versari, A., Paganini, M., Arnetoli, G., Gangemi, P. F., Muscas, G.C., ...Battaglia, A. (1992). Changes in bit-mapped contingent negative variation (CNV) activity due to initial normal involutinal processes of the human brain. *International Journal of Psychophysiology*, 12, 101-121.

## APPENDICE

### **Appendice A.** Lista completa degli stimoli utilizzati nel compito di Decisione Lessicale.

abete	ampolla	anfore	arance
bacheca	badili	baule	bisonte
blgtw	bmqrsd	bozzolo	bretelle
budino	calice	campo	capo
castagno	cerniera	cgpmsv	cimice
città	corpo	cose	dfzlq
dnclsmz	donna	dpqnsrt	dtzlbwr
elica	famiglia	figlio	film
formica	fqkbtz	fskgt	fstcbqpk
fztq	gbhtlrwz	gengive	gente
gettoni	giaguaro	giovane	giraffa
gmzbf	gsbvkm	gskxq	gtqpnxkt
gwhzmr	hgwn	hwnsxz	hzmbgd
klcstq	knfbx	kpzvcts	ktswbps
kvpzrws	ldpqtzns	lire	lkpmgx
lumaca	lvspb	madre	maglione
maniglia	mano	medusa	miliardi
milioni	mlrbdfc	moglie	mqqpk
nbxz	notte	ntckqsn	occhi
ore	padre	pczcfkqr	pdxthz
persone	piazza	pinguini	polenta
porta	presidente	ptsxwld	punto
qlrcg	qpk	rbtnpmc	rfctl
rkgbr	rnkbw	rzkntq	sandalo
serpente	slxptnf	spazzola	stati
strada	sxhz	tdbmpl	terra
tgkfx	tgzkpfqhs	tlbq	tmhpl
tzfsvp	uomini	vbszplmb	via
vlcwgxqk	vrkhwcfz	wkcmgs	wlgtm
wtgfzlvq	xfzkw	xrzvh	xtlnprd
zanzara	zgh	zhfdpbl	zvermg

**Appendice B.** Lista completa di parole LF e HF nell'italiano scritto.

<b>Parole LF</b>		<b>Parole HF</b>	
ABETE	8	CAMPO	784
AMPOLLA	3	CAPO	891
ANFORE	2	CITTÀ	1590
ARANCE	7	CORPO	735
BACHECA	8	COSE	1241
BADILI	3	DONNA	1284
BAULE	9	FAMIGLIA	1104
BISONTE	3	FIGLIO	799
BOZZOLO	7	FILM	1192
BRETELLE	3	GENTE	1015
BUDINO	2	GIOVANE	890
CALICE	9	LIRE	1043
CASTAGNO	5	MADRE	993
CERNIERA	3	MANO	1099
CIMICE	2	MILIARDI	1130
ELICA	4	MILIONI	1155
FORMICA	2	MOGLIE	904
GENGIVE	7	NOTTE	1067
GETTONI	4	OCCHI	985
GIAGUARO	2	ORE	1150
GIRAFFA	1	PADRE	1186
LUMACA	8	PERSONE	1265
MAGLIONE	10	PIAZZA	620
MANIGLIA	8	PORTA	878
MEDUSA	1	PRESIDENTE	1533
PINGUINI	4	PUNTO	1558
POLENTA	6	STATI	1452
SANDALO	4	STRADA	962
SERPENTE	1	TERRA	744
SPAZZOLA	8	UOMINI	1235
ZANZARA	9	VITA	1014
Media	4.93	Media	1080.58

## **Appendice C.** Questionario Soddisfazione F-C-P.

### **QUESTIONARIO SULLA MISURA DELLA SODDISFAZIONE FISICA, COGNITIVA E PSICOLOGICA**

1. Mi metto le scarpe senza fatica.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

2. Dimentico dove ho messo le cose in casa.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

3. Esco regolarmente con i miei amici.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

4. Posso rimanere in ginocchio per qualche minuto senza avvertire dolore.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

5. Fatico a far funzionare dei comuni elettrodomestici (es. lavatrice, forno, aspirapolvere ecc.).

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

6. Leggo con piacere libri, riviste, quotidiani.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

7. A letto devo cambiare posizione frequentemente per poter dormire.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

8. Ricordo le notizie che ascolto al Telegiornale.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

9. Mi sembra che le persone non mi capiscano.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

10. Riesco a lavarmi la schiena da solo.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

11. Mi rifiuto di usare le nuove tecnologie (es. cellulari).

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

12. Durante la giornata mi sento nervoso e irritato.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

13. Quando leggo avverto dolori cervicali.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

14. Dimentico la strada per andare verso posti conosciuti.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

15. Dover fare delle cose nuove mi crea ansia.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

16. Riesco a fare più di una rampa di scale senza avere il fiatone.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

17. Riesco a organizzarmi la giornata.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

18. Ho voglia di uscire di casa.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

19. Riesco a portare due borse della spesa insieme.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

20. Mi sembra che le persone parlino in maniera complicata e incomprensibile.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

21. Ho un bel rapporto con i parenti.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

22. Riesco a sollevare dei piccoli pesi senza avvertire dolore alla schiena.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

23. Mi mette ansia andare a fare la spesa da sola (es. contare i soldi da dare per il resto; dimentico la lista delle cose da comprare ecc.)

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

24. Mi sembra che le persone mi evitino.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

25. Riesco a distendere bene le braccia verso l'alto.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

26. I quotidiani hanno un linguaggio troppo difficile per me.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

27. Quando penso al passato divento triste.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

28. Riesco agevolmente a girare la testa per guardare dietro.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

29. Mi capita di non riconoscere persone note.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------

30. Sono a mio agio quando sono circondato da molte persone.

<b>MAI</b>	<b>QUALCHE VOLTA</b>	<b>SPESSO</b>	<b>SEMPRE</b>
------------	----------------------	---------------	---------------