



1506  
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI URBINO  
CARLO BO

Università degli Studi di Urbino Carlo Bo

Dipartimento di Scienze della Comunicazione, Studi Umanistici e Internazionali (DISCUI)

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN: STUDI UMANISTICI

CURRICULUM: SCIENZE UMANE

CICLO XXXVI

Effetti della Terapia di Stimolazione Cognitiva sul funzionamento cognitivo e sulla qualità di vita e applicazione di ICT innovative per il monitoraggio di indici psicofisiologici in anziani con deterioramento cognitivo residenti in strutture residenziali

Tesi redatta con il contributo finanziario della Regione Marche – Ambito POR Marche – FSE 2014/2020  
Progetto Dottorato Innovativo a caratterizzazione industriale

**SSD: M-PSI/01, M-PSI/02, M-PSI/04**

**Coordinatore:** Ch.mo Prof. Giovanni Boccia Artieri

**Supervisore:** Ch.ma Prof.ssa Michela Sarlo

**Co-Supervisore:** Ch.ma Prof.ssa Erika Borella

**Co-Supervisore:** Ch.ma Prof.ssa Carmen Belacchi

**Dottorando:** Riccardo Domenicucci

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

# INDICE

PREMESSA .....	4
1. INTRODUZIONE .....	6
1.1. IL COSTRUTTO DI DISTURBI NEUROCOGNITIVI: DEFINIZIONI E CARATTERISTICHE .....	6
1.2. INTERVENTI PER I DISTURBI NEUROCOGNITIVI .....	8
1.2.1. Interventi psicosociali .....	9
1.2.2. Terapia di Stimolazione Cognitiva .....	10
1.2.3. Interventi psicosociali basati sulle ICT .....	11
1.3. IL COSTRUTTO DI COGNIZIONE SOCIALE .....	13
1.3.1. Cognizione sociale nell'invecchiamento tipico .....	14
1.3.2. Cognizione sociale nell'invecchiamento patologico .....	15
1.3.3. Relazione tra Teoria della Mente e Competenza Definitoria.....	16
1.3.4. Interventi per la cognizione sociale e per le abilità meta-linguistiche.....	18
1.4. CORRELATI PSICOFISIOLOGICI.....	18
1.4.1. Sonno: caratteristiche, funzioni e misurazioni.....	19
1.4.2. La variabilità della frequenza cardiaca: caratteristiche, funzioni e misurazioni .....	23
1.4.3. Interventi per le variabili psicofisiologiche .....	30
1.5. LA PRESENTE RICERCA .....	32
2. REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI SULL'EFFICACIA DEGLI INTERVENTI BASATI SULLE ICT NEL MIGLIORARE OUTCOME EMOZIONALI, PSICOSOCIALI E PSICOLOGICI IN ANZIANI CON MCI E DEMENZA..	34
2.1. OBIETTIVI E IPOTESI .....	34
2.2. METODO .....	36
2.2.1. Protocollo e preregistrazione .....	36
2.2.2. Criteri di eleggibilità degli studi.....	36
2.2.3. Identificazione e selezione degli studi .....	37
2.2.4. Outcome primari e secondari .....	37
2.2.5. Estrazione dei dati.....	37
2.2.6. Valutazione del risk of bias.....	38
2.2.7. Valutazione della qualità delle evidenze.....	38
2.2.8. Sintesi narrativa .....	39
2.2.9. Sintesi quantitativa e analisi statistiche .....	39
2.3. RISULTATI .....	44
2.3.1. Caratteristiche degli studi .....	45
2.3.2. Risk of bias .....	50
2.3.3. Sintesi quantitativa .....	53

2.3.4. GRADE assessment .....	73
2.4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI .....	75
2.4.1. Sintesi narrativa .....	75
2.4.2. Sintesi quantitativa .....	76
2.4.3. Limiti degli studi considerati.....	78
2.4.4. Limiti del processo di revisione .....	79
2.4.5. Implicazioni pratiche e ricerca futura.....	79
3. LO STUDIO SPERIMENTALE DI INTERVENTO CON TERAPIA DI STIMOLAZIONE COGNITIVA (CST).....	81
3.1. OBIETTIVI E IPOTESI .....	81
3.2. METODO.....	84
3.2.1. Partecipanti .....	84
3.2.2. Strumenti e misure .....	86
3.2.3. Procedura .....	95
3.2.4. Analisi statistiche .....	97
3.3. RISULTATI .....	99
3.3.1. Analisi del drop-out dei partecipanti .....	99
3.3.2. Demografiche.....	99
3.3.3. Analisi descrittive.....	100
3.3.4. Analisi principali: modelli misti ad effetti random .....	102
3.3.5. Analisi della sensibilità .....	111
3.3.6. Analisi secondarie.....	112
3.4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI .....	116
3.4.1. Variabili cognitive .....	117
3.4.2. Variabili relative alla cognizione sociale .....	119
3.4.3. Variabili psicosociali.....	120
3.4.4. Variabili cliniche.....	121
3.4.5. Variabili psicofisiologiche .....	122
3.4.6. Limiti.....	124
3.4.7. Implicazioni pratiche e ricerca futura.....	125
4. DISCUSSIONE GENERALE E CONCLUSIONI.....	126
CONSIDERAZIONI FINALI.....	130
BIBLIOGRAFIA.....	132
APPENDICE A .....	172
APPENDICE B .....	174
INDICE TABELLE .....	187
INDICE FIGURE.....	189



## PREMESSA

La presente tesi è il prodotto finale del Progetto di Dottorato Innovativo a Caratterizzazione Industriale condotto nell'ambito del corso di Dottorato di Ricerca in Studi Umanistici dell'Università degli Studi di Urbino Carlo Bo (XXXVI ciclo; novembre 2020 - gennaio 2024; Codice Siform 1019933). Tale progetto, vincitore di un bando competitivo co-finanziato dal fondo PON Ricerca e Innovazione 2014-2020 della Regione Marche (D.G.R. 400/2020)<sup>1</sup>, mira a stabilire una forte collaborazione tra Università e mondo imprenditoriale locale, finalizzata ad una qualificazione "in senso industriale" delle esperienze formative e di ricerca, con possibili prospettive occupazionali e positive ricadute sul tessuto produttivo marchigiano.

In particolare, il progetto, che si inserisce nell'ambito cross-settoriale "Salute e benessere" (D.G.R. 1511/2016), ha coinvolto diverse Università, istituti di ricerca e aziende del territorio. Per questo progetto di dottorato è stata attivata una collaborazione con l'Università degli Studi di Padova (co-tutor prof.ssa Erika Borella) e con l'Istitut Guttman, un Ospedale di Neuroriabilitazione affiliato all'Università Autonoma di Barcellona (supervisione del Dr. Gabriele Cattaneo). Inoltre, hanno partecipato l'azienda Aditech srl di Ancona, che ha fornito gli strumenti ed il know-how necessari per l'utilizzo di tecnologie innovative di monitoraggio della salute, richieste dal progetto di ricerca, e le cooperative sociali AssCoop e COOSS Marche, che hanno messo a disposizione le strutture residenziali per anziani presso cui è stata realizzata la ricerca sul campo. Infine, allo sviluppo del protocollo sperimentale ha collaborato l'ente partner individuato dal Cluster regionale e-Living, ossia l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico INRCA di Ancona.

Il progetto originario, dal titolo "Miglioramento del funzionamento cognitivo e della qualità di vita di anziani in strutture residenziali attraverso un training di memoria di lavoro e applicazione di ICT innovative per il monitoraggio di indici psicofisiologici e per la partecipazione sociale", prevedeva l'impiego di un training cognitivo volto al miglioramento della memoria di lavoro e del funzionamento cognitivo globale in anziani con funzionamento cognitivo nella norma ospiti in strutture residenziali del territorio. Inoltre, prevedeva l'impiego di un training di educazione digitale finalizzato alla riduzione dell'isolamento sociale tramite l'uso di tablet user-friendly ed il monitoraggio dello stato di stress e della regolazione cognitiva ed emozionale tramite dispositivi digitali. Questo primo progetto di ricerca è stato approvato dal Comitato Etico per la Sperimentazione Umana (CESU) dell'Università degli Studi di Urbino Carlo Bo (seduta n° 50 del 28/10/2021). Tuttavia, il progetto di ricerca ha richiesto alcune modifiche sostanziali del protocollo originario, poiché uno screening cognitivo iniziale dei partecipanti disponibili condotto durante l'estate del 2022 ha evidenziato un numero di persone anziane con un funzionamento cognitivo nella norma estremamente basso; pertanto, si è reso necessario un adattamento del disegno di ricerca implementando un intervento per il miglioramento ed il mantenimento del funzionamento cognitivo in individui con forme di deterioramento cognitivo lieve-moderato, reclutabili presso le suddette strutture residenziali. Si è scelta la metodica della Terapia di Stimolazione Cognitiva, di cui è riconosciuta l'efficacia nel contrastare il declino cognitivo e nel migliorare della qualità di vita di anziani con deterioramento cognitivo lieve-moderato. Parallelamente, si è scelto di rimodulare l'intervento previsto con device digitali volto al miglioramento della partecipazione sociale, sia perché implicava attività non idonee ad anziani con tale livello di compromissione cognitiva, sia perché i risultati di una revisione sistematica e meta-analisi della letteratura, condotta durante il primo anno di dottorato, hanno mostrato una sostanziale inefficacia di tali interventi nel migliorare la partecipazione sociale. Le suddette modifiche sono state sottoposte al CESU che le ha approvate (seduta n° 59 del 27/09/2022). Pertanto, il progetto rifocalizzato ha il seguente titolo: "Effetti della Terapia di Stimolazione Cognitiva sul

---

<sup>1</sup> Il progetto di ricerca è stato presentato alla Regione Marche dalla Prof.ssa Carmen Belacchi, Università di Urbino Carlo Bo, che ha svolto la funzione di tutor per il primo anno del Corso del dottorato (novembre 2020 - ottobre 2021). Essendo andata in pensione dal 1° novembre 2021 per raggiunti limiti di età, è subentrata nel ruolo di tutor la Prof.ssa Michela Sarlo, Università di Urbino Carlo Bo.

funzionamento cognitivo e sulla qualità di vita e applicazione di ICT innovative per il monitoraggio di indici psicofisiologici in anziani con deterioramento cognitivo residenti in strutture residenziali”.

La tesi si articola in due parti. La prima presenta una revisione sistematica e meta-analisi sull'efficacia degli studi sugli interventi basati sulle Information and Communication Technologies (ICT) nel migliorare outcome psicologici in anziani con deterioramento cognitivo (Domenicucci, Ferrandes, Sarlo, Borella, & Belacchi, 2022). Tale lavoro ha guidato la stesura del protocollo del successivo studio, portando alla rimodulazione dell'intervento volto al miglioramento della partecipazione sociale tramite device digitali previsto nel progetto iniziale di dottorato. La seconda parte della tesi descrive e discute uno studio di intervento randomizzato controllato effettuato durante il secondo ed il terzo anno di dottorato nelle strutture residenziali per anziani sopra indicate relativo agli effetti della Terapia di Stimolazione Cognitiva (CST). In particolare, sono stati analizzati i benefici di tale intervento su variabili cognitive, psicosociali e cliniche in anziani con deterioramento cognitivo lieve-moderato. Per la prima volta, inoltre, sono stati studiati anche i potenziali effetti su cognizione sociale, competenza definitoria e correlati psicofisiologici quali sonno e variabilità della frequenza cardiaca. Nello specifico, dopo una Introduzione che traccia un quadro teorico relativo alla manifestazione nell'invecchiamento dei disturbi neurocognitivi, della cognizione sociale, delle competenze meta-linguistiche, del sonno e delle variabilità della frequenza cardiaca, degli interventi basati sulle ICT e degli interventi non basati sulle ICT, si delinea il razionale alla base delle ricerche. Dopodiché, vengono riportati i Metodi, i Risultati e le Discussioni relativi prima alla revisione sistematica e meta-analisi e poi allo studio di intervento sulla CST. Infine, vengono riportate una Discussione generale e le Conclusioni riferite ad entrambi i lavori.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1. IL COSTRUTTO DI DISTURBI NEUROCOGNITIVI: DEFINIZIONI E CARATTERISTICHE

La demenza è un disturbo neurocognitivo acquisito di natura cronica e progressiva caratterizzato da deficit cognitivi e da cambiamenti comportamentali e nella personalità. I criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, quinta edizione (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5*; DSM-5; APA, 2013) stabiliscono che tale diagnosi si basa sull'evidenza di un declino cognitivo significativo rispetto ad un livello di funzionamento precedente in uno o più domini cognitivi che comprendono: funzioni percettivo-motorie, linguaggio, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, attenzione complessa e cognizione sociale. Il declino nella prestazione ai test che valutano tali domini deve essere sostanziale e deve causare preoccupazione nell'individuo, in una persona a lui vicina o in un professionista clinico. Inoltre, tali deficit devono interferire con l'indipendenza e autonomia nelle attività quotidiane, come per esempio la gestione dei farmaci, della casa, del denaro, al punto che gli altri devono svolgere compiti che prima l'individuo eseguiva in autonomia.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (2020) sono circa 50 milioni le persone con demenza nel mondo con una prevalenza stimata tra il 5 e l'8%. Ogni anno si diagnosticano 10 milioni circa di nuovi casi e si stima che tali numeri raggiungeranno gli 82 milioni nel 2030 e i 152 milioni nel 2050, anche come effetto del progressivo ampliamento dell'aspettativa di vita. Il disturbo neurocognitivo maggiore più comune è la demenza d'Alzheimer (*Alzheimer's Disease, AD*) che rappresenta circa il 60% di tutti i casi di demenza. L'AD ha un esordio insidioso e tipicamente compromette prima le capacità di memoria e di apprendimento e poi l'ambito del linguaggio e delle funzioni percettivo-motorie. Nelle fasi iniziali, i sintomi cognitivi progrediscono lentamente, talvolta con brevi periodi di stabilizzazione, fino a raggiungere uno stadio avanzato in cui la persona si ritrova priva di parola e confinata a letto. Il deterioramento, quindi, si intensifica nel corso del tempo ed è accompagnato da un declino graduale delle capacità funzionali. Vi è poi la demenza vascolare (*Vascular Dementia, VaD*), causata da lesioni acute come ictus o da problemi di minore entità nell'afflusso del sangue al cervello. In questo caso, il decorso è fluttuante con periodi di stabilità seguiti da peggioramenti ed i sintomi dipendono dall'area cerebrale colpita dalla malattia vascolare. La demenza da corpi di Lewy (*Lewy's Body Dementia, LBD*) rappresenta il 20-35% dell'epidemiologia con sintomi fluttuanti, soprattutto nell'attenzione complessa e in altre funzioni esecutive, oltre a ricorrenti allucinazioni visive, deliri, sintomi depressivi e disturbi del sonno. Nella LBD lieve si verificano spesso episodi di delirium seguiti dall'insorgenza dei sintomi cognitivi, mentre i sintomi motori si manifestano solo in seguito. La LBD è caratterizzata da periodi intermittenti di miglioramento che gradualmente conducono alle fasi più avanzate e, infine, al decesso. La demenza fronto-temporale (*Fronto-Temporal Dementia, FTD*), che rappresenta il 5% dei casi, ha esordio insidioso e provoca principalmente cambiamenti nel comportamento e nella personalità e solo in secondo luogo nella cognizione, in particolare nel linguaggio. A differenza della AD, la FTD mostra una progressione rapida dalla fase lieve-moderata a quella severa. Altre forme meno comuni sono la demenza da malattia di Parkinson, da trauma cranico, da malattia di Huntington, da infezione da HIV, da uso di sostanze, da malattia da prioni, con eziologia multipla, dovuta ad altre condizioni mediche o non meglio specificata.

Come appena delineato, l'evoluzione attraverso le forme lievi, moderate e severe di demenza varia a seconda del sottotipo considerato e generalmente segue una traiettoria lineare nel caso di AD e FTD, mentre VaD e LBD tendono ad avere un decorso più fluttuante. Tuttavia, è possibile tracciare delle traiettorie comuni di sviluppo tra le diverse forme di demenza. L'autonomia funzionale risulta parzialmente compromessa nelle fasi lievi-moderate della malattia - ossia le persone hanno diverse difficoltà nello svolgere le attività basilari (e.g., vestirsi, lavarsi) e strumentali (e.g., preparare i pasti, governare la casa) della vita quotidiana - inoltre, la comorbidità con altre condizioni mediche e l'assunzione di psicofarmaci risultano presenti ma meno alte

rispetto agli stadi successivi (Formiga et al., 2009). Al contrario, nelle fasi più severe, con l'aumentare dei sintomi cognitivi, il bisogno di assistenza nello svolgimento delle attività quotidiane diventa totale, aumenta l'insorgenza di altre condizioni cliniche, l'assunzione di psicofarmaci e anche la probabilità di istituzionalizzazione (Brodaty, Connors, Xu, Woodward, & Ames, 2014). In sostanza, le forme severe di demenza, a differenza di quelle lievi-moderate, si caratterizzano per una maggiore complessità nella gestione e nel trattamento delle diverse manifestazioni cliniche, richiedendo assistenza continua. È possibile concepire il deterioramento nella demenza come un continuum sulla base del declino cognitivo, della prevalenza e la severità delle altre manifestazioni cliniche e del livello di supporto necessario. Tuttavia, va notato che anche la transizione tra invecchiamento normale e demenza avviene in modo graduale e presenta dei gradini intermedi.

Per colmare il gap tra invecchiamento normale e patologico, Petersen e colleghi (1999) hanno sviluppato il costrutto di Mild Cognitive Impairment (MCI). Il MCI inizialmente è stato concepito come una forma meno severa di demenza, tuttavia, questa prima definizione si focalizzava esclusivamente sul dominio della memoria e prendeva in considerazione solo le forme di demenza dovute alla malattia di Alzheimer (Petersen, 2004). Per questo, il DMS-5 ha adattato il costrutto di MCI, rinominandolo disturbo neurocognitivo minore (APA, 2013), in modo che possa essere applicato a tutte le forme di demenza. I criteri stabiliscono che il livello di declino cognitivo, al di là dei domini coinvolti, deve essere di entità modesta e non deve compromettere in modo severo l'indipendenza e l'autonomia nella gestione della quotidianità della persona che rimane capace di svolgere attività strumentali complesse, anche se con sforzo maggiore o strategie compensatorie. In una meta-analisi di Hu e colleghi (2017), la prevalenza del MCI è stimata attorno al 16% nelle persone over 60 nel mondo. Il MCI e la demenza si collocano lungo un continuum di deterioramento cognitivo e funzionale, in cui il primo è riconosciuto come importante indicatore di progressione più probabile verso il secondo (Petersen, 2004): le persone con MCI, infatti, tendono a sviluppare una forma di demenza nel 46% dei casi (Tschanz et al., 2006). Pertanto, fare prevenzione e sviluppare interventi per rallentare il declino cognitivo e la probabile conversione da MCI a demenza, attraverso la massimizzazione delle risorse residue, è considerata una priorità mondiale non dai ricercatori nell'ambito dell'invecchiamento (Chen & Wang, 2013) ma anche dall'organizzazione mondiale della sanità.

Oltre ad intaccare le funzioni cognitive, i disturbi neurocognitivi sono associati ad altri outcome clinici e psicosociali, come ansia e depressione (Enache, Winblad, & Aarsland, 2011; Gulpers et al., 2016), che possono ulteriormente compromettere la qualità di vita (*Quality of Life*, QoL) sia delle persone con demenza (*People with Dementia*, PwD) che delle persone con MCI (*People with MCI*, PwMCI) (Bruvik, Ulstein, Ranhoff, & Engedal, 2012), influenzando così la prognosi del declino cognitivo. Bassi livelli di QoL e benessere psicologico sono associati ad una progressione del declino cognitivo (Pusswald et al., 2015; Wilson et al., 2013). Alti livelli di stress (Aggarwal et al., 2014), ansia (Bierman, Comijs, Jonker, & Beekman, 2007), sintomi depressivi (Bierman et al., 2007; Paterniti, Verdier-Taillefer, Dufouil, & Alépovitch, 2002), senso di solitudine e isolamento sociale (Evans, Martyr, Collins, Brayne, & Clare, 2019; Lara et al., 2019) sono legati ad un maggiore declino cognitivo. Un basso coinvolgimento e partecipazione sociale hanno ricadute negative sull'autonomia e sull'identità personale e influenzano indirettamente il funzionamento cognitivo (Marshall & Hutchinson, 2001; Morgan-Brown, Ormerod, Newton, & Manley, 2011). Il declino cognitivo è, infatti, maggiormente presente in anziani con bassa autostima (Pruessner, Lord, Meaney, & Lupien, 2004). I disturbi neurocognitivi sono anche associati a diversi sintomi neuropsichiatrici (*Neuropsychiatric Symptoms*, NPS) che consistono in disturbi percettivi, disturbi affettivi, disturbi del pensiero, disturbi motori, disturbi del sonno e disturbi del comportamento alimentare (Cerejeira, Lagarto, & Mukaetova-Ladinska, 2012). Questi disturbi, oltre a peggiorare significativamente i livelli di stress e la QoL delle PwD (Karttunen et al., 2011; Ryu, Ha, Park, Yu, & Livingston, 2011) e ad influenzare l'andamento del deterioramento cognitivo (Teng, Lu, & Cummings, 2007), compromettono anche la vita del caregiver, causando stress (Ryu et al., 2011) con conseguente aumento della probabilità di istituzionalizzazione degli individui con disturbi neurocognitivi (Chan et al.,

2011). L'andamento di tali disturbi è dunque profondamente legato anche al funzionamento psicologico, emozionale e psicosociale dell'individuo.

## 1.2. INTERVENTI PER I DISTURBI NEUROCOGNITIVI

Gli sforzi da parte del mondo pubblico e privato per trovare una cura ai disturbi neurocognitivi sono costanti e oggi più che mai intensi. Questo impegno non si limita solo alla mitigazione dei sintomi, ma si estende anche alla fondamentale missione di migliorare la qualità di vita delle persone con declino cognitivo. L'alta prevalenza della malattia, assieme alla molteplicità dei sintomi che essa comporta, rappresentano una sfida anche per i caregiver che si occupano quotidianamente dei loro assistiti e per il sistema sanitario.

Da un punto di vista economico, si prevede che globalmente i costi associati alla demenza aumenteranno significativamente, passando da 1,3 trilioni di dollari all'anno nel 2019 a 2,8 trilioni di dollari entro il 2030 (Alzheimer's Disease International, 2023). In Italia, l'Istituto Superiore di Sanità stima che la spesa totale sia di 23 miliardi, di cui la maggior parte ricade sulle famiglie (Istituto Superiore di Sanità, 2024). Il costo medio annuale per ogni singola PwD risulta essere di circa 32,500 euro in Europa e di circa 42,900 euro negli Stati Uniti (Cantarero-Prieto, Leon, Blazquez-Fernandez, Juan, & Cobo, 2020). La crescente consapevolezza del problema nel nostro paese si evidenzia nell'incremento del Fondo per l'Alzheimer e le Demenze, che nel triennio 2021-2023 ammontava a circa 15 milioni (Ministero della salute, 2021), e che è stato ulteriormente potenziato dalla legge di bilancio 2024 nel triennio 2024-2026, portandolo a un totale di circa 35 milioni (Parlamento Italiano, 2023).

La demenza ed il MCI ad oggi non hanno una cura ed i trattamenti farmacologici disponibili, come gli inibitori della colinesterasi, possiedono solo una modesta efficacia nel ridurre il declino cognitivo ed una scarsa efficacia nel migliorare la funzionalità globale ed i NPS (Blanco-Silvente et al., 2017; Kobayashi, Ohnishi, Nakagawa, & Yoshizawa, 2016; Lanctôt et al., 2003; Trinh, Hoblyn, Mohanty, & Yaffe, 2003). Come evidenziato nell'ultimo World Alzheimer Report (Alzheimer's Disease International, 2023), essendo ancora lontani dal trovare una cura e ancor più dall'avere dei sistemi sanitari in grado di affrontare in maniera sostenibile la malattia fornendo cure a tutti colori che ne abbiano bisogno, è essenziale concentrare sforzi significativi sulla prevenzione e sulla diagnosi tempestiva e quella precoce.

Da un lato, infatti, è emerso che il 40% dei casi di demenza potrebbe essere prevenuto o ritardato intervenendo su 12 fattori di rischio modificabili: alcol, fumo, obesità, ipertensione, diabete, perdita dell'udito, lesioni cerebrali, sedentarietà, basso livello di istruzione, isolamento sociale, depressione, inquinamento dell'aria (Livingston et al., 2020). Considerando le attuali previsioni sui costi della demenza per i prossimi decenni, i governi dovrebbero capitalizzare su questa opportunità implementando politiche di riduzione del rischio con impatti tangibili sia sul piano dei costi sanitari che sul benessere generale. La riduzione del rischio di demenza non è un percorso binario tra sviluppare la patologia più tardi nella vita o non svilupparla affatto. Ritardare l'insorgenza della demenza o rallentare la sua progressione dopo la diagnosi sono obiettivi altrettanto essenziali quando si tratta di gestire l'onere della malattia a livello sociale e individuale, per non parlare dell'incommensurabile valore di qualche anno di vita in più in buona salute per le persone con disturbo neurocognitivo.

Per quanto riguarda la diagnosi, l'identificazione tempestiva del disturbo neurocognitivo in corso non solo consente l'adozione di trattamenti appropriati per attenuare i sintomi della malattia, ma aiuta anche la persona a dare un senso a quello che sta succedendo, a fare dei cambiamenti nella propria vita quotidiana e a pianificare il futuro (Brooker, Fontaine, Evans, Bray, & Saad, 2014). È da rimarcare, poi, come la patologia sottostante ai disturbi neurocognitivi inizia a svilupparsi anni prima della comparsa dei sintomi; pertanto, una diagnosi precoce del disturbo permetterebbe di attuare trattamenti capaci di rallentare il progresso, ritardando così l'insorgenza dei sintomi e riducendo il ricorso all'istituzionalizzazione, con conseguente riduzione dei costi associati ai disturbi neurocognitivi (Dubois, Padovani, Scheltens, Rossi, & Dell'Agnello,

2015). A tal fine, molte ricerche sono state condotte sul tema per identificare possibili indicatori precoci di malattia, sia di tipo psicologico (e.g., Stuart & Padgett, 2020), sia di tipo biologico (e.g., Ausó, Gómez-Vicente, & Esquivá, 2020), sebbene ad oggi non ne siano stati ancora identificati di robusti e potenzialmente applicabili nella pratica clinica.

Ad ogni modo, la mancanza di trattamenti farmacologici risolutivi ha favorito lo sviluppo di altre forme di intervento, in particolare il diffondersi di approcci non farmacologici rivolti ai disturbi neurocognitivi. Alcuni di questi interventi sono di tipo neurobiologico, mentre altri sono di natura psicosociale. Tra i primi troviamo le diverse tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (Non-Invasive Brain Stimulation, NIBS), ossia tecniche che mirano a modulare l'attività di aree chiave del cervello senza la necessità di eseguire interventi chirurgici e l'inserimento di dispositivi al suo interno. Tra queste rientrano la stimolazione magnetica transcranica (*Transcranial Magnetic Stimulation*, TMS), la stimolazione transcranica a corrente diretta (*transcranial Direct Current Stimulation*, tDCS) e la stimolazione transcranica a corrente alternata (*transcranial Alternating Current Stimulation*, tACS). Durante la TMS, campi magnetici transitori a rapida variazione vengono utilizzati per indurre correnti elettriche secondarie nella superficie corticale sottostante, che a loro volta innescano potenziali d'azione neuronali (Hoogendam, Ramakers, & Di Lazzaro, 2010). Durante la tDCS, invece, una debole corrente elettrica viene applicata direttamente allo scalpo per modulare i potenziali di membrana neuronali al fine di provocare un aumento dell'eccitabilità della corteccia sottostante. La tACS applica una corrente sinusoidale allo scalpo a frequenze specifiche, esercitando una modulazione esogena delle oscillazioni cerebrali; il meccanismo d'azione del tACS si basa sulla sincronizzazione dell'attività corticale in corso piuttosto che su alterazioni locali dell'eccitabilità corticale (Bikson, Name, & Rahman, 2013; Menardi et al., 2022). Negli ultimi anni le tecniche NIBS sono sempre più utilizzate per migliorare i sintomi cognitivi e i NPS nei disturbi neurocognitivi e come possibile potenziatore cognitivo nelle fasi precliniche (Pini et al., 2018). Buona parte degli studi con TMS e tDCS si è concentrata sul miglioramento della memoria attraverso la stimolazione della corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), della corteccia motoria primaria e del cervelletto (Pini et al., 2018). Delle due tecniche, la TMS risulta essere più efficace invece nel migliorare i NPS quando viene stimolata la dlPFC (Vacas et al., 2019). Diversamente, la tACS è maggiormente utilizzata per indurre una sincronizzazione di specifiche bande di frequenza, in particolare della banda gamma nella dlPFC e nella corteccia prefrontale dorsomediale (dmPFC). Questo tipo di stimolazione non invasiva ha prodotto risultati promettenti nel migliorare il funzionamento cognitivo globale e in alcuni compiti di memoria in persone con MCI e AD (Manippa et al., 2024). Un impatto simile è stato osservato anche con la sola stimolazione sensoriale nella stessa banda di frequenza gamma (Clements-Cortes, Ahonen, Evans, Freedman, & Bartel, 2016). Sebbene le prove preliminari indichino effetti promettenti delle NIBS nei disturbi neurocognitivi, esistono ancora diversi ostacoli all'applicazione di queste tecniche nella pratica clinica, come ad esempio la necessità di avere strumentazione complessa e personale addestrato per eseguire correttamente le procedure (Lefaucheur et al., 2014, 2017).

Tra gli approcci che risultano di più facile ad ampia implementazione, troviamo i cosiddetti interventi psicosociali.

### **1.2.1. Interventi psicosociali**

Gli interventi psicosociali rappresentano una risorsa preziosa nella gestione e nel trattamento dei disturbi neurocognitivi. Essi giocano un ruolo cruciale nel migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da tali disturbi, adattandosi alle loro esigenze individuali e offrendo sostegno sia al paziente stesso che ai caregiver (American Psychiatric Association, 2007). Questi interventi mirano a promuovere il benessere psicologico e sociale, aiutando a rallentare il declino cognitivo, migliorando le capacità di adattamento e favorendo una maggiore autonomia nelle attività quotidiane. Inoltre, in un contesto dove le terapie farmacologiche spesso forniscono benefici limitati, gli interventi psicosociali emergono come una componente cruciale della cura integrata per i disturbi neurocognitivi, ponendo spesso l'accento sulla

comprensione e sulla valorizzazione della persona nella sua interezza (Kitwood, 1997). Va notato anche che, rispetto alle tecniche NIBS, gli interventi psicosociali sono più economici e più facilmente implementabili, garantendo un accesso più ampio a una varietà di pazienti e contesti clinici. Attualmente, vi è una grande varietà di trattamenti psicosociali disponibili ed è arduo stilare un elenco esaustivo. Secondo O'Neil e colleghi (2011) è possibile identificarne quattro tipi differenti: gli interventi orientati alla cognizione ed alle emozioni (e.g., terapia della stimolazione cognitiva, terapia della reminiscenza), interventi di stimolazione sensoriale (e.g., musicoterapia, stimolazione multisensoriale Snoezelen), tecniche di gestione del comportamento (e.g., modificazione dell'ambiente) e attività fisica (e.g., esercizi aerobici). Gli interventi cognitivi sono i più diffusi e generalmente sono rivolti a stimolare funzioni cognitive specifiche - come la memoria o il linguaggio - o il funzionamento cognitivo globale (Lobbia et al., 2019). Gli interventi sensoriali si basano su diverse tecniche di stimolazione sensoriale per aumentare la vigilanza, ridurre l'agitazione e migliorare la qualità di vita (Lykkeslet, Gjengedal, Skrondal, & Storjord, 2014). Gli interventi comportamentali hanno l'obiettivo di ridurre sintomi come il wandering, l'agitazione e l'aggressività (Cerejeira et al., 2012). L'esercizio fisico, invece, non serve solo a promuovere aspetti come la forza muscolare, l'equilibrio o il fitness, ma anche la cognizione (Rodakowski, Saghafi, Butters, & Skidmore, 2015). McDermott e colleghi (2019) hanno condotto una meta-revisione di 22 revisioni sistematiche, per un totale di 200 studi circa, sugli interventi psicosociali per la demenza disponibili e sulla loro efficacia. Gli autori hanno definito come interventi psicosociali quelli che implicano attività fisiche, cognitive o sociali che servono a mantenere o a promuovere il funzionamento, le relazioni interpersonali e il benessere delle PwD (Moniz-Cook, Vernooij-Dassen, Woods, Orrell, & Interdem Network, 2011). Sono stati individuati tre macro-interventi psicosociali: interventi fisici, interventi psicologici/comportamentali e interventi cognitivi. Riguardo ai primi, far fare esercizio fisico alle PwD migliora le funzioni fisiche, le funzioni cognitive e la funzionalità quotidiana, ma non migliora l'umore ed i sintomi comportamentali. In particolare, sono risultati efficaci gli interventi multi-componenziali che includevano camminare, fare stretching ed esercizi di forza di intensità sufficiente (sessioni di 45-60min per 3 volte/settimana per 12-16 settimane) (Blankevoort et al., 2010; Potter, Ellard, Rees, & Thorogood, 2011). Per quanto riguarda gli interventi psicologici/comportamentali, si trattava di un ampio gruppo di interventi che includevano sia componenti psicologiche, sociali che comportamentali, spesso non distinguibili tra loro. Questi interventi risultavano migliorare l'umore (Orgeta et al., 2015; Regan & Varanelli, 2013) ed i sintomi comportamentali (Livingston et al., 2014; Testad et al., 2014) delle persone con demenza lieve-moderata. Infine, tra gli interventi cognitivi, quello che risultava più efficace nel migliorare le funzioni cognitive, consistentemente tra le diverse revisioni, era la stimolazione cognitiva (Huntley, Gould, Liu, Smith, & Howard, 2015; Spector, Orrell, & Hall, 2012; Woods, Aguirre, Spector, & Orrell, 2012). Sebbene non migliori l'umore, i sintomi comportamentali e il funzionamento quotidiano, la stimolazione cognitiva sembra migliorare anche la QoL (Woods et al., 2012). Se adottiamo la definizione di Clare & Woods (2004), quando si parla di stimolazione cognitiva ci riferiamo ad interventi che richiedono impegno in una serie di attività e di discussioni (solitamente in gruppo) volte ad un generale miglioramento del funzionamento cognitivo e sociale. Uno dei tipi di stimolazione cognitiva più diffuso e studiato è la cosiddetta Terapia di Stimolazione Cognitiva (*Cognitive Stimulation Therapy*, CST) (Lobbia et al., 2019).

### **1.2.2. Terapia di Stimolazione Cognitiva**

La CST è un intervento evidence-based incentrato su un protocollo standardizzato ampiamente usato in numerosi paesi e culture (Aguirre, Spector, & Orrell, 2014), tra cui l'Italia (Capotosto et al., 2017; Carbone et al., 2021). L'intervento è raccomandato dalle più recenti linee guida NICE per il trattamento della demenza (National Institute for Health and Care Excellence, 2018). L'intervento è stato validato da Spector e colleghi (2003) in uno trial clinico randomizzato multicentrico condotto in 23 strutture residenziali e centri diurni. Il protocollo CST consiste in 14 sessioni bisettimanali di 45 minuti. Le attività sono basate sulle caratteristiche

degli interventi psicosociali che si sono mostrati efficaci in altri studi. La CST incorpora elementi della Reality Orientation Therapy (ROT), ma superandone le criticità (Woods et al., 2012). Include anche elementi della terapia della reminiscenza, della stimolazione multisensoriale e i principi dell'apprendimento implicito. In aggiunta, la CST adotta un approccio di cura centrata sulla persona e si focalizza sulla "personhood" della PwD, ossia sulla concezione che ogni individuo, indipendentemente dalle proprie capacità cognitive o condizioni fisiche, ha un valore intrinseco come essere umano unico, con una storia, identità e dignità peculiari (Kitwood, 1997). Durante la CST, le persone sono coinvolte in attività che mettono enfasi sulle loro abilità emozionali, relazionali e sociali (Woods et al., 2012), usando un approccio rispettoso e sensibile alle esigenze di ogni individuo. Lo scopo per cui è stato combinato un approccio basato sulla cognizione con uno di tipo psicosociale e relazionale è oltre quello di stimolare la cognizione, in particolare il linguaggio, le funzioni esecutive, l'orientamento spazio-temporale, la reminiscenza e il recupero di informazioni personali, di determinare un impatto più ampio sui sintomi correlati alla demenza (e.g., disturbi comportamentali, depressione, comunicazione compromessa) e quindi sulla QoL complessiva e sul benessere delle PwD. Oltre alla CST standard, è disponibile anche una versione individuale pensata per essere somministrata dal caregiver a casa della PwD; tuttavia, tale protocollo risulta migliorare solo la QoL e non la cognizione (Orrell et al., 2017). Una revisione condotta da Lobbia e colleghi (2019) sull'efficacia della CST ha evidenziato come l'intervento sia efficace nel migliorare il funzionamento cognitivo generale e in particolare il linguaggio. I benefici sul linguaggio sembrano essere dovuti alla natura delle attività e alla struttura generale delle sessioni della CST. Infatti, i partecipanti sono coinvolti in una serie di attività (e.g., associazione di parole, categorizzazione di oggetti, giochi di parole) pensate per stimolare le abilità verbali e per incoraggiarli ad esprimersi verbalmente, ad interagire con gli altri membri del gruppo (e con il facilitatore) e per trovare modi per usare il linguaggio creativamente (Spector et al., 2003). Queste caratteristiche della CST sembrano sostenere la comprensione e la produzione linguistica (Capotosto et al., 2017). Gli autori hanno trovato anche che la CST è efficace nel migliorare la QoL. Invece, risultano scarse le evidenze sulla sua efficacia nel migliorare altri domini cognitivi specifici (i.e., memoria, prassia e orientamento), i NPS, i sintomi depressivi e la solitudine percepita. Non risultavano nemmeno evidenze rispetto al miglioramento del funzionamento nella vita quotidiana e dei sintomi ansiosi. Scarse evidenze, infine, rispetto al miglioramento della salute generale e dei sintomi d'ansia dei caregiver. Uno studio più recente (Carbone et al., 2021) ha confermato l'efficacia nel funzionamento cognitivo globale, nel linguaggio, nei sintomi depressivi e nei NPS, ma non ha riscontrato miglioramenti nella QoL. Le revisioni e gli studi finora condotti sugli effetti della CST hanno preso in considerazione solo alcuni aspetti della demenza; tuttavia, ad oggi non abbiamo evidenze sugli effetti che questo intervento possa avere su altre variabili fondamentali per il benessere ed il funzionamento dell'individuo con declino cognitivo. In particolare, non sono presenti studi sugli effetti della CST su cognizione sociale, abilità meta-linguistiche e funzionamento psicofisiologico delle persone con declino cognitivo.

Tra la molteplicità di trattamenti proposti, negli ultimi anni ha attirato l'attenzione l'applicazione di device tecnologici, chiamati anche *Information and Communication Technologies* (ICT), come strumenti alla base di interventi psicosociali per contrastare il decorso dei disturbi neurocognitivi. Analogamente alla CST, anche tali approcci vengono considerati particolarmente promettenti nel contrastare il declino cognitivo, mentre meno chiara è la loro efficacia in altre variabili psicologiche, psicosociali ed emozionali. Per questo motivo, nel prossimo paragrafo verranno trattati gli interventi basati sulle ICT e le evidenze disponibili sui loro effetti nel trattamento dei disturbi neurocognitivi.

### **1.2.3. Interventi psicosociali basati sulle ICT**

La denominazione "ICT" è molto ampia ed include una grande varietà di tecnologie che possono essere estremamente diverse tra loro. È possibile spaziare da dispositivi di tele-monitoraggio che inviano un segnale di allarme in caso di caduta, a dispositivi per supportare la memoria o per la gestione dei medicinali

(e.g., reminder), fino a strumenti per la tele-comunicazione o l'intrattenimento (e.g., tablet, smartphone, computer) (Lorenz, Freddolino, Comas-Herrera, Knapp, & Damant, 2017). Attualmente, in letteratura non c'è consenso su una definizione univoca di intervento basato sulle ICT. Per esempio, riferendosi alle PwD, Marshall (1997) descrive gli interventi basati sulle ICT come quei trattamenti indirizzati ad aumentare, mantenere o migliorare le capacità funzionali. Con questo termine Lauriks e colleghi (2007) si riferiscono a tutti gli interventi rivolti a supportare principalmente quattro bisogni delle persone con declino cognitivo: informazione generale e personalizzata, supporto pratico, compagnia e contatto sociale, e monitoraggio della salute. Secondo il Department of Health Australia (2008), gli interventi basati sulle ICT aiutano le persone con disabilità a mantenere la loro indipendenza e a migliorare la QoL. Il US Assistive Technology Act (2009), riferendosi ad individui con disabilità, definisce le ICT come interventi che rendono le persone capaci di eseguire attività che sarebbero altrimenti impossibili. Alla luce della mancanza di consenso su una definizione comune, abbiamo deciso di definire gli interventi basati sulle ICT come interventi che fanno uso di una qualsiasi tecnologia per stimolare o migliorare outcome cognitivi, emozionali, psicosociali e psicologici. Tale definizione esclude tutti gli approcci il cui scopo è limitato al monitoraggio o alla valutazione.

Negli ultimi decenni, gli approcci basati sulle ICT sono stati impiegati nell'ambito della cura degli anziani con diversi scopi. Nella loro revisione, Lorenz e colleghi (2017) classificano i device digitali esistenti rivolti alle persone con declino cognitivo in base a sette possibili funzioni: supporto per la memoria, trattamento, sicurezza, training, somministrazione delle cure, interazioni sociali, altro (e.g., videogame, intrattenimento). Diversamente, Mancioffi e colleghi (2019), invece di classificare le diverse tecnologie in categorie distinte, le pongono lungo un continuum di possibili funzioni che vanno dalla diagnosi precoce, alla stimolazione, all'assistenza, fino al monitoraggio, rimarcando come uno strumento possa essere impiegato in più modi. In generale, gli studiosi concordano che attualmente i device rivolti agli anziani sono impiegati per innumerevoli obiettivi (D'Cunha et al., 2019; García-Casal et al., 2017; Lorenz et al., 2017; Mancioffi et al., 2019; Pinto-Bruno, García-Casal, Csipke, Jenaro-Río, & Franco-Martín, 2017; Tyack & Camic, 2017). Usare le ICT con questo tipo di popolazione ha diversi vantaggi: per esempio permettono di comunicare a distanza, di presentare gli stimoli in maniera standardizzata (Wild, Howieson, Webbe, Seelye, & Kaye, 2008), e di combinare in un unico intervento elementi cognitivi con altri di tipo sensoriale (e.g., realtà virtuale), comportamentale (e.g., sensori ambientali per la gestione del *wandering*) e fisico (e.g., videogiochi) che possono facilmente essere adattati alle risorse individuali (Maselli et al., 2019). D'altro canto, però, la mancanza di familiarità (Zygouris & Tsolaki, 2015), di usabilità e accettabilità (Miguel Cruz et al., 2020) da parte degli anziani verso le nuove tecnologie è spesso indicata come un ostacolo al loro pieno utilizzo.

La ricerca sugli interventi basati sulle ICT si è focalizzata primariamente sul miglioramento di outcome cognitivi (Mancioffi et al., 2019), mentre quelli relativi al funzionamento emozionale, psicosociale e psicologico sono stati considerati come secondari. Ciononostante, è possibile trovare in letteratura diverse evidenze a riguardo. Una meta-analisi di García-Casal e colleghi (2017) su PwD ha mostrato che gli interventi cognitivi basati sui computer (che vanno da training di memoria eseguiti su apposite piattaforme fino a teleriabilitazione), rispetto agli interventi non basati su ICT, riducevano l'ansia, mentre avevano effetti trascurabili sull'umore ed effetti non significativi sulle attività della vita quotidiana. La revisione sistematica di Tyack e Camic (2017), che ha preso in considerazione essenzialmente studi qualitativi o con metodi misti (i.e., quantitativi e qualitativi), suggerisce che gli interventi basati su dispositivi touch-screen (che includono videogiochi, app musicali e per la reminiscenza) migliorino il benessere psicologico delle PwD e dei loro caregiver. Un'altra mini-revisione (D'Cunha et al., 2019) ha indicato che gli interventi basati sulla realtà virtuale (Virtual Reality, VR) (dove, per esempio, i partecipanti dovevano camminare attraverso una foresta o fare shopping) avevano effetti positivi sull'umore e l'apatia sia in PwD che in PwMCI. Un'altra revisione sistematica (Pinto-Bruno et al., 2017), anch'essa basata essenzialmente su dati qualitativi, ha evidenziato come gli interventi basati su ICT volti a migliorare la partecipazione sociale (i.e., training cognitivi, terapia della reminiscenza, attività fisica e *reality orientation* con computer e sistemi multimediali) favorissero i comportamenti sociali nelle PwD. Una scoping review di Neal e colleghi (2020) ha riscontrato che gli interventi

basati sui robot e programmi multimediali al computer indirizzati all'intrattenimento, a favorire le interazioni sociali o a ridurre i sintomi neuropsichiatrici riuscivano ad indurre un migliore coinvolgimento nelle attività quotidiane nelle PwD. Inoltre, altre revisioni della letteratura condotte su anziani sani hanno riportato che gli interventi basati sulle ICT miglioravano la QoL (Damant, Knapp, Freddolino, & Lombard, 2017) e riducevano il senso di solitudine (Khosravi, Rezvani, & Wiewiora, 2016), sebbene queste variabili debbano ancora essere studiate nelle PwD e PwMCI. Similmente, mancano evidenze su come l'uso delle ICT nelle PwD e PwMCI possa avere un impatto su stress, autostima e autoefficacia. Ciò è sorprendente, dato che questi aspetti sono stati associati alla QoL nelle persone con declino cognitivo e al rischio di sviluppare demenza (dos Santos, Rocha, Fernandez, de Padua, & Reppold, 2018; Stuart & Padgett, 2020; Tonga et al., 2020).

Nuove tecnologie vengono sviluppate e commercializzate ogni anno; pertanto, è cruciale valutare ciclicamente l'efficacia dei device più recenti. Inoltre, ad oggi, manca una revisione comprensiva che indaghi l'efficacia degli interventi basati sulle ICT nelle persone con disturbi neurocognitivi – maggiori e minori – su più di uno specifico outcome emozionale, psicologico o psicosociale. Ad esclusione del lavoro di D'Cunha e colleghi (2019) (che comunque si focalizzava solo sull'umore), non vi sono revisioni sistematiche focalizzate sia su PwD che su PwMCI. Inoltre, va notato come la letteratura esistente sia largamente incentrata sui disturbi neurocognitivi maggiori (i.e., demenza) e meno su quelli minori (i.e., MCI) (Mancioppi et al., 2019). Comprendere se tali interventi siano efficaci nelle PwMCI potrebbe permettere di intraprendere azioni preventive, in particolare nelle persone con più probabilità di sviluppare demenza, e di sostenere il funzionamento anche in coloro con un declino modesto (Chen & Wang, 2013).

In sintesi, l'assenza di una cura risolutiva rende gli interventi psicosociali una risorsa indispensabile nel trattamento del declino cognitivo. Esistono diverse tipologie di approcci, alcuni dei quali fanno uso di dispositivi tecnologici. Nel paragrafo precedente, abbiamo sottolineato come la CST rappresenti un intervento psicosociale non basato su ICT tra i più promettenti per il trattamento del disturbo neurocognitivo maggiore. Similmente, anche gli interventi psicosociali basati su ICT rappresentano una nuova frontiera nel trattamento dei disturbi neurocognitivi. In quest'ultimo caso, sappiamo che, come strategie di intervento, risultano efficaci nel migliorare diverse abilità cognitive, mentre abbiamo ancora evidenza frammentaria riguardo la loro efficacia in aspetti non cognitivi. Per quanto riguarda, invece, la CST vi sono solide evidenze specialmente riguardo il funzionamento cognitivo globale, il linguaggio e la QoL, mentre non disponiamo ancora di evidenze sui suoi effetti su cognizione sociale, abilità meta-linguistiche e funzionamento psicofisiologico. Nei prossimi paragrafi, dunque, verranno trattate la cognizione sociale, con particolare riferimento alla Teoria della Mente, le abilità meta-linguistiche, con particolare riferimento alla competenza definitoria, e i correlati psicofisiologici, nello specifico il sonno e la variabilità della frequenza cardiaca.

### **1.3. IL COSTRUTTO DI COGNIZIONE SOCIALE**

Come riportato dal DSM-5, la cognizione sociale è uno dei domini principalmente compromessi nei disturbi neurocognitivi. La cognizione sociale è stata definita come l'insieme delle abilità di interagire in ambienti sociali complessi e di interpretare e predire il comportamento altrui, sulla base delle proprie intenzioni e credenze e di quelle attribuite agli altri (Baron-Cohen, 2000). È parte integrante della cognizione sociale anche l'abilità di comprendere e di rispondere in maniera adeguata alle componenti emozionali delle interazioni (Adolphs, 2003; Grady & Keightley, 2002). Un prerequisito tra i più studiati della cognizione sociale è la cosiddetta Teoria della Mente (*Theory of Mind*, ToM), che consiste nell'abilità di attribuire stati mentali (i.e., intenzioni, emozioni, desideri, credenze) a se stessi ed agli altri e di comprendere che gli altri possono avere credenze, desideri ed intenzioni diversi dai nostri (Premack & Woodruff, 1978). La ToM, in quanto abilità meta-rappresentativa, consiste in rappresentazioni epistemiche e non epistemiche (Horton & Brennan, 2016). Studi comportamentali e di neuroimmagine hanno infatti mostrato come la ToM sia un costrutto multidimensionale articolato nelle componenti cognitiva e affettiva (Hynes, Baird, & Grafton, 2006; Shamay-

Tsoory & Aharon-Peretz, 2007; Shamay-Tsoory, Tomer, Goldsher, Berger, & Aharon-Peretz, 2004). La componente cognitiva (ToM cognitiva) riflette la comprensione cognitiva della conoscenza, delle intenzioni e delle credenze proprie e degli altri, mentre la componente di natura affettiva (ToM affettiva) si riferisce alla capacità di comprendere le emozioni ed i sentimenti propri e altrui (O'Brien et al., 2011; Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007).

Il compito più utilizzato per valutare la ToM affettiva è il Reading the Mind in the Eyes Test (RMET; Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001), o Test degli Occhi, mentre per la ToM cognitiva il compito di falsa credenza (Perner & Wimmer, 1985; Poletti, Enrici, & Adenzato, 2012; Wimmer & Perner, 1983). Nel primo vengono mostrate delle fotografie di volti di persone con una varietà di espressioni emozionali da riconoscere; nel secondo viene presentata una storia con dei personaggi in cui uno ha una credenza errata su una determinata situazione, che l'esaminando deve individuare prevedendo come il personaggio si comporterà in base alla credenza attribuita. Tra i compiti di ToM cognitiva si possono distinguere compiti di primo ordine (*first-order task*) che si riferiscono alla capacità di comprendere e attribuire stati mentali direttamente ad un altro individuo (ad es., quando riconosciamo che una persona è felice perché sorride o che è triste perché piange). Questi compiti implicano l'interpretazione di stati mentali senza considerare le credenze o le intenzioni di una persona nei confronti degli stati mentali di un'altra. Diversamente, i compiti di secondo ordine (*second-order task*) riguardano la comprensione dei pensieri e delle intenzioni di un individuo relativi agli stati mentali di un'altra persona. In altre parole, si tratta di attribuire stati mentali a qualcuno che sta pensando o crede che qualcun altro pensi o senta qualcosa (ad es., se pensiamo che Maria creda che Luca sia arrabbiato con lei) (Poletti et al., 2012). I compiti di falsa credenza di primo ordine sono stati sviluppati inizialmente per lo studio della ToM cognitiva nei bambini; in seguito sono stati proposti compiti di ToM di livello superiore, adatti anche per fasce di età successive, che prendono spunto dal compito delle Storie Complesse (Happè, 1994), in cui si propongono storie che includono bugie, scherzi, finzioni, fraintendimenti e inganni con la richiesta di prevedere le credenze e le intenzioni dei personaggi. Per comprendere queste storie è necessario formare meta-rappresentazioni più complesse (Serafin & Surian, 2004). Ci sono anche compiti che valutano entrambe le componenti, come il Faux Pas Test (Elamin, Pender, Hardiman, & Abrahams, 2012). Al di là della componente presa in considerazione, i compiti di ToM possono essere di tipo verbale (e.g., Storie Complesse) e non verbale (e.g., RMET), ovvero idonei a rilevare rappresentazioni mentali esplicite o implicite, rispettivamente.

Numerosi studi hanno indagato le due componenti della ToM durante l'infanzia e hanno trovato che l'abilità di comprendere le credenze e le reazioni di un'altra persona si sviluppa gradualmente: le credenze di primo ordine si sviluppano mediamente attorno ai 4-5 anni; le credenze di secondo ordine attorno ai 6-7 anni; mentre le credenze di terzo ordine, con una ricorsività più complessa, attorno ai 7 anni (Wimmer & Perner, 1983; Perner & Wimmer, 1985) e durante l'adolescenza e la prima età adulta (Gabriel et al., 2021; Vetter, Altgassen, Phillips, Mahy, & Kliegel, 2013). Allo stesso modo, anche l'abilità di inferire gli stati emozionali ed i sentimenti degli altri si sviluppa gradualmente: il riconoscimento delle espressioni facciali all'incirca attorno ai 2-4 anni (MacDonald, Kirkpatrick, & Sullivan, 1996); l'identificazione delle cause esterne delle emozioni e la comprensione del ruolo delle credenze e della memoria nelle emozioni attorno ai 5-6 anni (Ruffman & Keenan, 1996); l'abilità di distinguere tra emozioni percepite ed espresse attorno ai 6-7 anni (Pons, Harris, & de Rosnay, 2004); mentre la consapevolezza delle strategie di regolazione emozionale attorno agli 8-9 anni (Pons et al., 2004).

### **1.3.1. Cognizione sociale nell'invecchiamento tipico**

Negli ultimi due decenni, si è sviluppato un crescente interesse per lo studio della ToM nell'invecchiamento tipico, con evidenze contrastanti. Alcuni studi hanno mostrato come la componente cognitiva della ToM inizi a declinare a partire dai 70 anni (Phillips et al., 2011; Sullivan & Ruffman, 2004), altri

a partire dagli 80 anni (Charlton, Barrick, Markus, & Morris, 2009; Maylor, Moulson, Muncer, & Taylor, 2002), mentre altri studi non hanno riportato alcun cambiamento (MacPherson, Phillips, & Della Sala, 2002; Saltzman, Strauss, Hunter, & Archibald, 2000). Similmente, alcuni studi hanno mostrato che la componente affettiva della ToM declina durante l'invecchiamento (Grainger, Henry, Phillips, Vanman, & Allen, 2015; Mahy et al., 2014), mentre altri ne hanno evidenziato la sostanziale stabilità (Castelli et al., 2010); Bianco, Castelli & Belacchi (2022), confrontando le prestazioni al Test degli Occhi tra un gruppo di giovani adulti (21-55 anni) e due gruppi di anziani (60-70 e 71-85), hanno trovato un significativo peggioramento solo tra i giovani adulti ed il gruppo dei più anziani, mentre i due gruppi di anziani non differivano tra loro. Diversi studi hanno indagato l'effetto dell'invecchiamento sano su entrambe le componenti della ToM usando un solo compito. Fischer e colleghi (2017), usando lo Yoni task (Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007), hanno trovato che gli anziani tra i 64 e gli 87 anni avevano una peggiore ToM cognitiva ed affettiva rispetto ai giovani adulti tra i 17 ed i 27 anni. Bottiroli e colleghi (2016), usando il Faux Pas Test (Stone, Baron-Cohen, & Knight, 1998), hanno trovato che i giovani adulti (19-27 anni) ottenevano punteggi migliori degli anziani (60-82 anni) nella componente cognitiva, ma non in quella affettiva, mentre Baksh e colleghi (2018), usando l'Edinburgh Social Cognition Test, hanno trovato che gli adulti (45-60 anni) e gli anziani (65-85 anni) avevano performance peggiori in entrambe le componenti rispetto a giovani adulti (18-35 anni). Le differenze riscontrate tra le evidenze dei diversi studi probabilmente sono da attribuire ai diversi compiti utilizzati oltre alle fasce di età molto ampie e con range eterogenei e spesso non corrispondenti. Ad esempio, la componente affettiva è generalmente misurata con compiti che dipendono da abilità visive (Slessor, Phillips, & Bull, 2007) piuttosto che da abilità verbali (Bottiroli et al., 2016; Wang & Su, 2013). Recentemente, Raimo e colleghi (2022) hanno studiato la ToM in diversi gruppi di età (18-40 anni, 41-50 anni, 51-60 anni, 61-70 anni, 71-80 anni) usando compiti di ToM affettiva e cognitiva sia in modalità verbale che non verbale. Riguardo alla ToM affettiva, gli over 60 avevano prestazioni peggiori degli under 60 in compiti non verbali (i.e., RMET), ma non in compiti verbali (Emotion Attribution Task), mentre riguardo alla ToM cognitiva gli over 70 avevano punteggi peggiori degli under 40 sia nei compiti non verbali (es., Picture Sequencing Task), che in quelli verbali (es., Advanced Test of ToM). Dunque, la componente affettiva declinerebbe prima di quella cognitiva e tale peggioramento potrebbe essere dovuto all'abilità di inferire le emozioni degli altri e di decodificare le espressioni emozionali (modalità non verbale), piuttosto che all'abilità di ragionare sugli stati mentali emozionali a partire da storie (modalità verbale), mentre la componente cognitiva peggiorerebbe più tardi (dopo i 70 anni) e tale cambiamento sarebbe indipendente dalla modalità di rilevazione utilizzata.

Riguardo ai possibili fattori sottostanti il declino della ToM nell'invecchiamento, alcuni autori sostengono che non sarebbe determinato dai cambiamenti nella cognizione globale o nell'intelligenza fluida (e.g., funzioni esecutive, memoria di lavoro) (Keightley, Winocur, Burianova, Hongwanishkul, & Grady, 2006; Sullivan & Ruffman, 2004), mentre altri affermano il contrario (Kong, Currie, Du, & Ruffman, 2022). Le differenze riscontrate tra modalità verbali e non verbali nella ToM affettiva (Raimo et al., 2022) potrebbero dipendere da una maggiore intelligenza cristallizzata oppure da una migliore conoscenza delle relazioni sociali (Moran, 2013). Mentre il declino della ToM cognitiva indipendentemente dal tipo di compito potrebbe dipendere da un declino nella capacità generale di inferire gli stati cognitivi, le credenze o le intenzioni degli altri, che può dipendere da cambiamenti nei processi di tipo esecutivo (Bailey & Henry, 2008; Phillips et al., 2011), anche se in diversi studi non emerge alcuna correlazione tra ToM cognitiva e compiti esecutivi (Cavallini, Lecce, Bottiroli, Palladino, & Pagnin, 2013; Duval, Piolino, Bejanin, Eustache, & Desgranges, 2011).

### **1.3.2. Cognizione sociale nell'invecchiamento patologico**

Per quanto riguarda l'invecchiamento patologico, sono state evidenziate traiettorie differenti nell'abilità di Teoria della Mente in rapporto al tipo di disturbo. La meta-analisi di Yi e colleghi (2020) ha mostrato che la ToM cognitiva e affettiva peggioravano sia nelle persone con AD che in quelle con MCI,

rispetto ad anziani sani. Nei soggetti con AD, la ToM era particolarmente deteriorata soprattutto in compiti complessi come il Faux Pas Test. In PwMCI, i deficit nella ToM erano relativamente modesti, con l'eccezione della ToM affettiva (misurata con il RMET). La ToM era più danneggiata nei pazienti con AD rispetto a quelli con MCI. La revisione sistematica di Lucena e colleghi (2020) ha mostrato nei pazienti con AD un deficit di ToM soprattutto nei compiti cognitivi di secondo ordine, mentre in quelli di primo ordine risultavano sia prestazioni deficitarie sia adeguate. La meta-analisi di Demichelis e colleghi (2020) ha mostrato un deficit nella ToM cognitiva ma non in quella affettiva in persone con AD. Per quanto riguarda altri tipi di demenze, la meta-analisi di Bora e colleghi (2015b) ha mostrato un peggioramento della ToM affettiva e cognitiva nella demenza da Parkinson ed ha evidenziato come tale peggioramento sia associato al livello di deterioramento cognitivo. Risultavano presenti gravi deficit di ToM affettiva e cognitiva nella variante comportamentale della demenza fronto-temporale (*Fronto-Temporal Dementia-behavioral variant*, bvFTD) (Bertoux, Funkiewiez, O'Callaghan, Dubois, & Hornberger, 2013; Gregory et al., 2002). Un'altra meta-analisi di Bora e colleghi (2015a) ha mostrato deficit nella ToM cognitiva ed affettiva sia nella demenza da AD che nella bvFTD. A parità di deterioramento cognitivo, le persone con bvFTD mostravano più deficit nella ToM, soprattutto nei compiti più complessi.

I meccanismi che causano i deficit nella ToM nella demenza sono controversi ed attualmente non vi è consenso su quali essi siano. Alcuni studi suggeriscono che i deficit di ToM sono conseguenza del deterioramento cognitivo generale (Gregory et al., 2002; J. Kemp, Després, Sellal, & Dufour, 2012). In questo senso, Gregory e colleghi (2002) suggeriscono che il declino della ToM nei pazienti con AD potrebbe essere dovuto ad un eccessivo carico sulla memoria di lavoro e sulla memoria episodica. In contrasto con tale visione, Freedman e colleghi (2013) sostengono che i deficit nella ToM in tale patologia non siano semplicemente secondari ad un declino cognitivo generale, ma rappresentino una forma di declino specifica.

In conclusione, nell'invecchiamento tipico la ToM mostra un carattere di stabilità o di peggioramento, anche a seconda del tipo di compito utilizzato. Nell'invecchiamento patologico, invece, risulta un declino marcato, pur con traiettorie differenti a seconda del tipo di disturbo neurocognitivo.

### **1.3.3. Relazione tra Teoria della Mente e Competenza Definitoria**

Un altro aspetto interessante della ToM è il suo legame con altre abilità meta-rappresentative, come quelle meta-linguistiche. Il linguaggio è uno strumento simbolico-rappresentativo che organizza le conoscenze del mondo in strutture mentali ordinate e convenzionali e permette di scambiarle e verificarle intersoggettivamente tra i membri di una data cultura (Tomasello, 1999). Il linguaggio consente inoltre una riflessione analitica e decontestualizzata sull'esperienza permettendo anche di configurare una molteplicità di scenari possibili. Da un punto di vista comunicativo, il linguaggio permette la negoziazione di significati, piani e soluzioni, così come l'espressione di stati mentali interni. In particolare, il linguaggio permette anche di esprimere in maniera esplicita e decentrata rappresentazioni implicite personali e culturali (Karmiloff-Smith, 1992). In tal senso, uno dei prerequisiti per un pieno sviluppo e competente utilizzo del linguaggio è l'abilità di riconoscere che gli altri individui hanno menti simili alla nostra (Tomasello, 2001); da qui, il legame con la ToM. Il linguaggio e la ToM condividono componenti meta-rappresentative e cognitive di alto livello e questo sostrato comune le renderebbe interdipendenti nelle diverse fasi della rispettiva acquisizione e padronanza (Astington & Baird, 2005; Tomasello, 2001). Tra le abilità linguistiche, in particolare, la competenza definitoria, in quanto abilità meta-linguistica che richiede di tener conto delle esigenze informative dell'interlocutore (Benelli, Belacchi, Gini, & Lucangeli, 2006) può costituire sia uno strumento elettivo di espressione delle rappresentazioni relative agli stati interni propri e altrui (ToM), sia di facilitazione all'accesso e alla condivisione di tali stati interni.

La competenza definitoria è l'abilità di riferire verbalmente in maniera esplicita il significato di una parola (*definiendum*) attraverso l'uso di altre parole (*definiens*). La produzione di buone definizioni

lessicografiche non solo richiede una capacità meta-linguistica che rispetti delle regole formali che richiedono l'uso appropriato di quattro requisiti linguistico-formali, quali la *parafrasi* o *non-tautologia* (utilizzo nel *definiens* di parole differenti dal *definiendum*), la *perifrasi* (uso di frasi estese e articolate che consentono l'analisi delle componenti del significato), l'*autonomia* e *correttezza morfo-sintattica* dell'enunciato (per la chiarezza espositiva) e la *copula definitoria* (espressione verbale che esplicita l'equivalenza semantica tra *definiendum* e *definiens*), ma anche il rispetto di un requisito di contenuto, ovvero l'*equivalenza semantica* tra la parola da definire e la sua definizione (regola dell'*isotopia* che consente la reciprocità tra denominare e definire; Greimas, 1976). Mentre la ToM prevalentemente inferisce in maniera implicita gli stati mentali altrui, basandosi su informazioni contestuali, la competenza definitoria richiede di padroneggiare esplicitamente forme codificate di condivisione delle rappresentazioni mentali semantiche rendendole decontestualizzate e intersoggettivamente negoziabili. Da un punto di vista pragmatico, per poter fornire ad un interlocutore delle definizioni informativamente efficaci, è necessario che il parlante assuma la prospettiva cognitiva ed affettiva dell'interlocutore come criterio per la selezione e trasmissione dei contenuti rilevanti e pertinenti.

Ad oggi, è stato poco studiato rapporto tra ToM e competenza definitoria e su come i due tipi di abilità meta-rappresentativa siano relazionati nelle diverse fasi della vita. Gli studi condotti sulle due abilità, separatamente considerate, suggeriscono che la ToM si sviluppi prima della competenza definitoria, che risulta un'abilità più complessa e specializzata. Infatti, l'abilità basilare della ToM, rilevata con i compiti di falsa credenza, viene raggiunta mediamente attorno ai 3-4 anni di età (Wellman & Liu, 2004), mentre la capacità di fornire definizioni canoniche usando termini categoriali sovraordinati si raggiunge mediamente dai 7 anni (Belacchi & Benelli, 2017). Questo genere di abilità meta-linguistiche e meta-rappresentative sono influenzate oltre che dall'età, dalle abilità cognitive, sia generali che specifiche, quali ad esempio la memoria di lavoro (Belacchi, Benelli, & Pantaleone, 2011), e dalla scolarità (Benelli et al., 2006; Gini, Benelli, & Belacchi, 2004; Li et al., 2013; Pardini & Nichelli, 2009; Phillips, MacLean, & Allen, 2002; Slessor et al., 2007). La relazione tra meccanismi impliciti ed espliciti che caratterizzano la struttura, il funzionamento e le specifiche manifestazioni delle diverse abilità meta-rappresentative è ancora una questione aperta, in particolare, nel corso dell'invecchiamento. Un recente studio di Bianco e colleghi (2022) ha indagato tale tematica confrontando le prestazioni in un compito di ToM affettiva (i.e., RMET) e in un compito di competenza definitoria. I risultati della ricerca su un campione costituito da un gruppo di adulti (21-55 anni), un gruppo di giovani anziani (69-70 anni) ed uno di anziani (71-85 anni), con invecchiamento tipico, ha mostrato un significativo declino nella ToM affettiva solo nel gruppo dei più anziani, mentre un più netto e significativo declino della competenza definitoria tra il gruppo degli adulti ed entrambi i gruppi di anziani, che non differivano tra loro. Tale risultato è in disaccordo con l'idea che la competenza linguistica generale, come un tipo di conoscenza cristallizzata, si preservi maggiormente nell'invecchiamento (Salthouse, 2019), evidenziando di contro come le competenze più specializzate, quale indubbiamente è l'abilità di definizione lessicografica, si perdano prima rispetto a capacità più basilari e pragmaticamente rilevanti per la sopravvivenza (ad es., ToM). Questo risultato è plausibile nella misura in cui la competenza definitoria più evoluta richiede un'organizzazione tassonomica delle rappresentazioni che tenderebbe a declinare con l'età, mentre l'organizzazione semantica di tipo contestuale-tematico risulterebbe maggiormente conservata (Belacchi & Artuso, 2018). La relazione tra le due abilità, come evidenziato dallo studio di Bianco e colleghi (2022) in adulti e anziani, andrebbe nella direzione di un'influenza significativa dell'abilità di ToM sulla definizione di parole a contenuto mentalistico, per cui l'abilità di nominare e riconoscere stati interni sarebbe una competenza preparatoria e facilitante la più complessa produzione meta-linguistica e meta-rappresentazionale costituita dalla definizioni lessicografiche.

In sintesi, la competenza definitoria e la ToM risultano significativamente interconnesse nell'invecchiamento tipico. Ad oggi, tuttavia, non abbiamo evidenze sul rapporto tra competenza definitoria e ToM cognitiva né sul rapporto tra competenza definitoria e ToM in generale nell'invecchiamento patologico. Nel prossimo paragrafo, esamineremo gli interventi finora sviluppati per potenziare la ToM e le abilità meta-linguistiche nelle persone con disturbi neurocognitivi.

### **1.3.4. Interventi per la cognizione sociale e per le abilità meta-linguistiche**

Abbiamo evidenziato come persone con diversi disturbi neurocognitivi presentano diverse traiettorie di declino della ToM (Bertoux et al., 2013; Bora et al., 2015°, 2015b; Demichelis et al., 2020; Gregory et al., 2002; Lucena et al., 2020; Yi et al., 2020), ma ad oggi pochi interventi hanno tentato di migliorare la loro cognizione sociale. Un intervento di stimolazione della ToM e delle abilità meta-linguistiche (Rosell-Clari & Valles González, 2016; Valles González & Rosell-Clari, 2014) ha evidenziato come sia possibile migliorare abilità come il riconoscimento delle emozioni e l'espressione del sarcasmo (concepita come l'abilità di comprendere ed usare l'ironia e di inventare battute critiche) in persone con AD, mentre lo stesso miglioramento non si è manifestato in persone con FTD. Non sono disponibili altri protocolli di intervento in questo tipo di popolazione rivolti al miglioramento della cognizione sociale e delle abilità meta-linguistiche.

La CST condivide alcune delle caratteristiche di tale intervento, infatti alcune delle attività proposte sono simili (i.e., discutere immagini – simile ad un'attività della CST nella quale si chiede di riconoscere immagini di volti e luoghi famosi; parlare di eventi recenti o passati – simile a tutte le sessioni della CST; rievocare ricordi autobiografici lontani – simile ad un'attività della CST nella quale si chiede di discutere della propria infanzia; discutere del futuro e delle proprie aspettative – simile ad un'attività della CST nella quale si chiede di discutere del proprio punto di vista sugli eventi attuali e futuri). Al contrario, altre attività dell'intervento di stimolazione della ToM e delle abilità meta-linguistiche sono diverse (i.e., produzione di testi scritti, stilare una lista di sinonimi e contrari, identificare le emozioni altrui tramite video, raccontare storie a partire da fumetti, inventare bugie e barzellette). Inoltre, tale intervento ha durata maggiore rispetto alla CST (2 sessioni da 40 min. settimana per 5 mesi vs 2 sessioni da 50-60 min. per 7 settimane). A parte ciò, sebbene la CST non sia un intervento volto a migliorare la abilità meta-rappresentative dell'anziano con demenza, contiene al suo interno diverse attività che agiscono proprio sulla consapevolezza di sé, sulle emozioni e sul linguaggio. Allo stesso tempo, il fatto che la CST sia svolta in un setting di gruppo permette all'anziano di ascoltare quello che gli altri hanno da dire sulle loro esperienze, emozioni e percezioni. Dunque, seppure in maniera indiretta, la CST può favorire la riflessione su di sé in rapporto agli altri, permettendo di stimolare anche sulle abilità meta-rappresentative delle persone.

Mentre le variabili cognitive, psicosociali, cliniche ed in parte le variabili relative alla cognizione sociale sono state ampiamente studiate, sappiamo molto di meno sui correlati psicofisiologici dei disturbi neurocognitivi. Nel prossimo paragrafo, pertanto, si andranno ad esaminare tali correlati, la loro relazione con salute, benessere, funzionamento cognitivo e regolazione emozionale ed i possibili interventi per migliorarli.

### **1.4. CORRELATI PSICOFISIOLOGICI**

La psicofisiologia è lo studio scientifico dei fenomeni sociali, psicologici e comportamentali rivelati attraverso gli eventi ed i principi fisiologici (Cacioppo, Tassinary, & Berntson, 2017). Il livello di analisi della psicofisiologia non è isolato solo alla componente corporea, ma si focalizza piuttosto sul rapporto organismo-ambiente, in un approccio top-down all'interno delle neuroscienze che completa l'approccio bottom-up della psicobiologia. Questo significa che tale disciplina esplora come le funzioni mentali superiori – come emozioni, percezioni e pensieri – influenzano le risposte fisiologiche integrando le componenti biologiche più fondamentali. Gli ambiti di maggiore interesse per il presente lavoro riguardano il sonno e alcuni parametri dell'attività cardiaca che hanno mostrato una chiara relazione con il benessere, la regolazione emozionale e il controllo cognitivo.

### 1.4.1. Sonno: caratteristiche, funzioni e misurazioni

Il sonno è stato definito come uno stato fisiologico e comportamentale periodico e reversibile caratterizzato da quiescenza motoria e ridotta reattività agli stimoli ambientali (Carskadon & Dement, 2005). In genere, per descrivere accuratamente il suo funzionamento vengono presi in considerazione una molteplicità di criteri di tipo comportamentale, motorio, sensoriale e fisiologico. Dal punto di vista comportamentale, il sonno è uno stato di quiescenza fisica, caratterizzato per lo più dall'assenza di movimenti o da movimenti minimi, dalla chiusura degli occhi e da una postura corporea stereotipata (Borbély, Hayaishi, Sejnowski, & Altman, 2000). Rispetto ad uno stato di veglia rilassata, durante il sonno si osserva anche una ridotta reattività agli stimoli esterni. Inoltre, la rapida reversibilità tra gli stati (ad esempio, il fatto che il dormiente si svegli se la stimolazione è ragionevolmente intensa e/o il bisogno di sonno è esaurito) distingue il sonno da altri stati specifici di alterazione della vigilanza come il coma o la morte cerebrale. Oltre a questo, però, il sonno è caratterizzato anche da una serie di stati cerebrali ben distinti che possono essere osservati a livello neurobiologico, neurofisiologico e neuroanatomico (Peigneux, Urbain, & Schmitz, 2012). Nello specifico, nell'essere umano il sonno è composto da due fasi fisiologiche distinte: il sonno senza movimenti oculari rapidi (NREM) ed il sonno con movimenti oculari rapidi (REM). Il sonno NREM è ulteriormente suddiviso in tre stadi, in accordo con la classificazione più recente, in base alla profondità del sonno (American Academy of Sleep Medicine, 2007): dallo stadio N1 (addormentamento), al sonno leggero dello stadio N2, fino al sonno più profondo dello stadio N3.

Gli stadi del sonno NREM sono caratterizzati da respirazione regolare, diminuzione del tono muscolare e graduale rallentamento dei pattern di frequenza dell'elettroencefalogramma (EEG) con ampiezza crescente, dagli stadi N1 a N2, fino a N3. Lo stadio N1 del sonno NREM è un periodo di transizione tra la veglia e il sonno. Questo stato di sonnolenza è caratterizzato dalla comparsa di onde theta nell'EEG, di frequenza più lenta (4-8 Hz) e di ampiezza maggiore (50-100  $\mu$ V) rispetto alle onde alfa (tipiche di uno stato di veglia tranquilla), da una diminuzione dell'attività muscolare e da movimenti oculari lenti. A livello comportamentale, i soggetti iniziano a non rispondere alla presentazione di toni uditivi, anche se le soglie di risveglio rimangono basse, al punto che, se svegliati durante questa fase, possono spesso riferire di non aver dormito affatto. Durante lo stadio N2, noto anche come sonno NREM leggero, i movimenti oculari cessano, la frequenza cardiaca rallenta e la temperatura corporea diminuisce, preparando l'organismo a entrare nel sonno profondo. Le oscillazioni EEG diminuiscono sotto i 5 Hz entrando nella banda delta (1-4 Hz). Alle oscillazioni lente si sovrappongono due eventi EEG periodici e transitori, denominati fusi del sonno e complessi K. I fusi sono oscillazioni di breve durata (0.5-3 secondi) che si alternano nella banda sigma (11-16 Hz), la cui ampiezza massima si riscontra soprattutto nelle regioni cerebrali centrali (Borbély et al., 2000; De Gennaro, Ferrara, & Bertini, 2000; McCormick, Nielsen, Nicolas, Ptito, & Montplaisir, 1997). I complessi K, invece, sono eventi caratterizzati da un'onda acuta negativa di elevata ampiezza immediatamente seguita da una componente positiva che si distingue dall'EEG di fondo, con una durata di almeno 0.5 secondi. Per la loro morfologia e durata, i complessi K sono sufficientemente distintivi e non è necessario un criterio di ampiezza (Borbély et al., 2000). N3 è lo stadio più profondo del sonno NREM, chiamato anche sonno a onde lente (SWS), e può essere riscontrato quando le onde lente nell'intervallo di frequenza 0.5-2 Hz rappresentano almeno il 20% delle epoche EEG di 30 secondi. Di solito, le onde lente sono espresse principalmente nei siti frontali (Happe et al., 2002). Essendo N3 lo stadio più profondo del sonno, le soglie sensoriali sono molto alte, con un periodo più lungo di sonnolenza dopo il risveglio e possibile confusione o disorientamento.

Infine, a differenza degli stadi NREM, il sonno REM è caratterizzato dalla presenza di un'attività EEG desincronizzata, rapida e a bassa ampiezza, visivamente simile a quella registrata durante la veglia, da cui il nome di sonno "paradosso" (Jouvet, Michel, & Courjon, 1959). Cinque caratteristiche principali determinano il sonno REM: EEG a bassa ampiezza e frequenza mista (15-30 Hz, <50  $\mu$ V), movimenti oculari rapidi, atonia muscolare e irregolarità respiratoria/cardiovascolare. La presenza di onde a dente di sega o di attività muscolare transitoria (contrazioni fasciche) è un'evidenza di forte supporto, soprattutto quando una o più delle

caratteristiche di base sono equivoche. Durante il primo periodo REM della notte, si possono anche osservare complessi K o fusi del sonno intervallati.

In condizioni normali, il sonno NREM precede sempre il sonno REM all'interno di un ciclo che dura in media 90 minuti e si ripete fino a cinque volte in una notte tipica (Dement, 1978). I primi stadi REM sono brevi mentre quelli NREM sono lunghi, ma nel corso del sonno gli episodi REM diventano più lunghi e quelli NREM più brevi (Feinberg & Floyd, 1979). A livello di aree cerebrali coinvolte, le tecniche di neuroimmagine hanno rivelato modelli complessi e significativamente diversi di anatomia funzionale associati al sonno NREM e REM (Nofzinger, 2005). Durante il SWS, riducono la loro attività le regioni rostrali del tronco dell'encefalo, i nuclei del talamo, i gangli della base, l'ipotalamo, la corteccia prefrontale, il giro cingolato e le regioni mediali del lobo temporale. Mentre, durante il sonno REM vedono un aumento l'area tegmentale ventrale, i nuclei del talamo, la corteccia occipitale, la corteccia prefrontale mediale e alcune parti del sistema limbico, tra cui l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia cingolata anteriore. Al contrario, la corteccia prefrontale dorsolaterale, la corteccia cingolata posteriore e la corteccia parietale mostrano meno attività durante sonno REM.

Il sonno riveste un ruolo cruciale nel promuovere una salute fisica ottimale ed il benessere percepito. Esso garantisce un buon funzionamento fisico attraverso processi biologici fondamentali come la riparazione muscolare, la crescita dei tessuti, la sintesi proteica e il rilascio di ormoni chiave per la crescita, mentre a livello del sistema nervoso centrale favorisce la riorganizzazione neurale e la crescita delle strutture cerebrali (Brinkman, Reddy, & Sharma, 2023). La sua importanza si riflette anche nella sua relazione con l'insorgenza di diverse condizioni mediche, tra cui patologie metaboliche e cardiovascolari (Van Cauter & Knutson, 2008). Il sonno risulta essere determinante nella capacità di affrontare con successo le sfide quotidiane, influenzando il livello di energia disponibile (Haack & Mullington, 2005) e la percezione di benessere e felicità (Zhao et al., 2019). In linea generale, i problemi relativi al sonno possono causare un peggioramento in vari domini della salute fisica e mentale, contribuendo in modo rilevante anche al funzionamento quotidiano (Cavuoto et al., 2016; Han et al., 2020; Hughes et al., 2018; Yaggi, Araujo, & McKinlay, 2006) ed alla QoL (Sella, Miola, Toffalini, & Borella, 2023; World Health Organization, 2004). Inoltre, è stato dimostrato che la mancanza di sonno provoca un peggioramento in una serie di processi cognitivi tra cui la memoria (Chee et al., 2006; Harrison & Horne, 2000b, 2000a; Lieberman et al., 2006), l'attenzione (Casagrande, Martella, Di Pace, Pirri, & Guadalupi, 2006; Dinges & Kribbs, 1991; Lim & Dinges, 2008; McCarthy & Waters, 1997), le funzioni esecutive (Harrison & Espelid, 2004; Harrison & Horne, 1997, 1998; Jones & Harrison, 2001; Killgore & Mcbride, 2006; Wimmer, Hoffmann, Bonato, & Moffitt, 1992) e la presa di decisioni (Baranski et al., 2007; Barnes & Hollenbeck, 2009; Harrison & Horne, 1999, 2000b, 2000a). Il sonno svolge anche un'importante funzione di regolazione emotionale (Palmer & Alfano, 2017). La mancanza di sonno peggiora l'umore e genera un aumento delle emozioni negative, come frustrazione e irritabilità, riduce la frequenza delle emozioni positive ed altera il modo in cui gli individui comprendono ed esprimono tali emozioni (Huck, Mcbride, Kendall, Grugle, & Killgore, 2008; Kahn-Greene, Lipizzi, Conrad, Kamimori, & Killgore, 2006; Kahn, Sheppes, & Sadeh, 2013; Walker & van der Helm, 2009).

Le numerose evidenze riguardo all'impatto del sonno sulla memoria e sulla regolazione emotionale hanno portato allo sviluppo di diverse teorie a riguardo. Un modello classico di consolidamento della memoria episodica afferma che i nuovi ricordi si formano inizialmente grazie all'ippocampo, ma nel tempo si integrano con i ricordi preesistenti nelle strutture corticali. Tali regioni diventano il luogo finale di conservazione per i ricordi episodici, con connessioni inter-corticali autonome che rendono l'ippocampo non essenziale per il recupero. Quindi, secondo questo modello, le strutture corticali diventano sempre più cruciali nel mantenimento e nel richiamo dei ricordi episodici consolidati, mentre l'importanza dell'ippocampo diminuisce progressivamente nel tempo (McClelland, McNaughton, & O'Reilly, 1995; Squire, 1992, 2004; Squire & Zola, 1996). L'interazione ippocampo-corteccia avverrebbe nella fase SWS, mentre l'integrazione cortico-corticale nelle fasi N2 e REM dei successivi cicli. Secondo un'altra teoria, durante il SWS si verifica una riduzione delle connessioni sinaptiche con l'obiettivo di ridimensionare o depotenziare in modo selettivo l'attività sinaptica, riportandola al livello di base. Questo processo previene l'iperattività sinaptica che

potrebbe portare a una saturazione della plasticità cerebrale (Tononi & Cirelli, 2003, 2006). Tale ridimensionamento consentirebbe di sviluppare rappresentazioni mnestiche più efficienti.

Il ruolo del sonno nel consolidamento della memoria episodica è inoltre modulato dalle emozioni (Cahill, 2000; McGaugh, 2004; Phelps, 2004). Diverse ricerche hanno esplorato l'ipotesi secondo cui tale modulazione avvenga durante la fase REM (Cahill, 2000; McGaugh, 2004). Secondo l'ipotesi "sleep to forget, sleep to remember" (Walker, 2009), le esperienze emozionalmente connotate persistono nella memoria autobiografica senza il tono affettivo iniziale, cioè nel tempo l'aspetto emozionale del ricordo si separa dalla sua codifica iniziale, lasciando intatta solo l'informazione. La teoria afferma che questo processo di disaccoppiamento si verifichi durante la fase REM; in particolare, l'iperattivazione delle strutture limbiche e paralimbiche servirebbe alla riattivazione delle esperienze emozionali, la dominanza di onde theta favorirebbe l'integrazione degli eventi emozionali recenti nei ricordi precedentemente immagazzinati, mentre la diminuzione di neurotrasmettitori aminergici ridurrebbe lo stress e l'ansia associati al ricordo. Dunque, secondo tale ipotesi vi è una relazione reciproca tra consolidamento dei ricordi emozionali e mantenimento della reattività emozionale; nello specifico, mentre i ricordi negativi sono consolidati, la reattività emozionale relativa viene attenuata. Tuttavia, altri studi sembrano dimostrare che l'effetto del sonno sulla memoria e le emozioni siano indipendenti e che in realtà il sonno REM migliori il consolidamento dei ricordi emozionali preservando la reattività emozionale associata (Baran, Pace-Schott, Ericson, & Spencer, 2012).

Riguardo alle diverse modalità di misurazione, attualmente, la polisonnografia è considerata il gold standard per la valutazione del sonno, ma l'implementazione longitudinale e con un numero elevato di soggetti impone costi significativi (van de Water, Holmes, & Hurley, 2011). Tra le alternative più utilizzate per monitorare il sonno in contesti reali troviamo l'attigrafia tramite dispositivi da polso che consentono di misurare i movimenti del corpo per valutare i livelli di attività e tradurli in pattern sonno-veglia (Fekedulegn et al., 2020). Tuttavia, gli attigrafi si limitano ad una classificazione binaria (i.e., sonno vs. veglia) e sottostimano la durata della veglia, soprattutto in caso di sonno disturbato e disturbi del sonno (Marino et al., 2013). Inoltre, come la polisonnografia, gli attigrafi impiegati in ambito clinico hanno un costo elevato. I dispositivi indossabili a basso costo sono una potenziale alternativa agli attigrafi di tipo clinico. Questi nuovi dispositivi possono essere utili per la loro capacità di registrare non solo il sonno, ma anche altre variabili fisiologiche e comportamentali. Il problema con queste tecnologie, però, è la necessità di sostituire o ricaricare frequentemente le batterie e la loro scarsa accettabilità, soprattutto da parte delle persone con declino cognitivo (Baumert et al., 2022; Bloom et al., 2009; Kononova et al., 2019; Moore et al., 2021).

I dispositivi contactless per misurare il sonno, noti anche come *Nearables*, ossia dispositivi che non vengono indossati sul corpo, ma che vengono posizionati o integrati in oggetti circostanti, sono di grande interesse per la conduzione di registrazioni longitudinali del sonno, in particolare negli individui anziani ed in quelli con decadimento cognitivo. Questo perché non devono essere indossati, sono poco visibili, sono integrati nell'ambiente di vita, non comportano alcun onere per l'utente e non sono vincolati da una durata limitata della batteria, essendo collegati alla rete elettrica. Questi dispositivi possono essere usati per monitorare l'efficacia degli interventi per migliorare il sonno che, in ultima analisi, potrebbero migliorare la QoL degli anziani con fragilità (Hussain, Sheng, Zhang, Ortiz, & Pouriyeh, 2022; Schütz et al., 2021). Un recente dispositivo contactless impiegato attualmente sia in ambito clinico che scientifico è Emfit Quantified Sleep (Emfit QS; Emfit Ltd; Vaajakoski, Finlandia; <https://emfit.com/>). Oltre a misurare le caratteristiche e la qualità del sonno, il device misura anche l'attività cardiaca, respiratoria e motoria durante il sonno. Negli adulti, Emfit QS è accurato nel misurare la frequenza cardiaca e la frequenza respiratoria rispetto ad un elettrocardiogramma e ad una pletismografia respiratoria (Ranta, Aittokoski, Tenhunen, & Alasaukko-oja, 2019), mentre non è particolarmente affidabile nella misura delle fasi del sonno come la polisonnografia (Kholghi, Szollosi, Hollamby, Bradford, & Zhang, 2022). Dunque, Emfit QS fornisce misurazioni affidabili su frequenza cardiaca (FC) e frequenza respiratoria (FR) e alcune informazioni utili sulle caratteristiche del sonno, sebbene la classificazione delle fasi del sonno non sia estremamente accurata.

#### 1.4.1.1. Il sonno nell'invecchiamento tipico

La durata del sonno ed il modo in cui dormiamo cambiano nel corso della vita. Molti adulti riportano cambiamenti nei pattern del sonno e nei ritmi circadiani, che influiscono sulla qualità del sonno, che iniziano durante la mezz'età (40-65 anni) e aumentano nel tempo (Ancoli-Israel, 2009; Espiritu, 2008; Martin & Ancoli-Israel, 2008). Sappiamo che la prevalenza e la severità dei disturbi del sonno come l'insonnia, la sindrome da apnee notturne ed il disturbo del movimento periodico degli arti aumentano marcatamente nell'invecchiamento (Neikrug & Ancoli-Israel, 2010; Stepnowsky & Ancoli-Israel, 2008). Tra i cambiamenti nel sonno tipici dell'età anziana ci sono: anticipo dei tempi del sonno (i.e., si va dormire e ci si alza più presto), maggiore tempo di addormentamento, minore durata totale del sonno, aumentata frammentazione del sonno (i.e., sonno meno stabile caratterizzato da più risvegli, maggiore arousal e da passaggi più frequenti agli stadi più leggeri), maggiore fragilità del sonno (i.e., maggiore probabilità di essere svegliati da stimoli sensoriali esterni), riduzione del sonno NREM profondo, incremento del sonno NREM leggero, riduzione del numero e della durata dei cicli NREM-REM e maggiore tempo speso da svegli durante la notte (Conte et al., 2014; Feinberg & Carlson, 1968; A. Kales et al., 1967; Klerman & Dijk, 2008; Landolt, Dijk, Achermann, & Borbély, 1996; Ohayon, Carskadon, Guilleminault, & Vitiello, 2004; Redline et al., 2004; Van Cauter, Leproult, & Plat, 2000; Vienne, Spann, Guo, & Rosbash, 2016; Webb & Campbell, 1979; Zepelin, McDonald, & Zammit, 1984).

La qualità del sonno è associata a diversi outcome a seconda del fatto che sia misurata in maniera oggettiva o soggettiva. Per esempio, nell'anziano una scarsa qualità del sonno misurata oggettivamente (e.g., attigrafia, polisonnografia) è associata a scarso funzionamento in veglia (Goldman et al., 2007; Spira et al., 2012) e a maggiore probabilità di trasferimento in una struttura residenziale (Spira et al., 2012). Una scarsa qualità del sonno percepita – i.e., quando le persone non si sentono riposare al risveglio e soddisfatte con il loro sonno in generale come riportato in questionari di autovalutazione quali, ad esempio, il Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse, 2014) – è associata a maggiore ricorso a cure mediche (C. N. Kaufmann et al., 2013) e a maggiore bisogno di aiuto nello svolgere le attività quotidiane (Spira, Chen-Edinboro, Wu, & Yaffe, 2014). Una recente meta-analisi evidenzia che negli anziani sani la qualità del sonno percepita ha un'influenza sulla QoL in tutte le sue dimensioni, mentre la qualità del sonno oggettiva sembra esercitare solo una minima influenza (Sella et al., 2023).

#### 1.4.1.2. Il sonno nell'invecchiamento patologico

I problemi relativi al sonno sono stati associati ad un maggiore rischio di sviluppare declino cognitivo. Una scarsa durata del sonno (Kronholm et al., 2009; Ohayon & Vecchierini, 2002, 2005; Schmutte et al., 2007; Sternberg et al., 2013; Tworoger, Lee, Schernhammer, & Grodstein, 2006; Xu et al., 2011), un'eccessiva durata del sonno (Faubel et al., 2009; Kronholm et al., 2009; Ramos et al., 2013; Schmutte et al., 2007; Sternberg et al., 2013; Xu et al., 2011) ed un cambiamento marcato nella durata del sonno (Ferrie et al., 2011; Loerbroks, Debling, Amelang, & Stürmer, 2009) sono stati tutti associati ad una peggiore performance cognitiva e ad un aumentato rischio di sviluppare demenza. Chi ha sintomi di insonnia ha da 2 a tre 3 volte più probabilità di sviluppare MCI o AD (Lobo et al., 2008; Osorio et al., 2011). Diverse evidenze suggeriscono che un sonno disturbato possa contribuire causalmente allo sviluppo di AD oppure possa essere un marcatore precoce di malattia. Una scarsa qualità del sonno, infatti, può facilitare l'accumulo di placche beta-amiloide che a sua volta peggiora il sonno (Ju, Lucey, & Holtzman, 2014), inoltre può portare ad un danno neuronale che può mediare il declino cognitivo (Cross et al., 2013; Zhang et al., 2014). Oltretutto, altri studi suggeriscono che una buona qualità del sonno possa essere protettiva nei confronti dello sviluppo di AD (Ancoli-Israel, Klauber, Butters, Parker, & Kripke, 1991; Guarnieri et al., 2012; Wennberg, Wu, Rosenberg, & Spira, 2017).

Le PwD mostrano un sonno particolarmente deteriorato e altri problemi collaterali come frequenti sonnellini diurni, veglia notturna e sindrome *sundowning* (i.e., agitazione e comportamenti aggressivi che peggiorano di notte) (Wennberg et al., 2017). Sono, inoltre, particolarmente comuni i disturbi del sonno. Circa il 70% delle persone con una demenza in fase iniziale mostra disturbi del sonno (Rongve, Boeve, & Aarsland, 2010). Per di più, tra le persone con AD, un sonno disturbato è associato a peggiore funzionamento quotidiano, aggressività e agitazione (Moran et al., 2005). Riguardo ad altre forme di demenza, i disturbi del sonno sono molto comuni nella demenza da corpi di Lewy e da Parkinson (Factor, McAlarney, Sanchez-Ramos, & Weiner, 1990; Tandberg, Larsen, & Karlsen, 1998; Wennberg et al., 2017) e sono associati ad una peggiore prognosi (Gjerstad, Alves, Wentzel-Larsen, Aarsland, & Larsen, 2006; Svensson, Beiske, Loge, Beiske, & Sivertsen, 2012; Zoccollella et al., 2011). In tal senso, tra i sintomi più comuni troviamo l'eccessiva sonnolenza diurna, l'insonnia e il disturbo comportamentale del sonno REM, ossia un disturbo caratterizzato dalla presenza di episodi ripetuti di arousal, associati a vocalizzazioni e/o comportamenti motori complessi che insorgono nel sonno REM, durante il quale si dovrebbe normalmente verificare atonia, e che spesso riflettono risposte motorie al contenuto di sogni (Barone et al., 2009). I disturbi del sonno nelle PwD predicono peggiori outcome, tra cui una scarsa QoL e sintomi cognitivi e neuropsichiatrici più severi (Gagnon, Petit, Latreille, & Montplaisir, 2008; Marion, Qurashi, Marshall, & Foster, 2008; Naismith, Glozier, et al., 2009; Naismith, Hickie, & Lewis, 2010; Naismith et al., 2011; Naismith, Norrie, et al., 2009; Rongve et al., 2010; Vendette et al., 2007).

In sintesi, nell'invecchiamento patologico la qualità del sonno peggiora ulteriormente rispetto all'invecchiamento tipico e aumenta la prevalenza di veri e propri disturbi del sonno, che sono strettamente legati ad un peggioramento del declino cognitivo e della QoL.

Dopo aver analizzato il ruolo essenziale del sonno nel corso dell'invecchiamento tipico e patologico, presentiamo ora un altro importante correlato psicofisiologico: la variabilità della frequenza cardiaca. Questo parametro fisiologico fornisce una prospettiva aggiuntiva sullo stato di salute del sistema nervoso autonomo e sulla progressione del declino cognitivo, aprendo la strada a ulteriori possibilità di intervento per i disturbi neurocognitivi.

#### **1.4.2. La variabilità della frequenza cardiaca: caratteristiche, funzioni e misurazioni**

Il sistema cardiovascolare è essenziale per la vita ed è al centro dell'indagine psicofisiologica per diversi motivi. In primo luogo, l'apparato cardiovascolare è un sistema fisiologico ricco e articolato, con molteplici sottosistemi di regolazione soggetti a controllo autonomo di origine centrale e periferica ed a influenze umorali. Di conseguenza, è altamente sensibile ai processi neurocomportamentali (Berntson, Quigley, Norman, & Lozano, 2017). In secondo luogo, alcuni dei suoi parametri, come la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, sono facilmente osservabili e quantificabili in modo non invasivo. In particolare, la frequenza cardiaca è controllata sia dal ramo simpatico che da quello parasimpatico del sistema nervoso autonomo (SNA) che esercitano un'azione antagonista (incremento vs. decremento, rispettivamente). Questo modello di innervazione è importante per misurare, interpretare e concettualizzare le relazioni psicofisiologiche cardiovascolari (Bernston et al., 2017). In questo contesto, le misure di variabilità della frequenza cardiaca (*Heart Rate Variability*, HRV) hanno assunto un ruolo di primo piano nella psicofisiologia cardiovascolare e oggi esiste un'ampia letteratura sull'argomento, compresi due rapporti di comitati internazionali sulle origini e le implicazioni della variabilità della frequenza cardiaca e sui metodi di quantificazione (Berntson et al., 1997; Task force of the European society of cardiology and the north American society of pacing and Electrophysiology, 1996).

La HRV è la variazione degli intervalli inter-battito (IBI) che si verifica fisiologicamente di battito in battito. Queste fluttuazioni negli intervalli IBI dipendono dall'interazione tra il controllo simpatico e parasimpatico esercitato sul nodo seno-atriale cardiaco (Shaffer, McCraty, & Zerr, 2014). A riposo, il contributo dominante alla variabilità è quello fornito dal tono vagale (attività parasimpatica). Comunemente si

impiegano due tipi di misurazioni per rilevare la HRV, relative al dominio del tempo ed al dominio della frequenza (Shaffer & Ginsberg, 2017). La misura più semplice nel dominio del tempo è rappresentata dalla deviazione standard degli IBI normali (i.e., non ectopici) in un dato intervallo di tempo (*standard deviation of NN intervals*, SDNN). Non si tratta di una metrica usata di frequente perché la varianza aumenta col passare del tempo e questo rende tale metrica molto dipendente dalla lunghezza della misurazione. Un'altra misura basata sul tempo è la varianza degli IBI (*root mean square successive difference*, RMSSD), ossia la radice quadrata della media delle differenze tra IBI consecutivi al quadrato. La RMSSD analizza la varianza totale escludendo la variabilità a bassa frequenza, di conseguenza, tale indice viene usato come misura della variabilità ad alta frequenza, che rappresenta e l'attività parasimpatica esercitata dal nervo vago sul cuore. Infine, la pNN50 è la proporzione di IBI consecutivi che differiscono più di 50 ms ed anche questa misura, come la RMSSD, è indice di modulazione parasimpatica (Bernston et al., 2017). Le misure nel dominio della frequenza, invece, sono rappresentate dalla potenza assoluta (relativa o normalizzata) del segnale HRV in una delle cinque bande di frequenza: frequenza ultra-bassa (*ultra-low frequency*, ULF;  $\leq 0.003$  Hz), frequenza molto bassa (*very low frequency*, VLF; 0.0033–0.04 Hz), bassa frequenza (*low frequency*, LF; 0.04–0.15 Hz), media frequenza (*mid-frequency*, MF; 0.06–0.14 Hz) e alta frequenza (*high frequency*, HF; 0.15–0.4 Hz) (Shaffer & Ginsberg, 2017). La HRV è tipicamente misurata in setting di laboratorio attraverso la registrazione dell'elettrocardiogramma (ECG) che attualmente rappresenta il gold-standard (Bernston et al., 1997). Tuttavia, negli ultimi anni sono state sviluppate diverse alternative per misurare la HRV in maniera più pratica. Una delle soluzioni più promettenti è l'impiego di dispositivi indossabili, in particolare di bracciali da polso. Tali dispositivi sono stati sviluppati per il monitoraggio quotidiano dell'attività cardiaca delle persone (Castaneda, Esparza, Ghamari, Soltanpur, & Nazeran, 2018; Ishaque, Khan, & Krishnan, 2021). I bracciali da polso sono considerevolmente più economici rispetto ad un ECG e il loro impiego è più rapido e semplice. Tuttavia, la stima della HRV attraverso tali sistemi è spesso meno accurata rispetto a quella fornita da un ECG. In questo ambito, il bracciale Empatica E4 (Milano; <https://www.empatica.com/en-eu/>) è stato impiegato per rilevare la HRV in studi sullo stress (Mishra et al., 2020), sulle emozioni (So, Li, & Lau, 2021) e sugli effetti della musicoterapia (Rahman, Gedeon, Caldwell, Jones, & Jin, 2021). Sono diversi anche gli studi che hanno indagato la sua accuratezza. Per esempio, Menghini e colleghi (2019) hanno mostrato come la HRV ricavata sia una buona approssimazione della misurazione fornita attraverso l'ECG, in particolare a riposo. Sia le misure nel dominio del tempo (i.e., SDNN e RMSSD) sia quelle nel dominio della frequenza (i.e., LF e HF) sono paragonabili a quelle ECG nelle condizioni posizione seduta e respirazione regolare, mentre la misurazione della HRV con E4 rispetto a quella con ECG risulta meno accurata nelle condizioni che implicano movimento (e.g., camminata lenta) e attività cognitiva in test da stress (e.g., Stroop test). Un altro studio in cui il bracciale E4 è stato usato per 24 o 48 ore mostra come la rilevazione della HRV sia affidabile nelle condizioni di minore movimento (McCarthy, Pradhan, Redpath, & Adler, 2016).

In generale, una maggiore HRV è associata ad una migliore adattabilità all'ambiente, salute cardiovascolare, regolazione dello stress e regolazione delle emozioni (Graham et al., 2019; Ottaviani et al., 2019; Pulpulos, Vanderhasselt, & De Raedt, 2018). Una frequenza cardiaca capace di cambiare costantemente è un indicatore di un sistema regolatore sano ed efficiente capace di adattarsi rapidamente alle sfide ambientali e psicologiche (Lombardi, Malliani, Pagani, & Cerutti, 1996; McCraty & Shaffer, 2015; Obrist, 2012; Selye, 1956; Vila et al., 2007). Al contrario, una ridotta HRV è associata non solo a scarsa salute cardiovascolare (Obrist, 2012; Ranpuria, Hall, Chan, & Unruh, 2008; Taylor, 2010; Thayer, Yamamoto, & Brosschot, 2010; Tsuji et al., 1996; Ziemssen & Siepmann, 2019), ma anche ad una serie di disturbi psicopatologici ed al deterioramento cognitivo (Agelink, Boz, Ullrich, & Andrich, 2002; Chalmers, Quintana, Abbott, & Kemp, 2014; Gaebler, Daniels, Lamke, Fydrich, & Walter, 2013; Kemp, Quintana, Felmingham, Matthews, & Jelinek, 2012; Kemp et al., 2010; Stein et al., 2000; Taylor, 2010; Tulen et al., 1996). La flessibilità del SNA misurata tramite HRV è cruciale per l'adattamento a diversi stati di attivazione dell'organismo ed è legata alle abilità di regolazione emozionale. Negli studi che hanno studiato la risposta emozionale allo stress, le persone con maggiore HRV a riposo hanno una percezione di minore attivazione emozionale e fanno

maggior uso di strategie di coping funzionali (Fabes & Eisenberg, 1997; Fabes, Eisenberg, & Eisenbud, 1993). Similmente, individui con maggior HRV riferiscono un umore più positivo e questo risulta essere mediato dalle abilità di regolazione emozionale (Geisler, Vennewald, Kubiak, & Weber, 2010). La ricerca sulla relazione tra HRV e disturbi dell'umore suggerisce che un basso tono vagale sia associato con una prognosi negativa (Beauchaine, 2001). L'HRV risulta bassa nella depressione (Kemp et al., 2010; Leistedt et al., 2011; Schulz, Koschke, Bär, & Voss, 2010), nei disturbi d'ansia (Chalmers et al., 2014; Dalack & Roose, 1990; Dimitriev, Saperova, & Dimitriev, 2016; Hartmann, Schmidt, Sander, & Hegerl, 2019; Kemp et al., 2010; Kim, Lee, & Kim, 2016; Lakusic et al., 2007; Prasko et al., 2011; Stein et al., 2000; Thayer, Friedman, & Borkovec, 1996; Tulen et al., 1996), nel disturbo bipolare (Cohen et al., 2003; Henry, Minassian, Paulus, Geyer, & Perry, 2010; J. S. Lee, Kim, Hong, & Joo, 2012) e nella schizofrenia (Bär et al., 2007, 2005; Chang et al., 2009; Henry et al., 2010). La HRV è quindi oggi usata come marker transdiagnostico di psicopatologia, che riflette una risposta adattiva subottimale ai cambiamenti interni ed esterni attraverso l'effetto combinato di inibizione parasimpatica e di eccessiva attivazione simpatica. Anche se gli specifici meccanismi psicofisiologici sottostanti l'associazione tra HRV e psicopatologia rimangono da chiarire, la maggioranza degli studi evidenzia una relazione tra diverse patologie e riduzione dei parametri parasimpatici. Questo ha portato i ricercatori a proporre l'idea secondo cui una ridotta attività vagale possa essere un biomarker transdiagnostico di disturbi psichiatrici (Bär et al., 2005; Chalmers et al., 2014; Pavlov & Tracey, 2012). Questa ipotesi è ulteriormente supportata dall'osservazione per cui il tono parasimpatico migliora assieme ai sintomi nel corso dei trattamenti (Hage, Sinacore, Heilman, Porges, & Halaris, 2017; Hartmann et al., 2019; Kemp et al., 2010; Park, Van Bavel, Vasey, & Thayer, 2012).

Parallelamente agli effetti prodotti sulla regolazione emozionale, è stata dimostrata una relazione tra HRV e funzioni cognitive. Una revisione di Forte e colleghi (2019) mostra come una maggior HRV sia nel dominio del tempo che nel dominio della frequenza sia legata ad un migliore funzionamento cognitivo; inoltre, i vari indici HRV sembrano essere legati a diversi domini cognitivi in modo diverso. I risultati di Hansen e colleghi (2003) suggeriscono una associazione positiva tra HF a riposo, velocità di elaborazione e accuratezza in compiti di memoria di lavoro e di attenzione. Tali risultati sono poi stati replicati in altre ricerche (Hansen, Johnsen, & Thayer, 2009). Successivamente, altri studi hanno analizzato l'associazione tra funzioni esecutive e HRV (Colzato & Steenbergen, 2017; Kimhy et al., 2013; Mahinrad et al., 2016; Mann, Selby, Bates, & Contrada, 2015; Zeki Al Hazzouri, Haan, Deng, Neuhaus, & Yaffe, 2014). Una bassa LF, che è influenzata dall'attività di entrambe le branche del SNA, è legata ad una peggiore performance in compiti di memoria, di linguaggio e di cognizione globale (Frewen et al., 2013; Solernò et al., 2012). Melis e Van Boxtel (2001) hanno riportato che un'alta mid-frequency band, anch'essa regolata da entrambe le branche del SNA, era associata con una migliore performance ai compiti spaziali e ad uno scarso ragionamento verbale, mentre un'alta HF era associata con migliore ragionamento verbale. D'altro canto, una bassa HF sembra essere associata con una performance più debole nel Mini Mental State Examination (MMSE) (Kim et al., 2006), nel ragionamento (Solernò et al., 2012) e nel controllo inibitorio (Gillie, Vasey, & Thayer, 2014). Sebbene sia stata trovata una relazione tra HRV e memoria verbale, non risulta esserci alcuna relazione tra HRV e memoria visiva. In generale, le funzioni esecutive, così come il funzionamento cognitivo globale, sono le dimensioni più indagate in relazione all'HRV. Gli altri domini cognitivi (attenzione, velocità di elaborazione, abilità visuo-spaziali, memoria, linguaggio) sono stati studiati con metodologie che presentano limiti quantitativi e qualitativi (Forte et al., 2019).

La HRV risulta, dunque, essere strettamente legata alla salute ed al funzionamento cognitivo ed emozionale delle persone. Per spiegare queste relazioni e per integrare all'interno della stessa cornice teorica HRV e regolazione cognitiva ed emozionale è stato proposto il modello dell'Integrazione Neuroviscerale (NVM; Thayer & Lane, 2000, 2009). Il NVM spiega i meccanismi con cui gli organismi si adattano efficacemente ad un ambiente le cui richieste mutano continuamente. Tale adattamento dipende da strutture neurali che forniscono all'organismo la capacità di integrare segnali esterni ed interni al corpo e che permettono di regolare cognizione, emozione, percezione, comportamento e fisiologia. Questo sistema, noto come *Central*

*Autonomic Network* (CAN; Benarroch, 1993), entra in azione nel generare risposte viscerali, neuroendocrine e comportamentali che devono essere flessibili e adattarsi alle richieste dell'ambiente (Park, Vasey, Van Bavel, & Thayer, 2013; Thayer & Lane, 2000). Le strutture che fanno parte del CAN sono sia di tipo corticale che sottocorticale: la corteccia cingolata anteriore, la corteccia orbitofrontale, la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), l'insula, il nucleo centrale dell'amigdala, il nucleo paraventricolare, l'ipotalamo, la sostanza grigia periacqueduttale, il nucleo parabrachiale, il nucleo del tratto solitario, il nucleo ambiguo, il midollo ventrolaterale, il midollo ventromediale e il tegmento (Ellis & Thayer, 2010; Thayer et al., 2010). Tra queste componenti, la vmPFC è fondamentale per il controllo inibitorio. I processi inibitori sono una componente di diversi compiti associati con le funzioni esecutive, tra cui la memoria di lavoro, l'attenzione e l'inibizione della risposta, e con la regolazione emozionale. Il NVM propone che tutti questi processi di regolazione cognitiva, affettiva e fisiologica siano collegati tra loro per generare comportamenti finalizzati e condividano un substrato anatomico e funzionale comune, rappresentato in particolare dalla vmPFC e dai suoi output (Thayer & Lane, 2000). Oltre alle aree sottocorticali come l'amigdala, la vmPFC controlla, attraverso il CAN, anche le funzioni cardiache come la FC e la HRV tramite l'azione sul nodo seno-atriale, grazie al nervo vago. Quando il controllo inibitorio dell'amigdala da parte della vmPFC è ridotto, l'attivazione (disinibizione) dell'amigdala produce una diminuita HRV attraverso una diminuita inibizione dei neuroni simpatico-eccitatori del midollo ventrolaterale, così come l'inibizione degli output vagali nel nucleo ambiguo e nel nucleo motorio dorsale vagale. Questi meccanismi multipli di controllo sull'attività cardiaca permettono una regolazione minuziosa in risposta alle richieste ambientali in continuo mutamento.

L'idea di fondo del NVM è che la HRV sia un indice capace di misurare il grado in cui questo sistema di autoregolazione funziona in maniera flessibile e adattiva. Diversi studi farmacologici e di neuroimmagine hanno identificato il legame tra circuiti inibitori prefrontali e tono vagale misurato con la HRV (Ahern et al., 2001; Lane et al., 2009; Task force, 1996; Thayer, Åhs, Fredrikson, Sollers, & Wager, 2012; Thayer et al., 2010). Una meta-analisi di Thayer e colleghi (2012) ha dimostrato come la HRV a riposo sia legata al funzionamento di circuiti inibitori sia a livello cognitivo che emozionale. Nello specifico, le persone con HRV a riposo più alta hanno mostrato risposte comportamentali efficaci (e.g., tempi di risposta più rapidi e migliore accuratezza) in compiti esecutivi (Hansen et al., 2003), così come risposte emozionali flessibili e adattive (Ruiz-Padial, Sollers, Vila, & Thayer, 2003; Thayer et al., 2010). Al contrario, una bassa HRV a riposo è stata associata ad una bassa attività prefrontale e un'iperattività delle strutture sottocorticali, che provocano un'autoregolazione emozionale e cognitiva maladattiva. In particolare, persone con bassa HRV spesso non riescono a riconoscere segnali di sicurezza o a produrre abitudine a stimoli nuovi e neutri, mostrando, invece, una risposta di ipervigilanza (Friedman, 2007; Hansen et al., 2003; Park et al., 2012). Inoltre, persone con bassa HRV a riposo rispondono a stimoli neutri con una risposta di allarme più intensa e con un'attività neurale simile a quella che si manifesta per stimoli negativi (Ruiz-Padial et al., 2003; Park et al., 2012).

In sintesi, il NVM afferma che la complessa unione di processi fisiologici, comportamentali, emozionali e cognitivi implicati nell'adattamento e nell'autoregolazione abbiano una base comune riscontrabile nell'attività prefrontale-sottocorticale il cui funzionamento è misurabile attraverso la HRV.

#### 1.4.2.1. La variabilità della frequenza cardiaca nell'invecchiamento tipico

Molti studi sulla HRV nell'invecchiamento si sono concentrati sulla stima della mortalità negli anziani sani o con sequele cardiovascolari post-acute e, in generale, suggeriscono che il mantenimento di un buon funzionamento autonomo, in particolare parasimpatico, favorisca la longevità (Huikuri et al., 1993; Umetani, Singer, McCraty, & Atkinson, 1998; Zulfiqar, Jurivich, Gao, & Singer, 2010).

È ormai documentata una diminuzione della HRV nelle persone con invecchiamento tipico. Umetani e colleghi (1998) hanno trovato che la HRV misurata nel dominio del tempo per 24 ore in 260 partecipanti tra 10 e 99 anni diminuiva con l'età e che tale cambiamento dipendeva dalla misura adottata. La SDNN diminuiva

linearmente con l'età raggiungendo il 46% della baseline a 90 anni. La RMSSD e la pNN50 diminuivano più rapidamente, raggiungendo rispettivamente il 47% e il 24% della baseline verso i 50 anni, poi si stabilizzavano. Le misure che riflettono l'attività parasimpatica (i.e., RMSSD e pNN50), dunque, declinano più rapidamente di quelle che rappresentano l'attività globale del sistema autonomo (i.e., SDNN). Un altro studio con misurazioni di 24 ore nel dominio del tempo su 166 soggetti sani tra 20 e 70 anni ha trovato una diminuzione degli indici RMSSD e SDNN (Bonnemeier et al., 2003). Il declino più marcato si manifestava tra i 30-39 anni ed i 40-49 anni, inoltre, non emergeva alcuna differenza tra il gruppo dei 50-59enni e quello dei 60-70enni. Un lavoro su 1,906 soggetti tra 25 e 75 anni con misurazioni di 5 minuti ha riscontrato un declino negli indici nel dominio del tempo (i.e., SDNN, RMSSD e pNN50) che si stabilizzava a partire da 55 anni (Voss, Heitmann, Schroeder, Peters, & Perz, 2012). Anche per quanto riguarda gli indici nel dominio della frequenza (i.e., LF e HF) vi era una diminuzione con l'età che si fermava dai 55 anni, a parte per il rapporto LF/HF che risultava aumentare ugualmente fino a 55 anni. Un altro lavoro ha coinvolto 344 soggetti tra i 10 ed i 90 anni ed ha mostrato che diverse misure nel dominio del tempo calavano rapidamente dalla seconda alla quinta decade di vita, dopodiché si stabilizzavano (Zulfiqar et al., 2010). L'attività globale del sistema autonomo (i.e., SDNN) continuava a scendere per tutta la vita, mentre la diminuzione dell'attività parasimpatica (i.e., RMSSD e pNN50) raggiungeva il suo nadir attorno agli 80 anni, poi mostrava un'inversione ed un progressivo aumento, fino a raggiungere i livelli tipici dei soggetti più giovani (i.e., 40 anni), contrariamente a quanto riscontrato in studi con range d'età simili (Umetani et al., 1998). I meccanismi alla base di questa inversione sono incerti. Una possibilità è che rifletta l'esistenza di popolazioni con alti e bassi livelli di tono parasimpatico e che i primi sopravvivano ai secondi, con un conseguente aumento della RMSSD e pNN50 medi. Un tono parasimpatico elevato in età molto avanzata potrebbe anche essere il risultato di modifiche dello stile di vita (ad esempio, aumento dell'esercizio fisico o programmi di restrizione calorica), che hanno dimostrato di poter aumentare la HRV e migliorare la longevità (Buchheit & Gindre, 2006; Mager et al., 2006). Il fenomeno potrebbe derivare da cambiamenti geneticamente mediati nella trasduzione del segnale nelle connessioni autonome al cuore (Arking, Atzmon, Arking, Barzilai, & Dietz, 2005; Barbieri, Bonafè, Franceschi, & Paolisso, 2003). Altri autori hanno attribuito questo fenomeno ad una crescente instabilità dell'attività del nodo seno-atriale cardiaco che si sviluppa nel corso dell'invecchiamento, causato da una disfunzione del sistema di eccitazione e conduzione cardiaca (Garavaglia, Gulich, Defeo, Thomas Mailland, & Irurzun, 2021). Pertanto, un aumento in tarda età della HRV potrebbe non essere attribuito ad un maggiore tono vagale e dunque ad un buon funzionamento parasimpatico, ma piuttosto ad una maggiore frammentazione dell'attività cardiaca che indica invece un maggiore rischio cardiovascolare e maggiore mortalità (Hayano & Yuda, 2019). In sintesi, la HRV mostra una tendenza a diminuire con l'avanzare dell'età. Tuttavia, è importante sottolineare che questo declino non prosegue in maniera continua per tutta la durata della vita; al contrario, sembra stabilizzarsi intorno ai 50 anni e, in alcuni casi, può addirittura manifestare un incremento.

Riguardo al rapporto tra HRV e cognizione nell'invecchiamento tipico, sono stati condotti diversi studi a riguardo. Giblin e colleghi (2013) hanno trovato un'associazione negativa tra LF e capacità di orientamento e un'associazione positiva tra rapporto LF/HF e funzionamento cognitivo globale misurato con il Cognistat in un gruppo di soggetti con età compresa tra 51 e 65 anni. Un altro lavoro condotto su 869 con età media di 75 anni partecipanti ha mostrato come una bassa HRV fosse associata ad una peggiore performance cognitiva globale (Al Hazzouri et al., 2014). La HRV è stata misurata per 6 minuti con un indice nel dominio del tempo chiamato Mean Circular Resultant (MCR) che è rappresentativo dell'attività parasimpatica; bassi punteggi al MCR corrispondevano a bassi punteggi in una versione modificata del MMSE, ma non a bassi punteggi in un test di richiamo verbale. Uno studio di Dalise e colleghi (2020) su 117 over 65 ha mostrato una relazione tra i punteggi al MMSE e al Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e la HRV misurata per 24 ore usando SDNN, LF e rapporto LF/HF, ma nessuna relazione con RMSSD e HF. Sembrerebbe quindi che il funzionamento cognitivo globale dipenda dal funzionamento autonomo globale, ma non da quello parasimpatico. Uno studio di Eggenberger e colleghi (2020) con 89 over 70 ha mostrato che SDNN, RMSSD e HF misurate per 5 minuti predicevano le funzioni esecutive (i.e., performance al Trail Making Test-B), ma non si verificava lo stesso

risultato con un compito di richiamo verbale. Tra le ricerche condotte su più ampi campioni troviamo uno studio con 3,583 partecipanti con età media di 75 anni che ha evidenziato come una bassa SDNN misurata in 10 secondi fosse associata ad una peggiore performance nei tempi di reazione (i.e., Stroop test) e nella velocità di elaborazione (i.e., Letter-Digit Coding Test), ma non con peggiore memoria (i.e., Picture-Word Learning Test) (Mahinrad et al., 2016). Un lavoro condotto su 4,763 partecipanti sani over 50 ha dimostrato che una bassa HRV misurata per 5 minuti tramite gli indici SDNN, LF e LF/HF era associata ad un basso funzionamento cognitivo globale misurato con il MoCA (Frewen et al., 2013). In particolare, i compiti più associati con bassi valori di funzionamento autonomo erano quelli di memoria e di linguaggio, e questo suggerisce l'implicazione di una via neuro-anatomica comune, che gli autori hanno individuato nel fornice, essendo implicato nel controllo autonomo come uno dei principali tratti efferenti dell'ippocampo (Castle, Comoli, & Loewy, 2005). Oltre a questo, tra gli altri possibili meccanismi che legano HRV e funzionamento cognitivo nell'anziano possiamo trovare una disregolazione della pressione arteriosa. Il sistema cardiocircolatorio ed il SNA interagiscono tra di loro per mantenere la pressione in un range normale in maniera tale da garantire una buona perfusione in tutti gli organi, compreso il cervello (Sloan et al., 1997; Sloan, Shapiro, Bagiella, Myers, & Gorman, 1999). In condizioni normali, quando la pressione aumenta, i barocettori nell'aorta e nella carotide percepiscono tale incremento e inviano un segnale al centro vasomotore nel bulbo che aumenta il tono parasimpatico producendo così una diminuzione della FC. Quando invece la pressione arteriosa diminuisce, il centro vasomotore riduce il tono parasimpatico e aumenta quello simpatico, aumentando di conseguenza la FC. Un deficit nel funzionamento di questo meccanismo produce fluttuazioni nella pressione ed una ridotta perfusione, che generalmente è associata a deterioramento cognitivo (Bellelli, Pezzini, Bianchetti, & Trabucchi, 2002; Kanemaru, Kanemaru, & Kuwajima, 2001) e a danni cerebrali come lesioni della materia bianca (Gomez-Angelats et al., 2004) e ictus (Kukla, Sander, Schwarze, Wittich, & Klingelhöfer, 1998).

Nel rapporto tra invecchiamento tipico, emozione e HRV vi sono numerose ricerche di neuroimmagine che supportano il legame tra funzioni autonome ed aree cerebrali legate alla regolazione emozionale (Mather & Thayer, 2018). Una meta-analisi ha evidenziato una associazione positiva, indipendentemente dall'età, tra HRV e perfusione nella PFC mediale e nell'amigdala, aree tipicamente associate alla capacità di regolazione emozionale e considerate parte del CAN (Thayer et al., 2012). Simili risultati sembrano presentarsi specificatamente anche negli anziani. In un gruppo di 21 persone con età di 61-78 anni è emerso come una maggiore RMSSD risultasse associata ad una maggiore connettività funzionale tra amigdala e vmPFC, circuito di primaria importanza nella regolazione emozionale (Sakaki et al., 2016). Solo uno studio di neuroimmagine ha esaminato la HRV durante un compito di regolazione emozionale negli anziani (Tupitsa et al., 2023): una HRV più alta durante un compito di reappraisal era correlata con una maggiore connettività funzionale tra amigdala destra e PFC ventrolaterale (vIPFC) destra, facilitando una rivalutazione efficace delle emozioni negative. Vi sono anche ricerche sul rapporto tra HRV e valutazione e gestione dello stress. In un campione di 909 adulti e anziani (35-85 anni) è emerso che la frequenza di esposizione agli stressor della vita quotidiana non era associata in alcun modo alla HRV misurata per 11 minuti, mentre il modo in cui gli stressor venivano percepiti sì (Sin, Sloan, McKinley, & Almeida, 2016). Infatti, le persone che percepivano i loro stressor come più gravi o che percepivano un aumento delle emozioni negative a fronte di stressor quotidiani esibivano livelli più bassi di SDNN, RMSSD e HF. Coloro che avevano anche una maggiore affettività negativa quotidiana avevano anche una ridotta RMSSD e HF. Questi risultati suggeriscono che l'esposizione agli stressor quotidiani è meno importante per il controllo autonomo rispetto al modo in cui gli stressor vengono percepiti, alle risposte messe in atto ed alla generale esperienza di affettività negativa quotidiana.

In sintesi, lo studio della HRV ha fornito evidenze significative sulla sua stretta connessione con il funzionamento cognitivo ed emozionale durante il processo di invecchiamento tipico. I risultati ottenuti suggeriscono un legame importante tra il funzionamento del sistema nervoso autonomo e la sfera cognitiva-emozionale nell'arco della vita. Queste evidenze non solo contribuiscono ad una comprensione più

approfondita della fisiologia dell'invecchiamento, ma confermano in modo sostanziale il NVM e le sue vie anatomo-funzionali, offrendo nuove prospettive per favorire una salute cognitiva ed emozionale nell'anziano.

#### 1.4.2.2. La variabilità della frequenza cardiaca nell'invecchiamento patologico

Particolare attenzione viene dedicata ad indagare la HRV nelle PwD, nella misura in cui i ricercatori sono interessati ad individuare un possibile biomarker che possa aiutare ad identificare precocemente coloro che svilupperanno demenza negli stadi precoci della malattia, in modo da facilitare interventi tempestivi e di prevenzione di fenomeni clinici (Femminella et al., 2014). Tuttavia, ad oggi questa relazione è ancora controversa.

Giubilei e colleghi (1998) hanno individuato in 12 persone con AD tra i 55 ed i 73 anni una diminuzione della HRV misurata in 30 minuti (i.e., HF, LF; VLF e rapporto LF/HF) rispetto a 10 controlli senza AD. Diversamente, Allan e colleghi (2005) non hanno trovato alcuna differenza in VLF, LF e HF rilevate in 5 minuti tra 14 persone con AD (età media = 77 anni), 20 con demenza vascolare (età media = 81 anni) e 80 soggetti sani (età media 76 anni). Zulli e colleghi (2005) hanno evidenziato una diminuzione della HRV misurata in 24 ore in 33 persone con AD (età media = 72 anni) rispetto a 39 con MCI (età media = 70 anni) e a 29 controlli sani (età media = 70 anni) in SDNN, SDANN, RMSSD, LF, HF e rapporto LF/HF, mentre non c'era differenza tra persone con MCI e controlli. Uno studio di de Vilhena Toledo e Junqueira (2008) condotto su 22 persone con AD (60-87 anni) non ha riscontrato alcuna differenza nella HRV misurata in 5 minuti, con diversi indici nel dominio del tempo e della frequenza, rispetto a 24 controlli sani (60-91 anni).

Alcune meta-analisi hanno cercato di sintetizzare confrontando questi risultati discordanti. Pereira da Silva e colleghi (2018) hanno riscontrato una ridotta HRV, misurata con diversi indici, in tutti i tipi di deterioramento cognitivo considerati: MCI, AD, demenza vascolare e demenza a corpi di Lewy. Gli indici nel dominio della frequenza mostravano un'alta eterogeneità, specialmente la HF, mentre quelli nel dominio del tempo (i.e., SDNN e RMSSD) risultavano più stabili e indicavano effettivamente una ridotta attività vagale, in particolare nelle persone con AD. Tuttavia, i dati non sono sufficientemente robusti da permettere di individuare un possibile biomarker per diagnosticare la presenza o meno di demenza. Anche una recente meta-analisi di Cheng e colleghi (2022) ha trovato che le PwD hanno una HRV più bassa rispetto a controlli sani. Nello specifico, solo le persone con MCI, con demenza da Parkinson e demenza da corpi di Lewy avevano SDNN, RMSSD e HF più basse, mentre non c'era alcuna differenza tra controlli e persone con AD, demenza vascolare e demenza fronto-temporale. La divergenza nei risultati potrebbe derivare dalla compresenza di ulteriori variabili che notoriamente influenzano la HRV, quali specifiche condizioni mediche come ipertensione e diabete, o l'uso di una pluralità di farmaci (Thayer & Lane, 2007). Un'ulteriore interpretazione potrebbe essere legata ai sottotipi di demenza considerati ed al fatto che la disfunzione del SNA potrebbe manifestarsi solo in alcuni. Spesso negli studi non si tiene conto di tale distinzione tra sottotipi e si adotta un'etichetta più generale (e.g., demenza dovuta ad Alzheimer) senza considerare le differenze specifiche.

Ci sono diversi meccanismi in base ai quali la demenza sarebbe associata a bassa HRV. L'attività vagale è considerata essere legata alla regolazione delle emozioni e dell'attenzione (Porges, 1995) ed entrambe sono legate alla PFC e ad altre regioni associate, come l'insula, l'amigdala, la corteccia cingolata anteriore e la corteccia orbitofrontale (Etkin, Egner, Peraza, Kandel, & Hirsch, 2006; Thayer et al., 2012). Per cui, la degenerazione di una di queste regioni si può manifestare sia come declino cognitivo che come ridotta HRV (Bär, 2015; Thayer et al., 2012) (Bär, 2015; Thayer et al., 2012). Inoltre, la RMSSD è stata associata a lesioni della materia bianca in persone con MCI, suggerendo un possibile legame tra tono parasimpatico e insorgenza di lesioni generalmente associate a deterioramento cognitivo (Galluzzi et al., 2009). Tale relazione potrebbe essere mediata da una peggiore regolazione della pressione arteriosa, che potrebbe portare ad un ridotto afflusso sanguigno al cervello, con conseguenti lesioni della materia bianca (Gomez-Angelats et al., 2004). Secondo la cosiddetta ipotesi colinergica, i sintomi tipici dell'Alzheimer sarebbero causati da un deficit

dell'acetilcolina e dei neuroni che la producono; secondo alcuni ricercatori, un deficit di acetilcolina nelle terminazioni nervose parasimpatiche e nei terminali presinaptici simpatici potrebbe spiegare non solo i sintomi cognitivi, ma anche la diminuzione della HRV (Giubilei et al., 1998). Riguardo alla demenza dovuta a Parkinson e a quella a corpi di Lewy, è noto che il nucleo ambiguo, il nucleo motorio dorsale vagale ed il bulbo ventrolaterale sono tra le regioni del tronco dell'encefalo più importanti nel controllo autonomo (Agassandian, Fazan, Adanina, & Talman, 2002). In tali patologie, si osserva un deterioramento di queste strutture a causa dell'accumulo di proteina alfa-sinucleina immunoreattiva (Seidel et al., 2015), fenomeno che, al contrario, non sembra verificarsi nella AD. Tale differenza potrebbe spiegare la maggiore tendenza a riscontrare una ridotta HRV in questi tipi di demenza rispetto alla malattia di Alzheimer. Inoltre, anche revisioni su altri tipi di disturbi come la schizofrenia sottolineano come un'alta attività simpatica e una bassa attività parasimpatica siano associate a declino cognitivo (Bär, 2015).

Un recente studio di neuroimmagine ha, inoltre, messo in luce la relazione tra HRV e deterioramento del funzionamento cognitivo. Nicolini e colleghi (2020) hanno indagato la HRV di 253 partecipanti over 65 divisi in controlli sani ed in MCI di tipo amnesico (i.e., una forma di deterioramento lieve che intacca principalmente la memoria, considerato tipicamente una fase precoce della malattia di Alzheimer) e di tipo non amnesico (i.e., una forma di deterioramento lieve in domini cognitivi che non comprendono la memoria, come l'attenzione complessa o il linguaggio). Nelle PwMCI di tipo amnesico, una maggiore LF era associata ad una migliore memoria episodica, misurata con un test di richiamo differito di prosa, e minore atrofia dell'ippocampo e dell'insula. Questo risultato suggerisce, quindi, un legame tra strutture implicate nel funzionamento autonomo (i.e., insula) e quelle implicate nel processamento mnemonico (i.e., ippocampo). Le PwMCI di tipo non amnesico avevano un HRV simile ai controlli sani, con una maggiore LF associata a peggiori prestazioni nelle funzioni esecutive misurate con un'ampia batteria neuropsicologica. Questa ricerca suggerisce quindi diversi meccanismi alla base delle differenze tra MCI di tipo amnesico e non-amnesico.

In conclusione, la HRV ha rivelato un andamento decrescente tanto nell'invecchiamento tipico quanto in quello patologico. Nel contesto dei disturbi neurocognitivi, si è osservato un declino più accentuato, con traiettorie divergenti in base al tipo specifico di disturbo considerato. Questa variazione nel declino della HRV nelle diverse condizioni patologiche sottolinea la complessità delle interazioni tra il sistema autonomo, il declino cognitivo e gli altri sintomi delle demenze, evidenziando la necessità di una comprensione differenziata per ciascuna patologia. Inoltre, anche in questo caso tali risultati supportano il NVM, sottolineando la centralità delle connessioni tra sistema nervoso autonomo e manifestazioni cliniche delle demenze, promuovendo così una prospettiva integrata nella comprensione e gestione di queste condizioni complesse.

Comprendere il ruolo cruciale del sonno e della HRV nell'invecchiamento tipico e patologico ci fornisce una base solida per esplorare strategie di intervento mirate a potenziare queste variabili psicofisiologiche. Procediamo ora ad esaminare le diverse modalità attraverso cui è possibile influenzare positivamente il sonno e l'HRV per promuovere la salute cognitiva e il benessere nelle persone anziane.

### **1.4.3. Interventi per le variabili psicofisiologiche**

Come abbiamo riportato sopra, la demenza è caratterizzata da una significativa compromissione del sonno e dall'aumentata prevalenza di veri e propri disturbi del sonno. Oltre a compromettere la QoL delle PwD, occorre notare come i problemi del sonno siano associati ad un aumentato caregiver burden (Rongve et al., 2010) e ad un aumentata probabilità di istituzionalizzazione (Etters, Goodall, & Harrison, 2008; Pollak & Perlick, 1991). Dunque, trattare i disturbi del sonno nella demenza può essere cruciale per il benessere delle persone con demenza e dei loro caregiver (Wennberg et al., 2017). Tra gli approcci disponibili troviamo interventi per diminuire la durata della permanenza a letto durante il giorno, aumentare l'esposizione alla luce solare, aumentare l'attività fisica, strutturare una routine del sonno, diminuire la luce ed il rumore

notturmo. Non esistono tuttavia evidenze conclusive di efficacia di nessuno di siffatti interventi finalizzati a diminuire la sonnolenza diurna, la durata e la frequenza dei risvegli notturni (Cusso, Donald, & Khoo, 2016; McCurry et al., 2011; O’Caoimh et al., 2019). Un tipo di trattamento che sembra avere una modesta efficacia è la bright light therapy (BLT) che consiste in un’esposizione regolare a lampade con una luce ad alta intensità durante il giorno. La BLT risulta migliorare la qualità del sonno e i sintomi di insonnia (Shochat, Martin, Marler, & Ancoli-Israel, 2000); inoltre, sembra apportare anche benefici in altri domini, come quello cognitivo e comportamentale (Forbes, Blake, Thiessen, Peacock, & Hawranik, 2014; Mitolo et al., 2018; van Maanen, Meijer, van der Heijden, & Oort, 2016). Alcuni autori sostengono che i trattamenti per migliorare il sonno possano risultare più efficaci se somministrati in sinergia con altri trattamenti relativi al funzionamento cognitivo, alla dieta e all’esercizio fisico (Ngandu et al., 2015). Tuttavia, ad oggi non è disponibile alcun trattamento psicosociale, appositamente pensato per i problemi del sonno nella demenza, risultato particolarmente efficace (O’Caoimh et al., 2019).

Non è noto se la CST possa migliorare la qualità del sonno nelle PwD. In alcuni studi la CST sembra ridurre i NPS (Carbone et al., 2021), inclusi quelli relativi al sonno, e potrebbe dunque contribuire al miglioramento del sonno. La costruzione di una routine ben pianificata potrebbe aiutare a stabilire un ritmo sonno-veglia regolare che è fondamentale per un sonno di buona qualità e le PwD potrebbero trarre beneficio da un ambiente più prevedibile e regolare (Zisberg, Gur-Yaish, & Shochat, 2010). Inoltre, il miglioramento della cognizione e della QoL potrebbe in maniera indiretta contribuire ad un sonno di migliore qualità.

Per quanto riguarda la HRV, sono pochi gli interventi sviluppati con lo scopo di migliorare primariamente questa variabile. Uno di questi è il biofeedback della HRV, che consiste nel praticare una respirazione lenta ad un ritmo tale da stimolare il sistema parasimpatico sulla base dei feedback sulla HRV forniti in tempo reale (Lehrer & Gevirtz, 2014). Tale intervento, oltre ad incrementare la funzionalità parasimpatica, si è mostrato efficace nel produrre miglioramenti significativi nel funzionamento cognitivo ed emozionale (McCraty & Zayas, 2014), nel dolore (Hallman, Olsson, Von Scheele, Melin, & Lyskov, 2011), nell’ansia (Goessl, Curtiss, & Hofmann, 2017; Henriques, Keffer, Abrahamson, & Horst, 2011), nella depressione (Caldwell & Steffen, 2018; Karavidas et al., 2007; Siepmann, Aykac, Unterdörfer, Petrowski, & Mueck-Weymann, 2008), nel disturbo post-traumatico da stress (Ginsberg, Berry, & Powell, 2010) e nel disturbo da deficit dell’attenzione/iperattività (Lloyd, Brett, & Wesnes, 2010). Tuttavia, tale trattamento è difficilmente utilizzabile nelle PwD per la loro difficoltà a seguire le istruzioni, a mantenere la concentrazione, a comprendere i feedback forniti durante le sessioni e a rimanere fermi. Sono, invece, diversi gli interventi con principali outcome di interesse altri tipi di variabili che però hanno dimostrato collateralmente di poter migliorare la HRV. Una meta-analisi di Raffin e colleghi (2019) ha mostrato come esercizi fisici di resistenza (e.g., camminare, nuotare, andare in bicicletta) in anziani sani siano capaci di migliorare l’attività autonoma globale, misurata tramite la SDNN rilevata sia per pochi minuti che per 24 ore. Ciò supporta il fatto che l’attività complessiva del SNA può essere riattivata dall’esercizio fisico, ma in assenza di informazioni dettagliate sulle influenze specifiche sul sistema simpatico e parasimpatico. Ciò è in accordo con una precedente meta-analisi (Sandercock, Bromley, & Brodie, 2005), che ha mostrato un ridotto aumento parasimpatico in risposta all’allenamento fisico in individui anziani, che non ha raggiunto un effetto significativo per la HF, a differenza che in individui più giovani. Tuttavia, Raffin e colleghi (2019) hanno evidenziato che, quando gli allenamenti venivano eseguiti con una frequenza di 4 volte alla settimana, era possibile ottenere un aumento specifico della HF. La frequenza degli allenamenti, piuttosto che l’intensità, sembra essere la componente fondamentale per aumentare il tono parasimpatico in anziani sani. Sono disponibili, peraltro, crescenti evidenze a favore di un miglioramento della HRV a seguito di training cognitivi sia in anziani sani che in anziani con declino cognitivo. Per esempio, Eggenberger e colleghi (2020) hanno somministrato tre diversi interventi della durata di 6 mesi a 89 over 70 sani: il primo era un intervento di attività fisica (i.e., camminare sul tapis roulant); il secondo un intervento di attività fisica più training cognitivo (i.e., camminare sul tapis roulant mentre venivano eseguiti esercizi di memoria verbale); il terzo un intervento di exergaming (i.e., videogiochi in realtà virtuale che combinava coordinazione motoria con aspetti cognitivi

quali l'attenzione e le funzioni esecutive). L'unico intervento a produrre dei miglioramenti nella HRV è stato quello di exergaming. Il miglioramento del funzionamento autonomo globale (i.e., SDNN) e del tono parasimpatico (i.e., RMSSD e HF) misurati per 5 minuti può prodursi, quindi, in anziani sani a seguito di attività di coordinazione motoria integrate con aspetti esecutivi.

Per quanto riguarda anziani con declino cognitivo, Lin e colleghi (2017) hanno sottoposto 21 PwMCI amnesico un training di attenzione e di velocità di elaborazione con stimoli visivi o un intervento di controllo, mostrando che le variazioni fasiche di HF durante il training avevano un andamento ad U: l'HF diminuiva all'inizio dell'intervento e aumentava verso la fine. Tale aumento era accompagnato da effetti positivi su attenzione, velocità di elaborazione ed altri domini cognitivi non direttamente allenati, come la memoria di lavoro. Lo stesso intervento è stato ripetuto su 84 individui con MCI di tipo amnesico e non (Lin et al., 2020). La HF fasica durante il training è aumentata e tale cambiamento è risultato stabile anche dopo 6 mesi, mentre non è aumentata la HF a riposo. Questi risultati suggeriscono che negli anziani con deterioramento cognitivo l'integrazione tra funzioni cognitive e autonome diventa evidente in condizioni di alto carico cognitivo, mentre risulta assente in condizioni di riposo (i.e., HF tonica). Un recente studio di fattibilità con 14 PwD senza gruppo di controllo ha mostrato che è possibile aumentare la HRV tramite un training cognitivo di memoria visiva svolto in contemporanea a sessioni di esercizio fisico in bicicletta della durata di 24 settimane (Schwarck et al., 2021). Nello specifico, il coefficiente di variazione della RMSSD (i.e., la RMSSD divisa per l'intervallo medio tra IBI e moltiplicata per 100) misurata durante le sessioni di dual-task è risultato aumentare linearmente nel corso dell'intervento; tale cambiamento correlava con una diminuzione dei tempi di reazione in un compito di riconoscimento visivo. Uno studio pilota di 12 partecipanti con demenza vascolare senza gruppo di controllo ha mostrato come la musicoterapia riesca ad aumentare la HRV fasica misurata durante l'intervento (Kurita et al., 2006); nello specifico, sono aumentati i parametri parasimpatici, come HF, RMSSD e pNN50, e sono diminuiti i parametri relativi al funzionamento globale del SNA, come il rapporto LF/HF, durante ma non dopo la musicoterapia.

Dunque, sebbene l'evidenza sia solo preliminare, sembra sia possibile aumentare la HRV delle PwD tramite interventi indiretti. Non è noto se la CST possa contribuire in tal senso. Alla luce dello stretto legame tra HRV e funzionamento cognitivo, sembra plausibile aspettarsi che il miglioramento della cognizione prodotto dalla CST possa in maniera indiretta migliorare anche la funzionalità autonoma oppure potrebbe essere questa a migliorare in parte la cognizione, in accordo con il NVM.

## **1.5. LA PRESENTE RICERCA**

Tra gli interventi più efficaci nel trattamento della demenza lieve-moderata troviamo la CST. È ormai noto come essa sia efficace nel migliorare la cognizione (i.e., funzionamento cognitivo globale, linguaggio), la QoL e talvolta anche i NPS, i sintomi depressivi e la solitudine percepita. Tuttavia, non vi sono studi che abbiano indagato gli effetti della CST sulla cognizione sociale, sulla competenza definitoria e sulle funzioni psicofisiologiche legate al sonno e alla HRV. L'intervento strutturato e implementato nell'ambito della ricerca sperimentale svolta nel presente lavoro non mira solamente a confermare i benefici noti della CST, ma anche ad esplorare potenziali effetti su variabili poco indagate con lo scopo di individuare nuove possibilità di intervento.

Inoltre, per quanto riguarda gli interventi psicosociali basati su ICT, la letteratura relativa alla loro efficacia tende a prendere in considerazione quasi esclusivamente outcome cognitivi. Quella che si è interessata ad altri tipi di variabili è alquanto frammentaria e non considera quasi mai tutti i tipi di declino cognitivo, tantomeno diversi outcome nello stesso lavoro. Manca, quindi, una revisione comprensiva che valuti l'effetto delle ICT nel migliorare outcome emozionali, psicologici e psicosociali in PwMCI e PwD.

In sintesi, gli obiettivi principali<sup>2</sup> di questa ricerca possono essere delineati come segue: 1) indagare gli effetti della CST sulla cognizione sociale, in particolare la ToM, e la relazione tra ToM e funzionamento cognitivo globale, 2) indagare gli effetti della CST sulle abilità meta-linguistiche, in particolare la competenza definitoria, e la relazione tra competenza definitoria e ToM, 3) indagare gli effetti della CST sul funzionamento psicofisiologico, con riferimento al sonno ed alla HRV, e la loro relazione con QoL, funzionamento cognitivo e sintomi depressivi, 4) studiare e sintetizzare la letteratura corrente sull'efficacia degli interventi psicosociali basati sulle ICT su outcome non cognitivi attraverso una revisione sistematica e meta-analisi. Tale revisione e meta-analisi verrà presentata nel prossimo capitolo.

---

<sup>2</sup> L'obiettivo originario del progetto era condurre una ricerca su un training di memoria di lavoro e su un training di educazione digitale volto ad incrementare la partecipazione sociale basato su tablet user-friendly con anziani con funzionamento cognitivo nella norma in strutture residenziali. Come evidenziato nella Premessa, a causa di una sostanziale mancanza di anziani con tali caratteristiche nelle strutture del territorio e a seguito dei risultati della revisione sistematica e meta-analisi che ha mostrato come gli interventi basati sulle ICT non siano efficaci nel migliorare la partecipazione sociale in anziani con declino cognitivo, gli obiettivi del progetto sono stati rimodulati e si è optato per un intervento rivolto a persone con demenza di dimostrata efficacia come la CST, mentre si è scartato il training di educazione digitale basato sui tablet. È stato comunque preservato l'utilizzo di device digitali innovativi per il monitoraggio degli indici psicofisiologici.

## **2. REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI SULL'EFFICACIA DEGLI INTERVENTI BASATI SULLE ICT NEL MIGLIORARE OUTCOME EMOZIONALI, PSICOSOCIALI E PSICOLOGICI IN ANZIANI CON MCI E DEMENZA<sup>3</sup>**

Preliminarmente allo studio sperimentale di intervento con CST, abbiamo deciso di condurre una revisione sistematica e meta-analisi che potesse sintetizzare l'evidenza corrente sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT – ossia interventi psicosociali che fanno uso di uno o più device digitali come computer, tablet, smartphone, ecc. – nel migliorare outcome emozionali, psicosociali e psicologici sia nelle forme lievi che in quelle moderate-severe di declino cognitivo.

### **2.1. OBIETTIVI E IPOTESI**

La fattibilità e i punti di forza degli interventi basati sulle ICT sono stati finora indagati prevalentemente attraverso focus group, interviste e osservazioni dirette, fornendo evidenze qualitative. Il presente lavoro ha considerato solo studi quantitativi, che permettono di valutare accuratamente la magnitudine dei cambiamenti prodotti dai device digitali e l'efficacia degli interventi basati sulle ICT. È stato considerato un insieme di variabili come la QoL, il benessere psicologico, l'interazione sociale, il coinvolgimento, l'umore, l'ansia, lo stress, il senso di solitudine, l'autoefficacia e l'autostima, includendo solo studi quantitativi basati su più ICT in persone over 60 con MCI o demenza. Si è quindi specificatamente esaminato se e con quale grado tali interventi fossero capaci di migliorare domini emozionali, psicosociali e psicologici. In aggiunta a questi domini, è stato anche considerato l'impatto degli interventi basati sulle ICT sui NPS, sebbene questi non fossero il focus primario del lavoro.

La revisione si proponeva di:

- 1) esaminare quantitativamente outcome emozionali, psicosociali e psicologici in studi di intervento quantitativi su persone over 60 con MCI o demenza, per valutare i benefici di tali interventi sia nel breve che nel lungo termine (nel caso di studi con misurazioni follow-up);
- 2) verificare gli effetti di potenziali moderatori tra gli studi; nello specifico, valutare se gli eventuali miglioramenti fossero in rapporto all'età, al tipo di ICT impiegato, alla situazione abitativa o al setting sperimentale;
- 3) valutare la qualità delle evidenze;
- 4) proporre eventuali sviluppi per studi futuri basati sulla base dei risultati ottenuti.

Riguardo alle PwD, ci aspettavamo che gli interventi basati su ICT risultassero efficaci, in particolare in relazione all'ansia (Garcia-Casal et al., 2017), all'umore (D'Cunha et al., 2019), al benessere psicologico (Tyack & Camic, 2017), all'interazione sociale (Pinto-Bruno et al., 2017) ed al coinvolgimento (Neal et al., 2020). In aggiunta, in base a revisioni condotte su anziani sani, ci aspettavamo che gli interventi fossero efficaci in relazione alla QoL (Damant et al., 2017) e al senso di solitudine (Khosravi et al., 2016). Riguardo alle PwMCI, ipotizzavamo che gli interventi fossero efficaci nel migliorare l'umore (D'Cunha et al., 2019) e, in base all'evidenza disponibile sulle PwD e sugli anziani sani, ci aspettavamo di trovare risultati positivi sull'ansia (Garcia-Casal et al., 2017), sul benessere psicologico (Tyack & Camic, 2017), sull'interazione sociale (Pinto-Bruno et al., 2017), sul coinvolgimento (Neal et al., 2020), sulla QoL (Damant et al., 2017) e sul senso di

---

<sup>3</sup> Da questa parte dello studio è scaturita la seguente pubblicazione: Domenicucci, R., Ferrandes, F., Sarlo, M., Borella, E., & Belacchi, C. (2022). Efficacy of ICT-based interventions in improving psychological outcomes among older adults with MCI and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 82, 101781.

solitudine (Khosravi et al., 2016). Invece, per quanto riguarda gli outcome che ancora non sono stati mai analizzati, ossia lo stress, l'autoefficacia e l'autostima, non avevamo ipotesi definite; pertanto, abbiamo adottato un approccio di tipo esplorativo.

Ipotizzavamo, inoltre, che le PwD e le PwMCI di età compresa tra i 75-84 anni (i.e., anziani) ottenessero più benefici dagli interventi basati sulle ICT rispetto a coloro con età <75 (i.e., giovani anziani) o ≥85 (i.e., grandi anziani), come evidenziato da un sondaggio internazionale multicentrico (Pilotto et al., 2011). Gli anziani tra i 75 e gli 84 anni potrebbero essere più recettivi rispetto alla novità rappresentata dai device. Al contrario, i giovani anziani potrebbero essere meno recettivi perché più abituati all'uso delle ICT, mentre i grandi anziani potrebbero trovare più difficoltà nell'uso delle ICT a causa di un maggiore declino cognitivo e sensoriale.

Sulla base di altre revisioni sistematiche, ci aspettavamo sia per le PwD che per le PwMCI, che i computer (Garcia-Casal et al., 2017), i computer touch-screen (Tyack & Camic, 2017) e la VR (D'Cunha et al., 2019) potessero produrre effetti significativi negli outcome considerati. I computer potrebbero fornire in tempo reale feedback utili per migliorare ed adattare il compito in accordo con i livelli delle prestazioni degli anziani. Questo non solo potrebbe favorire un coinvolgimento più intenso, ma potrebbe permettere agli anziani di affrontare con successo le attività proposte. Tale successo, a sua volta, potrebbe contribuire a migliorare il senso di autoefficacia e autostima delle persone coinvolte. Software e applicazioni progettati per guidare l'utente attraverso attività di svago o esercizi potrebbero ridurre lo stress e migliorare l'umore. Le videochiamate, le chat e in generale la comunicazione digitale potrebbero aiutare gli anziani a mantenere o a sviluppare relazioni sociali, riducendo il senso di solitudine. Riguardo alla VR, creare ambienti virtuali che favoriscano la tranquillità e il rilassamento potrebbe contribuire a ridurre l'ansia. Ambienti immersivi, come per esempio paesaggi naturali, potrebbero offrire un rifugio virtuale capace di distogliere l'attenzione da fonti di stress e preoccupazione. Progettare attività virtuali che rispecchino gli interessi e le abilità dell'anziano potrebbe aumentare il senso di soddisfazione personale, di benessere e la QoL. Inoltre, introdurre elementi di interazione sociale virtuale potrebbe aiutare ad alleviare la solitudine. Sono disponibili, invece, scarse evidenze riguardo ad altri tipi di device (e.g., smartphone, tablet), per cui abbiamo indagato i loro effetti in modo esplorativo.

Oltre a questo, volevamo esaminare il ruolo del setting sperimentale e della situazione abitativa. Vi è evidenza che generalmente i trattamenti rivolti a PwD nelle strutture residenziali siano più efficaci di quelli proposti in altri setting sperimentali, perché permetterebbero di migliorare le capacità comunicative e le interazioni tra i residenti (Rapaport, Livingston, Murray, Mulla, & Cooper, 2017). Sulla base di questa evidenza, e dato che le persone nelle strutture residenziali tendono a ricevere assistenza e supporto costanti, ipotizzavamo che tali luoghi rappresentassero il setting sperimentale associato con i migliori risultati. Ci aspettavamo questo risultato solo con le PwD, perché le PwMCI solitamente non hanno un livello di deterioramento che richiede l'assistenza in una struttura sanitaria.

Infine, riguardo alla situazione abitativa, dato che le strutture residenziali hanno il potenziale di fornire un ambiente "arricchito" e stimolante capace di riattivare e supportare le risorse residue degli anziani (Volkers & Scherder, 2011), ipotizzavamo che le PwD che vivevano in tali strutture ottenessero miglioramenti maggiori rispetto a quello che vivevano nelle proprie case. Nuovamente, ci aspettavamo che questo non avvenisse nelle PwMCI, per le stesse ragioni descritte sopra. Oltre a fornire cure ed assistenza continue ed un ambiente sicuro, le strutture residenziali possono offrire un programma di attività strutturate che copre una vasta gamma di interessi e livelli di abilità, tra cui attività culturali, fisiche e di svago, favorendo la socializzazione tra residenti, e possono essere progettate con una varietà di ambienti, tra cui spazi verdi e aree ricreative, capaci di stimolare gli ospiti. Vivere in un ambiente di questo tipo, rispetto alla propria casa, potrebbe consentire una più efficace interazione con i device digitali grazie ad un ambiente supportivo capace di riattivare le risorse individuali.

## 2.2. METODO

### 2.2.1. Protocollo e preregistrazione

La revisione sistematica è stata condotta in accordo con le linee guida PRISMA 2020 (Page et al., 2021). La checklist è disponibile sulla piattaforma Open Science Framework (OSF; <https://osf.io/xbwjm/>). Il protocollo della revisione sistematica è stato registrato nel portale PROSPERO (numero registrazione: CRD42021247906).

### 2.2.2. Criteri di eleggibilità degli studi

I criteri di inclusione sono stati impostati in accordo con il framework PICOS ed erano i seguenti:

- popolazione: over 60 con MCI o demenza;
- intervento: interventi basati sulle ICT (vedi definizione sopra);
- comparatore: ogni tipo di comparatore;
- outcome: almeno uno tra QoL, benessere psicologico, interazione sociale, coinvolgimento, umore, ansia, stress, senso di solitudine, autoefficacia, autostima;
- tipo di studio (study type): ogni tipo di studio è stato incluso fintanto che è quantitativo (e.g., *Randomized Controlled Trial* – RCT – o *Non-Randomized Study of Intervention* – NRSI).

Con RCT intendiamo uno studio di intervento con disegno pre-post dove vi è almeno un gruppo sperimentale ed un gruppo di controllo e dove i partecipanti sono casualmente assegnati ad uno dei gruppi, mentre con NRSI intendiamo tutti quegli studi di intervento con disegno pre-post dove vi è un gruppo sperimentale e non necessariamente un gruppo di controllo, e dove non vi è randomizzazione dei partecipanti.

Dato che volevamo valutare gli interventi basati sulle tecnologie più recenti e verosimilmente ancora disponibili, abbiamo scelto di considerare gli studi pubblicati nell'ultimo decennio tra Gennaio 2010 e Aprile 2021. I device digitali evolvono costantemente e studiare gli effetti di ICT che non vengono più usate da tempo produrrebbe risultati non generalizzabili. Abbiamo scelto di prendere in considerazione solo studi nei quali venivano impiegati device relativamente economici e di uso comune, in modo da poter valutare l'efficacia di interventi che potessero essere facilmente implementati nella maggioranza dei setting. Di conseguenza, abbiamo escluso interventi che impiegavano device particolarmente costosi – come, per esempio, i robot – che solo poche persone o strutture sono in grado di acquistare.

Tra i criteri di esclusione, perciò, troviamo:

- popolazione: persone con MCI o demenza under 60, anziani senza MCI o demenza;
- intervento: interventi condotti senza device digitali o con tecnologie particolarmente costose;
- outcome: outcome diversi da quelli sopra elencati;
- tipo di studio: studi di intervento qualitativi, studi osservazionali;

Gli studi dovevano essere in lingua inglese. Infine, dato che volevamo che il nostro lavoro fosse basato su dati affidabili e dato che desideravamo garantire un minimo standard di qualità, abbiamo scelto di includere solo studi pubblicati su riviste peer-reviewed e dunque di escludere la cosiddetta "letteratura grigia". Al netto di ciò, abbiamo preso in considerazione il *file-drawer problem* studiando l'eventuale presenza di bias di pubblicazione (vedi sezione 2.2.9.4.).

### 2.2.3. Identificazione e selezione degli studi

La ricerca sistematica degli studi è stata condotta ad Aprile 2021 attraverso i database PsycINFO, Pubmed, Scopus e Web of Science. Alcuni esempi di parole chiave usate per il primo gruppo di elementi (i.e., ICT) sono: “*information and communication technologies*”, “*device*”, “*digital*”; per il secondo gruppo (i.e., popolazione target): “*mild cognitive impairment*”, “*dementia*”, “*cognitive decline*”; e per il terzo gruppo (i.e., outcome): “*quality of life*”, “*well-being*”, “*depression*”. Per consultare la strategia di ricerca completa si veda la registrazione della revisione su PROSPERO ([https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/247906\\_STRATEGY\\_20210525.pdf](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/247906_STRATEGY_20210525.pdf)). La ricerca nei database e la rimozione dei duplicati è stata eseguita da Riccardo Domenicucci. Lo screening di tutti gli studi sulla base del titolo e dell’abstract e la valutazione dei full-text è stata condotta da Riccardo Domenicucci e da Federico Ferrandes in maniera indipendente e senza l’impiego di strumenti automatici. I casi di disaccordo sono stati valutati e risolti durante discussioni di gruppo con gli altri tre autori della revisione (Michela Sarlo, Erika Borella e Carmen Belacchi). I file relativi ai duplicati ed allo screening degli studi sono disponibili su OSF (<https://osf.io/gsa3f/>).

### 2.2.4. Outcome primari e secondari

Eravamo interessati allo studio di diversi domini emozionali, psicosociali e psicologici; pertanto, abbiamo preso in esame i seguenti outcome primari: QoL, benessere psicologico, interazione sociale, coinvolgimento, umore, ansia, stress, senso di solitudine, autostima ed autoefficacia. Inoltre, abbiamo registrato i risultati relativi ai sintomi neuropsichiatrici (NPS) considerati come outcome secondari. Abbiamo usato come misura degli effetti la *Standardized Mean Difference* (SMD), in maniera tale che quantificasse i cambiamenti tra fase pre-intervento e post-intervento nelle diverse variabili e, quando possibile, anche tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo. Si veda la sezione “Stima degli effect size” per ulteriori dettagli.

### 2.2.5. Estrazione dei dati

L’estrazione dei dati è stata condotta da Riccardo Domenicucci e da Federico Ferrandes in maniera indipendente. I casi di disaccordo sono stati valutati e risolti durante discussioni di gruppo con gli altri tre autori della revisione. È stato preparato un file Microsoft Excel nel quale inserire i dati. Il Foglio1 (*long format*) riporta le caratteristiche degli studi: ID, autori, anno di pubblicazione, design dello studio (i.e., RCT o NRSI), situazione abitativa dei partecipanti (i.e., struttura residenziale, casa), setting sperimentale (i.e., struttura residenziale, casa, centro diurno, ospedale, memory clinic), tipo di intervento, device usato, caratteristiche del gruppo di intervento (i.e., grandezza campionaria e intervento ricevuto), grandezza campionaria totale con tipo di MCI o demenza, durata dell’intervento e numero di misurazioni, presenza o assenza del caregiver/professionista durante l’intervento, outcome psicologico misurato, rispondente (i.e., chi riferisce l’outcome, ossia partecipante o caregiver/professionista), risultati dell’outcome, outcome secondario misurato (se presente), risultati dell’outcome secondario (se presente). Il Foglio2 (*wide format*) è quello usato per estrarre gli effect size e per condurre la meta-analisi e riporta: ID, autori, anno di pubblicazione, design dello studio, età media dei partecipanti, situazioni abitativa dei partecipanti, setting sperimentale, tipo di partecipanti (i.e., persone con MCI o PwD), device usato, *n* gruppo di controllo, *n* gruppo sperimentale, outcome, strumento di misura usato, media e deviazione standard (DS) del gruppo di controllo nella fase pre-intervento, media e DS del gruppo sperimentale nella fase pre-intervento, media e DS del gruppo di controllo nella fase post-intervento, media e DS del gruppo sperimentale nella fase post-intervento, media e DS del gruppo di controllo nella fase follow-up (se presente), media e DS del gruppo sperimentale nella fase follow-

up (se presente). I risultati al follow-up sono stati riportati solo se la grandezza campionaria risultava essere la stessa tra i diversi tempi di misurazione, dopodiché i punteggi della fase post-intervento e della fase follow-up sono stati uniti in un punteggio composito su *R*. Se lo stesso outcome è stato misurato usando più strumenti, ognuno di essi è stato riportato nel file e poi è stato unito in un punteggio composito su *R*. Per dettagli ulteriori si veda la sezione “Combinare time-point multipli, strumenti di misura multipli e gruppi multipli”. Gli autori originali degli studi sono stati contattati via e-mail in caso di dati mancanti; se i dati sono andati perduti o se gli autori originali non hanno risposto alle e-mail, l’informazione mancante è stata indicata nel file come non disponibile (i.e., *NA*). I file con i dettagli relativi agli studi inclusi possono essere consultati su OSF (<https://osf.io/vje2r/>).

### 2.2.6. Valutazione del risk of bias

Abbiamo valutato il Risk of bias usando come cornice teorica di riferimento il *Cochrane Handbook for Systematic Review of Intervention* (Higgins et al., 2021). Riccardo Domenicucci e da Federico Ferrandes hanno valutato il Risk of bias in maniera indipendente. I casi di disaccordo sono stati valutati e risolti durante discussioni di gruppo con gli altri tre autori della revisione. La revisione sistematica includeva sia RCT che NRSI, per questo sono stati adottati come riferimenti il *Cochrance Collaboration’s Risk of Bias Tool* per gli RCT (*RoB 2* e *RoB 2 Cross-over*, nel caso, appunto, di RCT con design cross-over) e per gli NRSI (*ROBINS-I*). *RoB 2* (J. A. C. Sterne et al., 2019) consente di indagare il Risk of bias nei seguenti campi: 1) processo di randomizzazione; 2) deviazione dagli interventi programmati; 3) gestione dati mancanti; 4) misurazione dell’outcome; 5) selezione dei risultati riportati. Nel caso di RCT Cross-over (i.e., uno studio di intervento dove vi è assegnazione casuale ad uno dei gruppi di intervento, ma in cui ogni partecipante riceve entrambi i trattamenti in fasi diverse dopo un periodo, detto di *washout*, dove non seguono alcun intervento), lo strumento *RoB 2 Cross-over* considera un ulteriore dominio: bias derivante dalla durata dell’intervallo tra gli interventi e dagli effetti *carryover* (i.e., se il periodo di *washout* non è sufficientemente lungo, è possibile che l’effetto di un trattamento persista anche in quello successivo a causa del cosiddetto effetto *carryover*, influenzando così i risultati dello studio e rendendo difficile distinguere tra di loro gli effetti dei diversi trattamenti). Per quanto riguarda gli NRSI, lo strumento *ROBINS-I* (Sterne et al., 2016) permette di indagare il Risk of bias nei seguenti campi: 1) presenza di confondimento; 2) selezione dei partecipanti dello studio; 3) classificazione degli interventi; 4) deviazione dagli interventi programmati; 5) gestione dati mancanti; 6) misurazione dell’outcome; 7) selezione dei risultati riportati. Nello specifico, eravamo interessati ad indagare l’effetto dell’aderenza all’intervento e non all’effetto di assegnazione all’intervento (i.e., *Intention-To-Treat effect*). La visualizzazione del Risk of bias è stata condotta con lo strumento *robvis* (<https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>).

### 2.2.7. Valutazione della qualità delle evidenze

Oltre a valutare il Risk of bias entro ogni singolo studio, abbiamo anche impiegato le linee guida GRADE (Schünemann, Brožek, Guyatt, & Oxman, 2013) per valutare la qualità delle evidenze tra gli studi. Riccardo Domenicucci e da Federico Ferrandes hanno eseguito il GRADE assessment in maniera indipendente. I casi di disaccordo sono stati valutati e risolti durante discussioni di gruppo con gli altri tre autori della revisione. L’approccio GRADE si basa sulla valutazione della qualità di tutto il corpo di evidenze disponibile sulla base dei seguenti domini: 1) Risk of bias; 2) imprecisione dell’analisi e dei dati e gestione dei dati mancanti; 3) inconsistenza tra gli studi nella stima dell’effetto; 4) obliquità o mancanza di studi con la popolazione di interesse; 5) Bias di pubblicazione. La visualizzazione della qualità delle evidenze è stata condotta usando *GRADEpro* (<http://grade.pro.org/>).

### 2.2.8. Sintesi narrativa

Le caratteristiche e i risultati degli studi inclusi sono stati ordinati in due tabelle e discussi in una sintesi narrativa.

### 2.2.9. Sintesi quantitativa e analisi statistiche

Abbiamo incluso uno studio nella parte meta-analitica solo se la media e la DS al pre-intervento ed al post-intervento erano riportate nel paper. Nel caso questi non fossero presenti, abbiamo contattato gli autori originali; se i dati erano stati persi o se gli autori non hanno risposto, lo studio è stato escluso dalla meta-analisi. Uno studio veniva escluso dalla meta-analisi anche se i punteggi dei partecipanti con MCI e demenza non erano separati e/o se i punteggi contenevano valori imputati.

Gli studi potevano essere interessati all'effetto dell'aderenza all'intervento (o analisi *per-protocol*) o all'effetto dell'assegnazione all'intervento (o analisi ITT) o entrambi. Nel primo caso si parla di un effetto calcolato solo sui partecipanti che hanno seguito il protocollo dello studio in modo rigoroso e hanno completato il trattamento come previsto; si escludono dalle analisi coloro che non hanno partecipato a tutto l'intervento e questo può introdurre un bias di selezione dei partecipanti inducendo a sovrastimare i benefici dell'intervento. Nel caso dell'effetto dell'assegnazione all'intervento vengono inclusi nelle analisi tutti i partecipanti randomizzati in uno studio, indipendentemente dal fatto abbiano completato il trattamento e questo permette di valutare l'efficacia dell'intervento nella pratica clinica, tenendo conto delle interruzioni, delle deviazioni e dei drop-out, a costo di una maggiore conservatività. In questo lavoro eravamo interessati all'effetto dell'aderenza all'intervento, perché solitamente è quello più comune in psicologia e perché aiuta il paziente a prendere una decisione clinica basata su come il trattamento funzionerà per lui personalmente (Higgins et al., 2021). Se lo studio incluso riportava solo analisi ITT, gli autori originali sono stati contattati per avere i dati solo di coloro che hanno completato l'intervento; se i dati erano stati persi o se gli autori non hanno risposto, lo studio veniva stato escluso dalla meta-analisi.

Dato che abbiamo preso in considerazione diversi outcome, abbiamo condotto una meta-analisi diversa per ognuno di essi. Non abbiamo condotto una meta-analisi multivariata perché non c'è un modello teoricamente fondato che leghi tutti gli outcome tra di loro. Le analisi sono state eseguite tramite *R* (R Core Team, 2020). Lo script può essere consultato su OSF (<https://osf.io/9myut/>). Per prima cosa, abbiamo estratto gli effect size in ogni singolo studio (per ulteriori dettagli si veda la sezione "Stima degli effect size"), poi abbiamo eseguito dei modelli ad effetti random usando il metodo della massima verosimiglianza ristretta tramite il pacchetto *metafor* (Viechtbauer, 2010). Abbiamo optato per dei modelli ad effetti random perché difficilmente possiamo assumere che in questo campo di ricerca gli studi siano stati condotti in condizioni simili e con soggetti simili, pertanto, avevamo bisogno di modelli che fornissero una stima più prudente dei dati aggregati, con un intervallo di confidenza più ampio e minore probabilità di ottenere effetti statisticamente significativi. Dopodiché, abbiamo esplorato l'eterogeneità tra gli studi tramite ispezione del forest plot e della statistica *Q* (Hedges & Olkin, 2014). La statistica *Q* si distribuisce come un  $\chi^2$ ; un valore significativo indica la presenza di eterogeneità tra gli studi. Se l'eterogeneità risulta significativa, l'effect size medio potrebbe non rappresentare il reale effetto del trattamento, ma potrebbe essere dovuto ad altre differenze tra studi. Al contrario, se l'eterogeneità non risulta significativa, significa che l'effect size medio è sovrapponibile in tutti gli studi inclusi nella meta-analisi. Inoltre, per stimare la magnitudine dell'eterogeneità abbiamo considerato l'indice  $I^2$  che rappresenta la proporzione di varianza osservata che riflette differenze reali e non casuali tra gli effect size degli studi (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2009). Alti valori di  $I^2$  suggeriscono che le differenze tra i risultati sono relativi a reali differenze tra studi (i.e., diversi costrutti o

diversi design sperimentali). Al contrario, bassi valori di  $I^2$  suggeriscono che la maggior parte della variabilità osservata tra gli studi è attribuibile al caso e vi è omogeneità tra gli studi.

### 2.2.9.1. Stima degli effect size

Eravamo interessati ai change score tra tempi di misurazione diversi (pre-intervento e post-intervento). Questo sia perché abbiamo escluso gli studi che non contengono almeno una misurazione pre-intervento, sia perché i disegni pre-post consentono di controllare per differenze preesistenti e di usare ogni individuo come controllo di se stesso, cosa che aumenta la potenza dei test statistici. Tuttavia, non esiste una formula per calcolare i change score adatta per ogni tipo di disegno pre-post. Nel caso di studi che confrontano uno o più gruppi sperimentali con uno o più gruppi di controllo abbiamo usato l'indice  $d_{ppc2}$  proposto da Morris (2008), mentre per studi con uno o più gruppi sperimentali senza alcun gruppo di controllo abbiamo usato l'indice *Standardized Mean Change* (SMCC) proposto da Gibbons e colleghi (1993). Chiaramente l'indice  $d_{ppc2}$  è più informativo rispetto allo SMCC, perché quantifica il cambiamento apportato da un intervento rispetto ad un controllo, mentre il secondo quantifica il cambiamento apportato da un intervento senza che sia presente alcun gruppo di controllo. Per calcolare il primo indice è stata creata una funzione apposita su R, mentre il secondo è già incluso nel pacchetto *metafor* (Viechtbauer, 2010).

#### Stima dell'indice $d_{ppc2}$

Le formule comunemente usate per calcolare la SMD negli studi con disegno pre-post permettono di estrarre i change score solo in un gruppo. Mentre il nostro obiettivo era usare degli effect size che prendessero in considerazione il maggior quantitativo di informazione disponibile negli studi, ossia, un effect size che indagasse sia le differenze entro i gruppi (i.e., pre-intervento vs post-intervento), sia le differenze tra i gruppi (i.e., gruppo sperimentale vs gruppo di controllo). Morris (2008) ha proposto tre indici di questo tipo e ha raccomandato, in particolare, l'uso del secondo, chiamato  $d_{ppc2}$ . Esso quantifica l'effect size del trattamento come la differenza tra la media pre-post nel gruppo di sperimentale e la media pre-post nel gruppo di controllo, divisa dalla DS aggregata al pre-intervento.

La formula è la seguente:

$$d_{ppc2} = c_P \left[ \frac{(M_{post.T} - M_{pre.T}) - (M_{post.C} - M_{pre.C})}{SD_{pre.pooled}} \right] \quad (1)$$

dove T = gruppo di trattamento (o gruppo sperimentale), C = gruppo di controllo e

$$c_P = 1 - \frac{3}{4(n_T + n_C - 2) - 1} \quad (2)$$

La DS aggregata al pre-intervento è definita come:

$$SD_{pre.pooled} = \sqrt{\frac{(n_T - 1)SD_{pre.T}^2 + (n_C - 1)SD_{pre.C}^2}{n_T + n_C - 2}} \quad (3)$$

La varianza, invece, è definita come:

(4)

$$s^2 = \sqrt{2(1-r)\left(\frac{n_T + n_C}{n_T n_C}\right)}$$

dove  $r$  = correlazione tra misurazione pre-intervento e post-intervento. Poiché nessuno studio incluso nella meta-analisi ha riportato tale correlazione, abbiamo deciso di adottare tre valori arbitrari: .6, .7, .8. I risultati della meta-analisi sono poi stati studiati in una analisi della sensibilità usando un valore di  $r = .6$  che produce maggiore varianza (i.e., risultati più conservativi), di  $r = .7$  e di  $r = .8$  che fornisce minore varianza (i.e., risultati meno conservativi). Si veda il Materiale Supplementare per consultare le funzioni usate in *R* per il calcolo dell'indice  $d_{ppc2}$  (<https://osf.io/bd8v9/>).

#### Stima dell'indice SMCC

Negli studi senza gruppo di controllo è stato sufficiente usare la stima della SMCC calcolata con la funzione *escalc* contenuta nel pacchetto *metafor*. Tale indice quantifica l'effect size dell'intervento come la differenza tra la media pre-post nel gruppo di trattamento divisa per la DS delle differenze tra punteggi. Anche in questo caso è necessario fornire delle correlazioni tra misurazione al pre-intervento ed al post-intervento ed anche in questo caso sono stati adottati dei valori arbitrari di .6, .7 e .8. La formula del SMCC è la seguente:

(5)

$$SMCC = c(n-1) \frac{M_{post} - M_{pre}}{SD_D}$$

dove

(6)

$$c(n-1) = 1 - \frac{3}{4(n-1) - 1}$$

e

(7)

$$SD_D = \sqrt{(SD_{pre}^2 + SD_{post}^2 - 2rSD_{pre}SD_{post})}$$

$s^2$  definita come:

(8)

$$s^2 = \left(\frac{1}{n}\right) + \frac{SMCC^2}{2 * n}$$

In *R*, la funzione *escalc* richiede  $n$  (ni), la media al pre-intervento (*m1i*), la media al post-intervento (*m2i*), la DS al pre-intervento (*sd1i*), la SD al post-intervento (*sd2i*) e la correlazione tra misurazione al pre-intervento ed al post-intervento (*ri*). La  $s^2$  è stimata usando come argomento default *vtype = "LS"*. Si veda il Materiale Supplementare per consultare le funzioni usate per il calcolo del SMCC pre-post e del SMCC post-followup (<https://osf.io/bd8v9/>).

#### Combinare gruppi, strumenti e time-point multipli

Gli studi inclusi non erano tutti uguali. Invece di avere un gruppo sperimentale ed un gruppo di controllo, alcuni avevano più gruppi sperimentali e/o più gruppi di controllo (gruppi di intervento multipli). Altri hanno adottato più strumenti per misurare gli stessi outcome nei medesimi soggetti, invece che uno solo (strumenti di misura multipli). Altri ancora non avevano solo una misurazione pre-intervento e post-

intervento, ma anche una o più misurazioni follow-up (time-point multipli). Abbiamo deciso di non escludere questi gruppi, misurazioni e time-point addizionali, abbiamo, invece, estratto degli effect size usando tutte le informazioni disponibili. Per fare ciò abbiamo seguito le indicazioni di Borenstein e colleghi (2009, Capitoli 24 e 25).

### Gruppo composito

A volte gli studi inclusi avevano più di un gruppo sperimentale e più di un gruppo di controllo. Abbiamo combinato più gruppi tra di loro solo quando seguivano degli interventi che abbiamo considerato simili (e.g., un gruppo di intervento ICT e due gruppi di intervento senza ICT, in tal caso questi ultimi due gruppi vengono accorpati). Certe volte quelli che nell'articolo originale venivano chiamati gruppi sperimentali corrispondevano a quelli che per noi erano gruppi di controllo e viceversa, pertanto sono stati rinominati. Per prima cosa, abbiamo creato un  $n$ , una media ed una DS composite. Poi, abbiamo calcolato l'effect size (che sia  $d_{ppc2}$  o SMCC) usando tali parametri compositi.

Formula per calcolare un  $n$  composito:

(9)

$$n_T = n_{T_1} + n_{T_2}$$

dove  $T_1$  = gruppo di trattamento 1 e  $T_2$  = gruppo di trattamento 2.

Formula per media composita:

(10)

$$M_T = \frac{n_{T_1}M_{T_1} + n_{T_2}M_{T_2}}{n_{T_1} + n_{T_2}}$$

Formula per DS composita:

(11)

$$SD_T = \sqrt{\frac{(n_{T_1} - 1)SD_{T_1}^2 + (n_{T_2} - 1)SD_{T_2}^2 + \frac{n_{T_1}n_{T_2}}{n_{T_1} + n_{T_2}}(M_{T_1} - M_{T_2})^2}{n_{T_1} + n_{T_2} - 1}}$$

Si veda il Materiale Supplementare per consultare un esempio in R su come è stato calcolato un punteggio composito di più gruppi (<https://osf.io/bd8v9/>).

### Time point e strumenti di misura compositi

Abbiamo combinato più strumenti di misura (teoricamente simili) o più time point per gli stessi soggetti solo se avevano lo stesso  $n$ . Nel caso di time point multipli, prima abbiamo calcolato due effect size (che sia  $d_{ppc2}$  o SMCC): uno basato sul change score pre-post e uno basato sul change score post-followup. Dopodiché, abbiamo combinato questi due effect size con le seguenti formule:

Nel caso di  $d_{ppc2}$ :

(12)

$$composite\ d_{ppc2} = \frac{1}{m} \left( \sum_{i=1}^m d_{ppc2_i} \right)$$

dove  $m$  rappresenta il numero di time-points/misurazioni dentro uno studio.

Varianza composita:

(13)

$$composite V_{d_{ppcz}} = \left(\frac{1}{m}\right)^2 \left( \sum_{i=1}^m V_{d_{ppcz}} + \sum_{i \neq k} \left( r_{ik} \sqrt{V_{d_{ppcz}}} \sqrt{V_{d_{ppcz_k}}} \right) \right)$$

Nel caso di SMCC:

(14)

$$composite SMCC = \frac{1}{m} \left( \sum_{i=1}^m SMCC_i \right)$$

Varianza composita:

(15)

$$composite V_{SMCC} = \left(\frac{1}{m}\right)^2 \left( \sum_{i=1}^m V_{SMCC} + \sum_{i \neq k} \left( r_{ik} \sqrt{V_{SMCC}} \sqrt{V_{SMCC_k}} \right) \right)$$

Per calcolare la varianza composita, sono richieste le correlazioni tra time-point multipli o misurazioni multiple. Tuttavia, nessuno studio ha riportato tali correlazioni. Perciò, i risultati della meta-analisi sono stati valutati in un'analisi di sensibilità usando  $r_{post-followup/strumenti} = .6$  che produce maggiore varianza (i.e., risultati più conservativi), di  $r_{post-followup/strumenti} = .7$  e di  $r_{post-followup/strumenti} = .8$  che fornisce minore varianza (i.e., risultati meno conservativi).

La stessa procedura è stata applicata nel caso di uno o più strumenti che misurano lo stesso outcome.

Si veda il Materiale Supplementare (<https://osf.io/bd8v9/>) per un esempio in *R* su come è stato calcolato un punteggio composito time-point.

### 2.2.9.2. Analisi della sensibilità

Per valutare la robustezza dei risultati, abbiamo condotto due analisi della sensibilità. La prima è stata condotta con il metodo *leave-one-out* che permette di valutare quanto cambia l'effect size medio e la sua significatività quando si rimuovono iterativamente gli studi uno alla volta e ricalcolando i risultati. Questo permette di determinare quanto ciascuno studio contribuisce ai risultati complessivi della meta-analisi. Se un modello meta-analitico è robusto i suoi risultati rimangono pressoché gli stessi quando si rimuove uno studio alla volta, se invece un modello non è robusto, questo significa che il suo risultato dipende quasi esclusivamente da un singolo studio e che la sua rimozione comporta uno stravolgimento dell'effect size medio e della sua significatività; ciò potrebbe essere dovuto ad una differenza nel peso (i.e., nella grandezza campionaria) rispetto agli altri studi inclusi, ad un effetto outlier che devia marcatamente dagli effetti degli altri studi o ad una differenza nella metodologia o nella qualità dello studio. La seconda analisi della sensibilità è stata fatta usando tre valori arbitrari dei coefficienti  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$  (.6, .7, .8), dato che non sono stati riportati in nessuno degli studi inclusi.

### 2.2.9.3. Effetto dei potenziali moderatori

Il ruolo di alcuni potenziali moderatori è stato esaminato usando dei modelli di meta-regressione per effetti misti, in particolare, abbiamo preso in considerazione: il tipo di ICT usato, l'età media dei partecipanti,

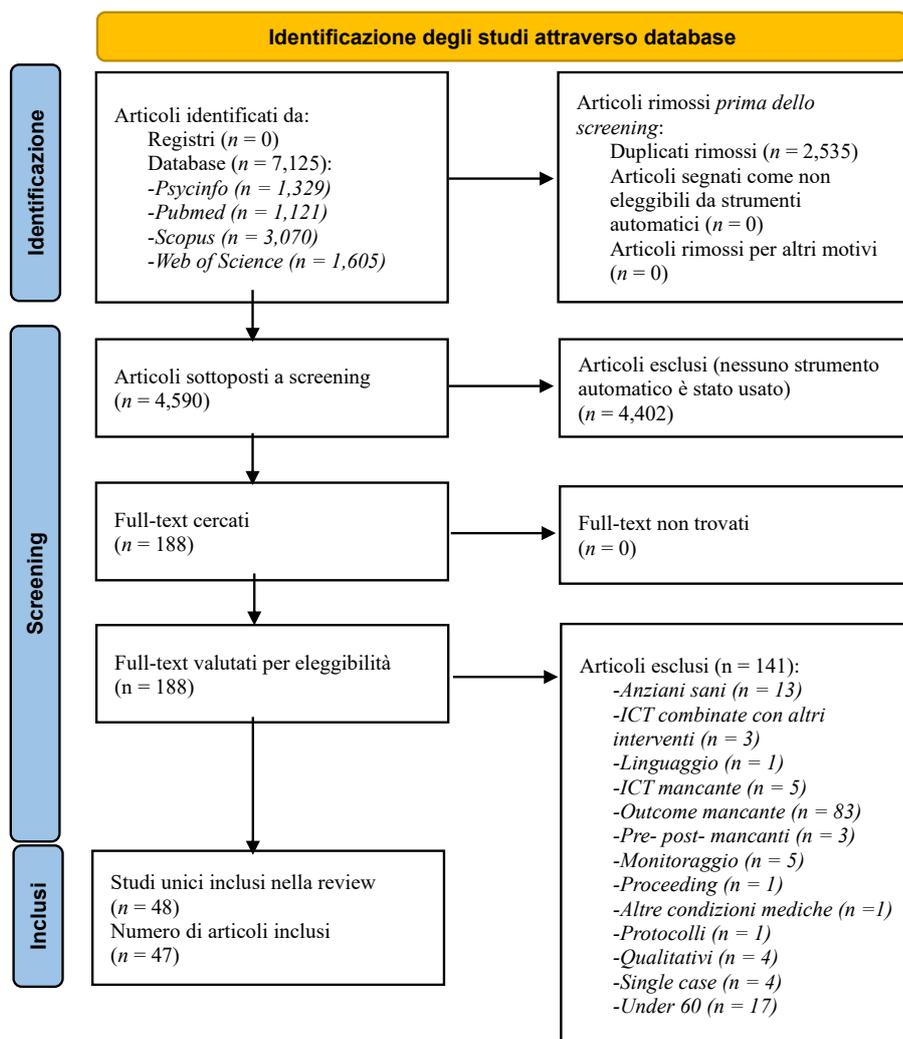
la loro situazione abitativa ed il setting sperimentale. Il moderatore è stato introdotto come effetto fisso ed è stato testato usando il  $\chi^2$  di Wald (Viechtbauer, 2010). Considerando il limitato numero di studi a disposizione e la loro distribuzione disomogenea tra i diversi livelli dei moderatori, abbiamo condotto delle analisi separate per ognuna di queste variabili. Abbiamo escluso i livelli del moderatore in cui è disponibile solo uno studio per evitare di ottenere risultati poco affidabili.

#### 2.2.9.4. Bias di pubblicazione

Il bias di pubblicazione è stato studiato usando un funnel plot ed il metodo *trim and fill* (Duval & Tweedie, 2000). Il funnel plot è uno strumento grafico usato per esaminare visivamente la presenza di bias di pubblicazione. Si tratta di un grafico a dispersione che mostra i risultati dei singoli studi inclusi nella meta-analisi dove l'asse orizzontale riporta l'effect size, mentre quello verticale l'errore standard corrispondente (una misura della precisione dello studio). Gli studi più piccoli e meno precisi si collocano nella parte bassa dell'imbuto (*funnel*), mentre quelli più grandi e precisi nella parte superiore. Se non vi è bias di pubblicazione, i punti del funnel plot dovrebbero distribuirsi in modo simmetrico intorno alla linea verticale che rappresenta l'effect size medio, creando una forma simile ad un imbuto. Se vi è bias di pubblicazione, invece, gli studi si dovrebbero distribuire in modo asimmetrico e questo è indice di studi mancanti. Lo scopo del metodo *trim and fill* è stimare potenziali studi mancanti a causa del bias di pubblicazione nel funnel plot. L'assunzione fondamentale è che gli studi con gli effetti più estremi, che siano a destra o a sinistra del grafico (i.e., effetto positivo o negativo), non vengono pubblicati e che la direzione degli studi mancanti dipende dalle aspettative nel campo di ricerca. L'idea del metodo è prima di rimuovere (*trim*) gli studi che causano l'asimmetria nel funnel plot in modo che l'effect size medio stimato dagli studi rimanenti possa essere considerato influenzato dal bias di pubblicazione solo in minima parte, dopodiché si inseriscono (*fill*) nel funnel plot degli studi mancanti imputati sulla base dell'effect size corretto.

### 2.3. RISULTATI

La ricerca sistematica ha prodotto 7,125 risultati, che sono scesi a 4,590 dopo la rimozione dei duplicati. 4,402 articoli sono stati esclusi sulla base della lettura dei titoli e degli abstract. Sono stati consultati i full-text di 188 articoli e solo 47 sono risultati eleggibili. Uno di questi (Sautter, Ord, Azher, Chidester, & Aravich, 2021) presenta due studi, per cui nella presente revisione sono stati inclusi un totale di 48 studi unici con campioni indipendenti. L'affidabilità inter-rater tra revisori, calcolata tramite il K di Cohen, risulta essere .71 [.59; .83] ed indica accordo sostanziale. Il diagramma PRIMSA 2020 degli studi inclusi è presentato nella Figura 1.



**Figura 1.** Diagramma PRISMA 2020 sulle diverse fasi della ricerca sistematica.

### 2.3.1. Caratteristiche degli studi

Le caratteristiche e i risultati dei 48 studi sono riportati nelle Tabelle 1 e 2, rispettivamente. La dimensione campionaria variava da un minimo di 2 ad un massimo di 143 (media = 31), per un totale di 1,488 partecipanti. I partecipanti avevano una forma di demenza in 21 studi, una forma di MCI in 24 studi e condizioni miste in 3 studi. Risultavano esserci 26 RCT (di cui 2 RCT Cross-over) e 22 NRSI (di cui 4 case study). 25 sono stati definiti dagli autori studi pilota. 25 risultavano essere non in cieco, 21 in singolo cieco (valutatore) e due in doppio cieco (valutatore e analista). Solo 20 studi avevano almeno un gruppo di controllo. 13 studi avevano due gruppi sperimentali.

I partecipanti vivevano principalmente a casa (29 studi) o nelle strutture residenziali (13 studi); in due studi, la situazione abitativa dei partecipanti era mista, mentre in quattro casi tale informazione non era riportata. Gli interventi sono stati condotti principalmente a casa (14 studi), nelle case di riposo (12 studi), negli ospedali (5 studi), nelle cliniche per la memoria -memory clinic- (5 studi) e nei centri diurni (4 studi); in 6 studi il setting sperimentale era misto, mentre in due casi tale informazione non è stata riportata.

In 35 studi gli interventi erano individuali, in 8 erano di gruppo e in 5 erano misti. I device usati erano computer (15), computer touch-screen (6), tablet (6), VR (9), smartphone (1) e device multipli (11). 32 interventi richiedevano un numero fisso di sessioni, 9, invece, offrivano accesso libero al device, mentre 6

proponevano una modalità mista (i.e., un numero minimo di sessioni più utilizzo libero); in un caso questa informazione mancava. 42 interventi richiedevano la presenza costante di un professionista sanitario (e.g., psicologo, infermiere, fisioterapista) o di un caregiver informale (in 10 casi, anche per il gruppo di controllo è richiesta la presenza costante di un professionista/caregiver), mentre in 5 studi i partecipanti usavano il device da soli; in un caso questa informazione mancava.

In 37 studi, l'outcome è stato riportato direttamente dal partecipante (*self-report*), in quattro è stato riportato da un osservatore (*hetero-evaluation*), in 6 casi in modalità mista; in un caso questa informazione mancava. La QoL è stata misurata in 27 studi, l'umore in 24, l'ansia in 8, il benessere psicologico in 5, lo stress in 2, l'interazione sociale in 2, l'autoefficacia in due, l'autostima in 2, il senso di solitudine in 1, il coinvolgimento in 0. L'outcome secondario è stato misurato in 10 studi. Quasi tutti gli studi non hanno mostrato nessun miglioramento significativo nell'outcome di interesse.

**Tabella 1.** Caratteristiche degli studi.

STUDIO	DESIGN	SITUAZIONE ABITATIVA	SETTING SPERIMENTALE	TIPO DI INTERVENTO	DEVICE	GRUPPI	SESSIONI	P/C PRESENZA
Astell et al. (2018)	Quasi-esperimento (single-blind)	Casa e struttura residenziale	Struttura residenziale e centro diurno	Stimolazione cognitiva di gruppo	Computer touch-screen (piattaforma CIRCA)	GS1 stimolazione cognitiva computerizzata; GS2 stimolazione cognitiva computerizzata-versione online	Due sessioni/settimana da 60min per 4 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista e caregiver sempre presenti
Bahar-Fuchs et al. (2017)	Randomized Controlled Trial (double-blind)	Casa	Casa	Training cognitivo individuale	Computer (piattaforma CogniFit)	GS1* training cognitivo computerizzato su misura; GS2* training cognitivo computerizzato non su misura	Sei sessioni/settimana da 20-30min per 8-12 settimane. Misure al pre-intervento, al post-intervento e follow-up a 3 mesi.	Professionista presenta solo durante la prima sessione
Bernini et al. (2019)	Randomized Controlled Pilot (unblinded)	Casa	Ospedale	Training cognitivo individuale	Computer (CoRe System)	GS training cognitivo computerizzato + riabilitazione fisica; GC riabilitazione fisica	Tre sessioni/settimana da 45min per 4 settimane. Misure al pre-intervento, al post-intervento e follow-up a 6 mesi.	Professionista sempre presente
Boatman et al. (2020)	Quasi-esperimento (unblinded)	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Intervento di tecnologia assistive individuale	Tablet (software di visual mapping)	GS intervento assistive con tablet	Uso libero per 12 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista presente una volta alla settimana. Caregiver sempre presente
Cavallo et al. (2016)	Randomized Controlled Trial (single-blind)	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Training cognitivo individuale o intervento cognitivo generico	Computer (Brainer1)	GS1* training cognitivo computerizzato; GS2* intervento cognitivo generico computerizzato	Tre sessioni/settimana da 30min per 12 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
Chandler et al. (2017)	Quasi-esperimento pilota (unblinded)	Casa	Ospedale e casa	Training cognitivo individuale	Computer (BrainFitness)	GS1 training cognitivo computerizzato; GC care as usual **	10 ore totali + uso autonomo. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista presente una volta alla settimana. Caregiver sempre presente
Chudoba et al. (2020)	Case study	Casa	Casa	Intervento compensatorio individuale	Tablet (Digital Memory Notebook)	GS intervento compensatorio con tablet	5-6 sessioni da 120min per 4 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Caregiver sempre presente
Coelho et al. (2020)	Quasi-esperimento pilota (unblinded)	Struttura residenziale	Struttura residenziale e università	Terapia della reminiscenza individuale	VR (visore Oculus Rift)	GS terapia della reminiscenza con VR	Due sessioni/settimana per 2 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista e caregiver sempre presenti
Davison et al. (2016)	Randomized Cross-over Pilot (single-blind)	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Intervento per sintomi neuropsichiatrici individuale	Computer touch-screen (piattaforma MemoryBox)	Condizione sperimentale: intervento per trattare agitazione e umore con computer touch-screen; condizione di controllo: discussioni uno ad uno su giornali	Una sessione/settimana da 30min per 8 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista presenta solo durante la prima sessione
D'Cunha et al. (2020)	Randomized Cross-over Pilot (single-blind)	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Intervento di exergaming di gruppo	VR (video pre-registrato con GoPro Hero 7 proiettato su uno schermo) + pedaliera (Body Charger GB3030 UBE)	Condizione sperimentale: exergame con VR e pedaliera; condizione di controllo: esercizio fisico standard	Non specificato (sessioni da 25min). Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
Djabelkhir et al. (2017)	Randomized Controlled Pilot (single-blind)	Casa	Memory clinic	Stimolazione cognitiva di gruppo o intervento di engagement	Tablet + Computer touch-screen connesso con una TV (piattaforma Kodro)	GS1 stimolazione cognitiva con tablet e computer touch-screen; GS2 intervento di engagement con computer touch-screen	Una sessione/settimana da 90min per 12 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
Djabelkhir et al. (2018)	Quasi-esperimento (single-blind)	Casa	Memory clinic	Training cognitivo di gruppo	Tablet + Computer touch-screen connesso con una TV (piattaforma Kodro)	Training cognitivo computerizzato: GS1 MCI con WMH; GS2 MCI senza WMH	Due sessioni/settimana da 90min per 12 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente

<b>Dodge et al. (2015)</b>	Randomized Controlled Trial (single-blind)	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Intervento conversazionale individuale	Computer (videochat ad hoc)	GS intervento di interazione sociale con computer; GC chiamate telefoniche standard	Cinque sessioni/Settimana da 30min per 6 settimane. Misure al pre-intervento, al post-intervento e follow-up a 12 mesi.	Professionista sempre presente
<b>Finn &amp; McDonald (2011)</b>	Randomized Controlled Pilot (single-blind)	Casa	Casa	Training cognitivo individuale	Computer (Lumosity)	GS training cognitivo computerizzato; GC lista d'attesa	Uso libero per 11 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista e caregiver non presenti
<b>Finn &amp; McDonald (2014)</b>	Case study	Casa	Memory clinic	Training cognitivo individuale	Computer (Lumosity e Cambridge Brain Sciences)	GS training cognitivo computerizzato	6-8 sessioni/settimana da 30min per 8 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Ford et al. (2019)</b>	Quasi-esperimento pilota (unblinded)	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Intervento di engagement individuale	Tablet (15 app di intrattenimento) + mp3 (musica personalizzata)	GS intervento di engagement con tablet e mp3	Uso libero per 16 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Gagnon &amp; Belleville (2012)</b>	Randomized Controlled Trial (double-blind)	Casa	Memory clinic	Training cognitivo individuale	Computer	GS1 training cognitivo computerizzato versione 1; EG2 training cognitivo computerizzato versione 2	Tre sessioni/settimana da 60min per 2 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Gigler et al. (2013)</b>	Quasi-esperimento (unblinded)	Casa	Casa	Training cognitivo individuale	Computer (CogniFit)	GS training cognitivo computerizzato	Uso libero per 8-10 settimane. Totale di 17 ore di utilizzo (media di 2 sessioni/settimana). Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista e caregiver non presenti
<b>González-Palau et al. (2014)</b>	Quasi-esperimento (single-blind)	Casa	Centro diurno	Training cognitivo individuale e intervento di exergaming	Computer (Gradiator) + VR (schermo connesso con Wii Balance Board console con piattaforma FitFor All)	GS training cognitivo computerizzato + exergame con VR	Training cognitive: tre sessioni/Settimana da 40min per 12 settimane; training fisico: Tre sessioni/settimana da 60min per 12 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Gooding et al. (2016)</b>	Randomized Controlled Trial (unblinded)	Struttura residenziale	Memory clinic e ospedale	Training cognitivo individuale e di gruppo o attività di intrattenimento	Computer (BrainFitness)	GS1* training cognitivo computerizzato; GS2* giochi al computer **	Due sessioni/settimana da 60min per 16 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Hagovská et al. (2017)</b>	Randomized Controlled Trial (single-blind)	Casa	Ospedale	Training cognitivo individuale	Computer (CogniPlus)	GS training cognitivo computerizzato individuale; CGCG training cognitivo standard di gruppo	Due sessioni/settimana da 30min per 10 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Han et al. (2020)</b>	Randomized Controlled Pilot (unblinded)	Casa	Ospedale	Musico terapia di gruppo	Computer (software ad hoc che genera stimoli musicali visuo-motori a tempo) + semplici strumenti musicali elettronici	GS musicoterapia con computer e strumenti musicali elettronici; GC <i>controllo passivo</i>	Due sessioni/settimana da 60min per 10 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Hattink et al. (2016)</b>	Quasi-esperimento pilota (unblinded)	Casa	Casa	Intervento di tecnologia assistiva individuale	Computer touch-screen (Elderly Day Navigator) + GPS + sensori integrati con Rosetta System	GS intervento assistivo con Rosetta system; GC care as usual	Uso libero da un minimo di 2 ad un massimo di 32 settimane (uso medio 16 settimane). Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Caregiver sempre presente
<b>Hsieh et al. (2018)</b>	Quasi-esperimento (unblinded)	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Intervento di exergaming di gruppo	VR (schermo connesso con Microsoft Kinect)	GS exergame con VR; GC attività fisica standard	Due sessioni/settimana da 60min per 24 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Infarinato et al. (2020)</b>	Quasi-esperimento (unblinded)	Casa	Casa	Intervento di tecnologia assistiva individuale	Computer touch-screen (piattaforma eWall) + sensori	GS intervento assistivo con computer touch-screen e sensori	Uso libero per 4 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Caregiver sempre presente
<b>Kim, Han et al. (2020)</b>	Randomized Controlled Pilot (single-blind)	NA	Ospedale	Riabilitazione cognitiva individuale	Computer (RehaCom)	GS riabilitazione con computer	Tre sessioni/settimana da 30min per 8 settimane. Misure al pre-intervento, al post-intervento e follow-up a 3 mesi.	Professionista sempre presente
<b>Kim, Park et al. (2020)</b>	Quasi-esperimento (unblinded)	NA	NA	Training cognitivo individuale	Computer (Comcog system)	GS training cognitivo computerizzato	Tre sessioni/settimana da 30min per 6 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	NA
<b>Lai et al. (2020)</b>	Quasi-esperimento (single-blind)	Casa	Casa	Intervento di telemedicina individuale	Smartphone (videochiamate con Zoom, FaceTime, WhatsApp)	GS intervento di telemedicina con chiamate vocali e videochiamate; GC intervento di telemedicina con chiamate vocali	Una sessione/settimana da 30min per 4 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Caregiver sempre presente
<b>Laird et al. (2018)</b>	Quasi-esperimento (single-blind)	Casa	Casa	Terapia della reminiscenza individuale	Tablet (InspireD)	GS terapia della reminiscenza con tablet	Tre sessioni iniziali con un professionista e tre sessioni/settimana di uso autonomo per 12 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista presente solo durante la prima sessione. Caregiver sempre presente
<b>Lazar et al. (2016)</b>	Case studies	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Intervento di engagement individuale	Computer (iN2L)	GS intervento di engagement con computer touch-screen	Una sessione/settimana da 60min per 24 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Lee et al. (2013)</b>	Randomized Controlled Pilot (single-blind)	Casa	Ospedale e centro diurno	Training cognitivo individuale	Computer touch-screen (training software ad hoc)	GS1 training cognitivo con computer touch-screen; GC lista d'attesa **	Due sessioni/settimana da 30min per 6 settimane. Misure al pre-intervento, al post-intervento e follow-up a 3 mesi.	Professionista sempre presente

<b>Manenti et al. (2020)</b>	Randomized Controlled Trial (single-blind)	Casa	Ospedale	Riabilitazione cognitiva individuale	VR (schermo o visore Khyemia connesso con sensori Khyemia e step)	GS1 riabilitazione con VR; GS2 riabilitazione con VR; GC treatment as usual #	Tre sessioni/settimana da 60min per 4 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Masoumzadeh &amp; Moussavi (2020)</b>	Quasi-esperimento pilota (unblinded)	NA	NA	Training cognitivo individuale	VR (visore Oculus Rift o Laptop monitor) + volante e pedali (Wingman formula force GP)	GS training cognitivo con simulatore di guida in VR	Una sessione/giorno da 30min per 10 giorni. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>McCarron et al. (2019)</b>	Randomized Controlled Pilot (unblinded)	NA	Casa	Intervento di engagement individuale	Smartphone (Social Support Aid) + smartwatch di monitoraggio	GS intervento di engagement con smartphone e smartwatch; GC NA	Uso libero per 24 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Caregiver sempre presente
<b>Moon &amp; Park (2020)</b>	Randomized Controlled Pilot (single-blind)	Casa	Centro diurno	Terapia della reminiscenza individuale	Tablet (app di reminiscenza ad hoc)	GS terapia della reminiscenza con tablet; GC terapia della reminiscenza standard	Due sessioni/settimana da 30min per 4 settimane. Misure al pre-intervento, al post-intervento e follow-up ad 1 mese.	Professionista sempre presente
<b>Optale et al. (2010)</b>	Randomized Controlled Pilot (single-blind)	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Training cognitivo individuale	VR (casco connesso ad un computer con piattaforma Virtools + joystick)	GS training cognitivo con VR; GC musicoterapia	Traning iniziale: tre sessioni/settimana da 30min per 12 settimane; training avanzato: due sessioni/settimana da 30min per 12 settimane. Misure al pre-intervento, alla fine del training iniziale ed alla fine del training avanzato.	Professionista sempre presente
<b>Padala et al. (2017)</b>	Randomized Controlled Pilot (unblinded)	Casa	Casa	Intervento di exergaming individuale	VR (schermo connesso con Wii Balance Board console)	GS exergame con VR; GC esercizio fisico standard	Cinque sessioni/Settimana da 30min per 8 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Caregiver sempre presente
<b>Park &amp; Park (2018)</b>	Randomized Controlled Trial (single-blind)	Casa	Centro diurno	Training cognitivo individuale o intervento di exergaming	Computer (CoTrans) o VR (schermo connesso con Nintendo Wii console)	GS1 training cognitivo computerizzato; GS2 exergame con VR	Tre sessioni/settimana da 30min per 10 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Petersen et al. (2020)</b>	Quasi-esperimento pilota (single-blind)	Casa	Casa e centro diurno	Intervento di exergaming di gruppo o individuale (solo per alcuni)	VR (schermo connesso con Microsoft Kinect)	GS exergame con VR #	In GS1, una fase con due sessioni/settimana da 90min per 15 settimane (in GS2, questa fase continua per altre 12 settimane.) ed un'altra fase con una sessione/settimana da 90min per 12 settimane + esercizi a casa. Misure al pre-intervento, al post-intervento e follow-up a 3 mesi.	Professionista sempre presente per GS1 e quasi sempre per GS2
<b>Ptomey et al. (2019)</b>	Quasi-esperimento pilota (unblinded)	Casa	Casa	Intervento di exergaming di gruppo	Tablet (videocamata con Zoom, FaceTime) + smartwatch di monitoraggio	GS exergame con tablet e smartwatch	Tre sessioni/settimana da 30min per 12 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista e caregiver sempre presente
<b>Rouse et al. (2019)</b>	Randomized Controlled Pilot (unblinded)	Casa	Centro diurno	Training cognitivo di gruppo	Computer (Posit Science)	GS training cognitivo computerizzato	1-3 sessioni/settimana per 3-7 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>(1<sup>st</sup> study) Sautter et al. (2021)</b>	Randomized Controlled Pilot (unblinded)	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Intervento di engagement individuale o di gruppo	Computer touch-screen (iN2L)	GS1* intervento di engagement individuale con computer touch-screen + uso autonomo; GS2* intervento di gruppo standard con computer touch-screen	GS2 fa sessioni di gruppo settimanali. GS1 fa cinque sessioni/settimana individuali da 60min per 12 settimane + uso autonomo. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente in GC, mentre i partecipanti nel GS hanno anche uso autonomo
<b>(2<sup>nd</sup> study) Sautter et al. (2021)</b>	Randomized Controlled Pilot (unblinded)	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Intervento di engagement individuale o di gruppo	Computer touch-screen (iN2L)	GS1* intervento di engagement individuale con computer touch-screen + uso autonomo; GS2* intervento di gruppo standard con computer touch-screen	GS2 fa sessioni di gruppo settimanali. GS1 fa cinque sessioni/settimana individuali da 60min per 12 settimane + uso autonomo. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente in GC, mentre i partecipanti nel GS hanno anche uso autonomo
<b>Savulich et al. (2017)</b>	Randomized Controlled Trial (unblinded)	Casa	Memory clinic	Training cognitivo di gruppo	Tablet (Game Show)	GS training cognitivo con tablet; GC treatment as usual	Due sessioni/settimana da 60min per 4 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Swinnen et al. (2021)</b>	Randomized Controlled Pilot (single-blind)	Struttura residenziale	Struttura residenziale	Intervento di exergaming individuale	VR (schermo connesso ad uno step con Dividat Senso)	GS exergame con VR; GC controllo attivo	Tre sessioni/settimana da 15min per 8 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Professionista sempre presente
<b>Thorpe et al. (2019)</b>	Case studies	Casa	Casa	Intervento di riabilitazione individuale	Smartphone (Google Calendar + app personalizzata) + smartwatch di monitoraggio	GS riabilitazione cognitiva con smartphone e smartwatch	Uso libero per 8 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Caregiver sempre presente
<b>Tyack et al. (2017)</b>	Quasi-esperimento pilota (unblinded)	Casa	Casa	Intervento basato sull'arte individuale	Computer touch-screen (app ad hoc)	GS intervento basato sull'arte con computer touch-screen	Uso libero per almeno 5 sessioni per 2 settimane. Misure al pre-intervento ed al post-intervento.	Caregiver sempre presente
<b>Yu et al. (2019)</b>	Randomized Controlled Pilot (single-blind)	Casa	Casa	Terapia della reminiscenza individuale o di gruppo	Tablet (Memory Matters)	GS1 terapia della reminiscenza individuale con tablet; GS2 terapia della	Due sessioni/settimana da 30min per 6 settimane + 6 settimane di uso autonomo. Misure al	Professionista sempre durante le prime sei settimane, poi uso autonomo

						reminiscenza di gruppo con tablet; GC lista d'attesa	pre-intervento, alla fine delle prime 6 settimane ed alla fine delle ultime 6 settimane.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

GS = Gruppo Sperimentale; GC = Gruppo di Controllo; NA = not available;

\* gruppi GS1 e GS2 originariamente chiamati GS e GC;

\*\* lo studio originale ha un altro gruppo;

# lo studio originale ha un'altra fase;

le informazioni mancanti richieste direttamente agli autori originali dello studio sono scritte in corsivo.

**Tabella 2.** Risultati degli studi.

STUDIO	GRUPPI	N	OUTCOME PRIMARIO	RISPONDENTE	RISULTATI PRIMARI	OUTCOME SECONDARIO	RISULTATI SECONDARI
Astell et al. (2018)	GS1 (58); GS2 (85)	143 con demenza (Alzheimer)	QoL (QoL-AD, Euro QoL-5D)	Self-report	QoL-AD migliora in GS1 e GS2. Nessun cambiamento in Euro QoL-5D		
Bahar-Fuchs et al. (2017)	GS1* (16); GS2* (18)	34 over-65 con MCI (9 MCI & 25 MCI + NPS)	Depressione (GDS, Self-report); ansia (GA, Hetero-evaluation); apatia (AES, Hetero-evaluation). Umore composto (i.e., sono stati uniti i punteggi di tre questionari)	Modalità mista	Nessun cambiamento (ITT)		
Bernini et al. (2019)	GS (17); GC (18)	35 over-60 con MCI (Parkinson idiopatico con compromissione esecutiva)	Depressione (BDI); QoL (PDQ-8)	Self-report	Nessun cambiamento		
Boatman et al. (2020)	GS (7)	7 over-60 con MCI o demenza (diversi tipi)	Ansia (GAD-7); QoL (QLQ-8)	Self-report	QLQ-8 migliora. Nessun cambiamento in GAD-7		
Cavallo et al. (2016)	GS1* (40); GS2* (40)	80 over-60 con demenza (Alzheimer)	Depressione, ansia (HADS)	Self-report	Nessun cambiamento		
Chandler et al. (2017)	GS1 (27); GC (19)**	46 over-60 con MCI (amnestico)	Autoefficacia (CDESES)	Self-report	Nessun cambiamento		
Chudoba et al. (2019)	GS (2)	2 over-65 con MCI (TBI)	QoL (QoL-AD); benessere (SWLS); autoefficacia (CSES)	Self-report	CSES migliora. Nessun cambiamento in QoL-AD e SWLS		
Coelho et al. (2020)	GS (9)	9 over-65 con demenza (diversi tipi)	QoL (EUROHIS-QOL-8)	Self-report	Nessun cambiamento	Sintomi neuropsichiatrici (NPI, Informant-rated)	Nessun cambiamento
Davison et al. (2016)	Cross-over: condizione sperimentale; condizione di controllo:	11 over-60 con demenza (diversi tipi)	Depressione (CSDD); ansia (RAID)	Hetero-evaluation	CSDD e RAID migliora nella condizione sperimentale ma non in quella di controllo	Agitazione (CMAI, Informant-rated)	Nessun cambiamento
D' Cunha et al. (2020)	Cross-over: condizione sperimentale; condizione di controllo:	10 over-65 con demenza (diversi tipi)	Depressione (scala ad hoc)	Modalità mista	Nessun cambiamento		
Djabelkhir et al. (2017)	GS1 (9); GS2 (10)	19 over-60 con MCI	Depressione e ansia (GADS); autostima (RSES); QoL (EQVPA)	Self-report	RSES migliora solo in GS1, ma non differisce da RSES in GS2. Nessun cambiamento in GADS e EQVPA		
Djabelkhir et al. (2018)	GS1 (22); GS2 (29)	51 over-60 con MCI (con o senza iperintensità della materia bianca)	Depressione e ansia (GADS); autostima (RSES); QoL (EQVPA)	Self-report	Nessun cambiamento		
Dodge et al. (2015)	GS (17); GC (17)	34 over-65 con MCI (amnestico e non-amnestico)	Solitudine (scala a 3 item di Hughes et al.)	Self-report	Nessun cambiamento (in questo caso il test inferenziale include anziani sani)		
Finn & McDonald (2011)	GS (8); GC (8)	16 over-60 con MCI (amnestico)	Depressione, ansia, stress (DASS)	Self-report	Nessun cambiamento		
Finn & McDonald (2014)	GS (2)	2 over-60 con MCI (amnestico)	Depressione, ansia, stress (DASS)	Self-report	DASS migliora		
Ford et al. (2019)	GS (26)	26 con demenza	QoL (QUALID)	Hetero-evaluation	QUALID migliora	Agitazione (PAS, Informant-rated)	Nessun cambiamento
Gagnon & Belleville (2012)	GS1 (12); GS2 (12)	24 con MCI (deficit esecutivi con o senza compromissione della memoria)	Benessere (di Bravo et al. 1996)	Self-report	Nessun cambiamento		
Gigler et al. (2013)	GS (2)	2 over-60 con MCI (amnestico)	QoL (QoL-AD)	Self-report	Nessun cambiamento (in questo caso il test inferenziale include persone che non hanno completato l'intervento)		
González-Palau et al. (2014)	GS (11)	11 over-60 con MCI (amnestico)	Depressione (GDS)	Self-report	GDS migliora		
Gooding et al. (2016)	GS1* (31); GS2* (20)**	51 con MCI	Depressione (BDI-II)	Self-report	Nessun cambiamento		
Hagovská et al. (2017)	GS (30); GC (30)	60 over-65 con MCI	QoL (Spitzer et al.)	Self-report	QoL migliora solo in GS (ITT)		
Han et al. (2020)	GS (12); GC (12)	24 over-60 con MCI (amnestico and non-amnestico)	QoL (QoL-AD); depressione (BDI)	Self-report	Nessun cambiamento		
Hattink et al. (2016)	GS (11); GC (13)	24 con MCI o demenza (diversi tipi)	QoL (QoL-AD)	Self-report	Nessun cambiamento		
Hsieh et al. (2018)	GS (31); GC (29)	60 over-65 con MCI	Depressione (GDS)	Self-report	Nessun cambiamento (ITT)		
Infarinato et al. (2020)	GS (15)	15 over-65 con MCI (amnestico and non-amnestico)	QoL (SF-36)	Self-report	Nessun cambiamento		
Kim, Han et al. (2020)	GS (16)	16 con MCI (amnestico)	Depressione (CES-D); QoL (EQ-5D-5L)	Self-report	Nessun cambiamento		
Kim, Park et al. (2020)	GS (15)	15 con MCI	Depressione (BDI)	Self-report	Nessun cambiamento		
Lai et al. (2020)	GS (30); GC (30)	60 over-60 con demenza (diversi tipi)	QoL (QoL-AD)	Self-report	QoL-AD migliora in GS e peggiora in GC	Sintomi psicologici e comportamentali (RMBPC, Informant-rated)	Nessun cambiamento
Laird et al. (2018)	GS (30)	30 over-60 con demenza	Benessere (WHO-5); interazione sociale (QCPR, mutuality questionnaire)	Self-report	WHO-5, mutuality e QCPR migliorano (ITT)		
Lazar et al. (2016)	GS (4)	4 over-65 con demenza	QoL (QoL-AD); depressione (CSDD)	Modalità mista	Nessun test inferenziale condotto		

Lee et al. (2013)	GS1 (6); GC (7)**	13 over-60 con demenza (Alzheimer)	Depressione (GDS)	Hetero-evaluation	Nessun cambiamento		
Manenti et al. (2020)	GS1 (18); GS2 (14); GC (17)	49 over-65 con MCI (amnestico and non-amnestico)	QoL (QoL-AD)	Self-report	Nessun cambiamento		
Masoumzadeh & Moussavi (2020)	GS (8)	8 con MCI o demenza (Alzheimer)	Depressione (MADRS)	Self-report	Nessun cambiamento (in questo caso il test inferenziale include anziani sani)		
McCarron et al. (2019)	GS (20); GC (28) NA	48 con MCI o demenza o lamentele sulla memoria	QoL (DQoL, PES-AD)	Modalità mista	Nessun cambiamento (ITT)		
Moon & Park (2020)	GS (22); GC (19)	41 over-65 con demenza (diversi tipi)	Depressione (CSDD)	Hetero-evaluation	CSDD migliora solo in GS sia in fase post-intervento che follow-up	Sintomi neuropsichiatrici (NPI. Informant-rated)	NPI migliora in GS e GC sia in fase post-intervento che follow-up, ma non cambia tra gruppi.
Optale et al. (2010)	GS (15); GC (16)	31 over-65 con MCI (amnestico)	Depressione (GDS)	Self-report	GDS migliora in GS dopo il training iniziale, ma non dopo il training avanzato. GDS peggiora in GC dopo il training iniziale, ma non dopo il training avanzato		
Padala et al. (2017)	GS (15); GC (15)	30 over-60 con demenza (Alzheimer)	QoL (QoL-AD)	Self-report	QoL-AD migliora in GS e GC, ma non cambia tra i gruppi (ITT)		
Park & Park (2018)	GS1 (39); GS2 (39)	78 over-60 con MCI (amnestico)	QoL (SF-36)	Self-report	Nessun cambiamento		
Petersen et al. (2020)	EG (23)	23 con demenza (diversi tipi)	QoL (EQOL5)	Self-report	EQOL5 migliora in GS2 solo in fase post-intervento, ma non cambia tra i gruppi; Nessun cambiamento al follow-up	Sintomi neuropsichiatrici (NPI-Q. Participant-rated)	Nessun cambiamento
Ptomey et al. (2019)	GS (7)	7 over-60 con demenza (Alzheimer)	QoL (QoL-AD)	Self-report	Nessun cambiamento		
Rouse et al. (2019)	GS (8)	8 over-65 con demenza (diversi tipi)	QoL (QoL-AD)	Self-report	Nessun cambiamento	Sintomi neuropsichiatrici (NPI. Participant-rated)	NPI migliora
(1 <sup>st</sup> study) Sautter et al. (2021)	GS1* (4); GS2* (6)	10 over-65 con demenza avanzata	Depressione (GDS); benessere (ABS)	Self-report	ABS migliora solo in GS1. Nessun cambiamento in GDS		
(2 <sup>nd</sup> study) Sautter et al. (2021)	GS1* (8); GS2* (10)	18 over-65 con demenza moderata	Depressione (GDS); benessere (ABS)	Self-report	ABS migliora in GS1 e peggiora in GS2. GDS migliora in GS1 e peggiora in GS2		
Savulich et al. (2017)	GS (21); GC (21)	42 con MCI	Depressione (GDS, HADS), ansia (HADS)	NA	NA	Apatia (AES)	AES peggiora solo in GC
Swinnen et al. (2021)	GS (23); GC (22)	45 over-65 con demenza (diversi tipi)	QoL (DQoL); depressione (CSDD)	Modalità mista	CSDD migliora solo in GS. Nessun cambiamento in DQoL	Sintomi neuropsichiatrici (NPI. Informant-rated)	Nessun cambiamento
Thorpe et al. (2019)	GS (6)	6 over-65 con demenza	QoL (QoL-AD)	Self-report	Nessun test inferenziale condotto		
Tyack et al. (2017)	GS (12)	12 over-60 con demenza (Alzheimer)	QoL (QoL-AD); benessere (VAS)	Self-report	Nessun cambiamento		
Yu et al. (2019)	GS1 (32); GS2 (32); GC (16)	80 over-60 con demenza	QoL (Cantril QoL ladder); umore (AMS); interazione sociale (PES-AD)	Modalità mista	PES-AD migliora in GS1 solo al primo post-intervento e differisce da GS2 e GC; nessun cambiamento al secondo post-intervento. Nessun cambiamento in QoL ladder e AMS (ITT)	Sintomi neuropsichiatrici (NPI-Q. Informant-rated)	Nessun cambiamento (ITT)

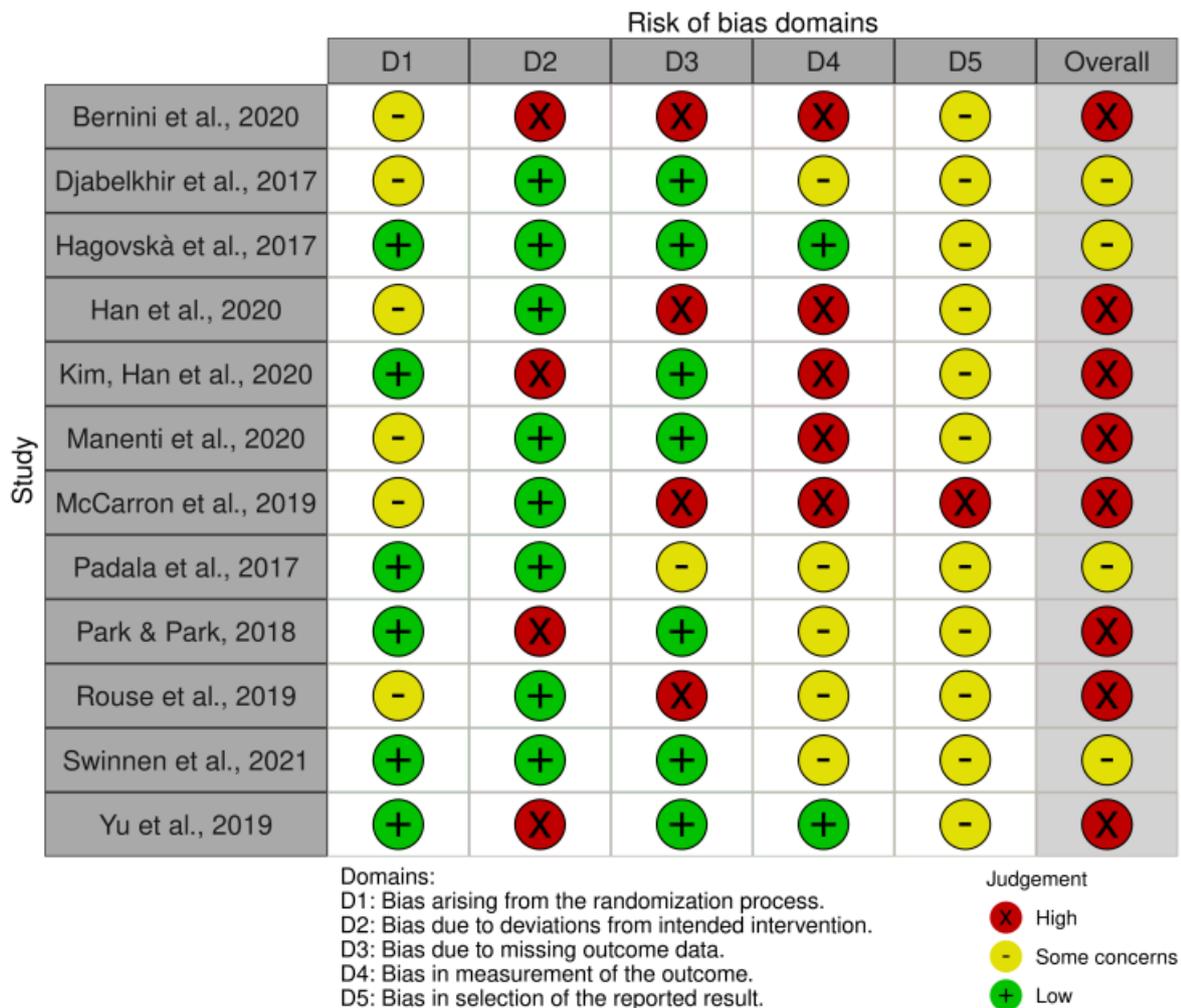
GS = Gruppo Sperimentale; GC = Gruppo di Controllo; NA = not available; ITT = analisi intenzio-to-treat;  
 \* gruppi GS1 e GS2 originariamente chiamati GS e GC;  
 \*\* lo studio originale ha un altro gruppo;  
 # lo studio originale ha un'altra fase;  
 le informazioni mancanti richieste direttamente agli autori originali dello studio sono scritte in corsivo.

### 2.3.2. Risk of bias

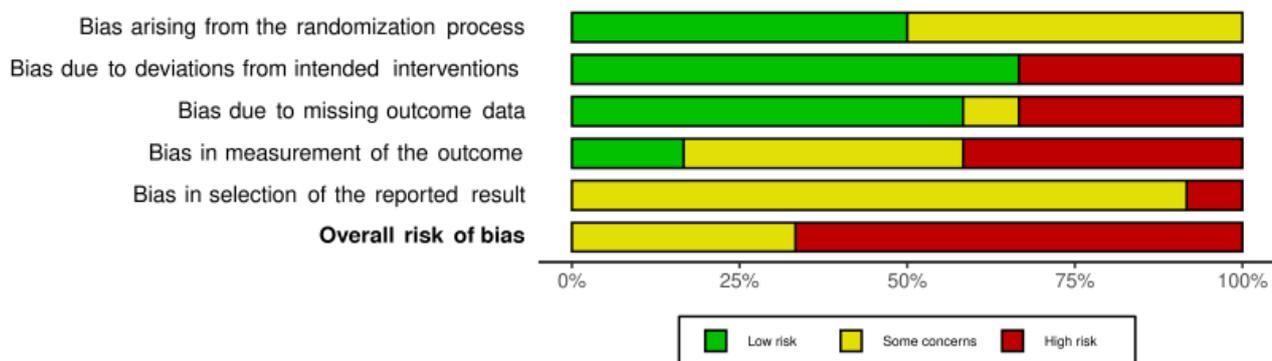
Abbiamo valutato il Risk of bias per ogni outcome. 19 RCT su 26 risultavano essere ad alto rischio, mentre i 7 rimanenti a rischio moderato. I domini con rischio maggiore erano quelli della deviazione dagli interventi programmati, della misurazione dell'outcome e della gestione dei dati mancanti. Specificatamente, vi era una mancanza di blinding e scarsa aderenza agli interventi assegnati; i dati non erano disponibili per tutti i partecipanti e solitamente non vi era nessuna correzione né analisi della sensibilità per provare la robustezza dei risultati nonostante la mancanza di dati. Non avevamo alcuna informazione sul fatto che i risultati riportati fossero stati arbitrariamente selezionati o meno, poiché solo 2 studi erano stati preregistrati. Il dominio che risultava essere il più affidabile era quello relativo al processo di randomizzazione. 16 NRSI non sono stati valutati per il Risk of bias perché non avevano un gruppo di controllo, per cui è stato possibile usare lo strumento *ROBINS-I* solo in 6 studi. 4 di questi erano a rischio critico, mentre i restanti 2 a rischio serio. I domini a rischio maggiore risultavano quelli del controllo dei fattori di confondimento, della misurazione incorretta dell'outcome dovuta ad una mancanza di blinding e della presenza di dati mancanti per i quali non è stata fatta una correzione adeguata. Non avevamo informazioni su una possibile deviazione dagli interventi programmati. Al contrario, la selezione dei partecipanti e la classificazione degli interventi risultavano sempre

essere a basso rischio e ciò indica che tutti i partecipanti eleggibili sono stati effettivamente inclusi nell'intervento.

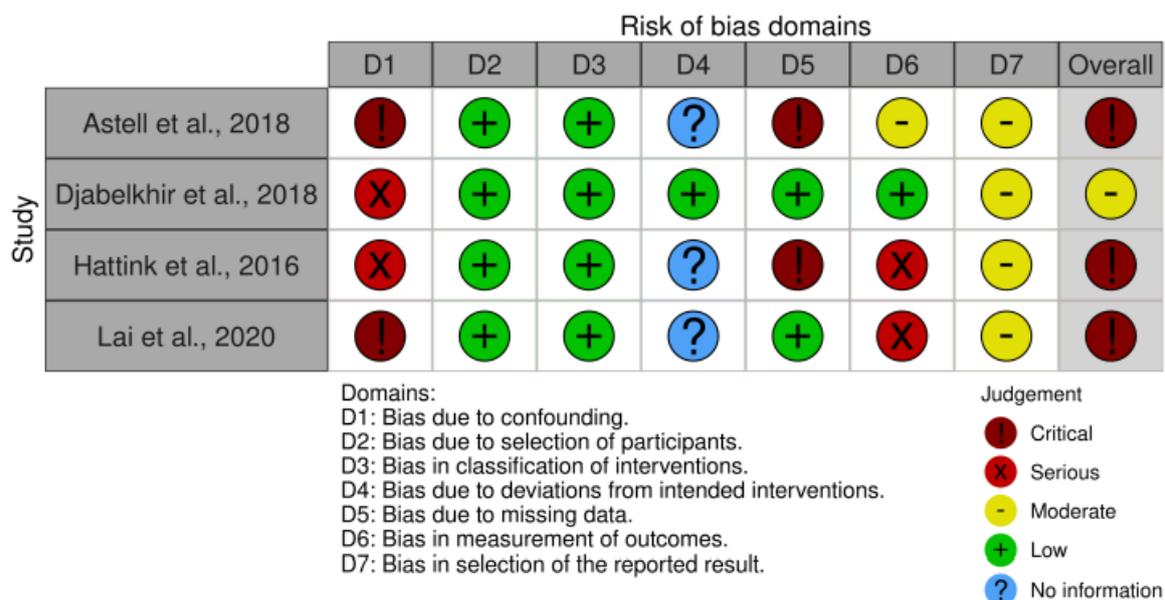
Abbiamo condotto due Risk of bias assessment: nel primo, ad ogni studio è stato dato ugual peso, mentre il secondo è stato fatto solo con gli studi inclusi nella meta-analisi a cui è stato dato il peso corrispondente (calcolato come l'inverso della varianza). I grafici possono essere visualizzati su OSF (<https://osf.io/g9vn6/>), assieme ai file che riportano una giustificazione dettagliata per ogni scelta. L'affidabilità inter-rater tra revisori riguardo al giudizio sul Risk of bias totale negli RCT, calcolato tramite il *K* di Cohen, risultava essere .47 [.17; .77] (81,40%), *K* pesato = .49, ed indicava un accordo moderato; l'affidabilità riguardo i singoli domini era di .47 [.37; .56] (64,59%), *K* pesato = .43, ed indicava accordo moderato. L'affidabilità inter-rater riguardo al giudizio sul Risk of bias totale negli NRSI era di .36 [-.36; 1] (77.78%) e indicava un accordo adeguato; l'affidabilità riguardo i singoli domini era di .42 [.26; .58] (54.10%) *K* pesato = .62, ed indicava accordo sostanziale. Abbiamo dovuto distinguere tra RCT e NRSI nel calcolo dell'affidabilità inter-rater perché gli strumenti avevano un diverso numero di giudizi possibili. Dato che non avevamo alcuno studio a rischio basso o moderato, non abbiamo potuto condurre un'analisi della sensibilità per confrontare i risultati entro diversi livelli di rischio. Qui riportiamo solo il Risk of bias assessment per tutti gli studi che includono l'outcome QoL a titolo esemplificativo (Figure 2-5).



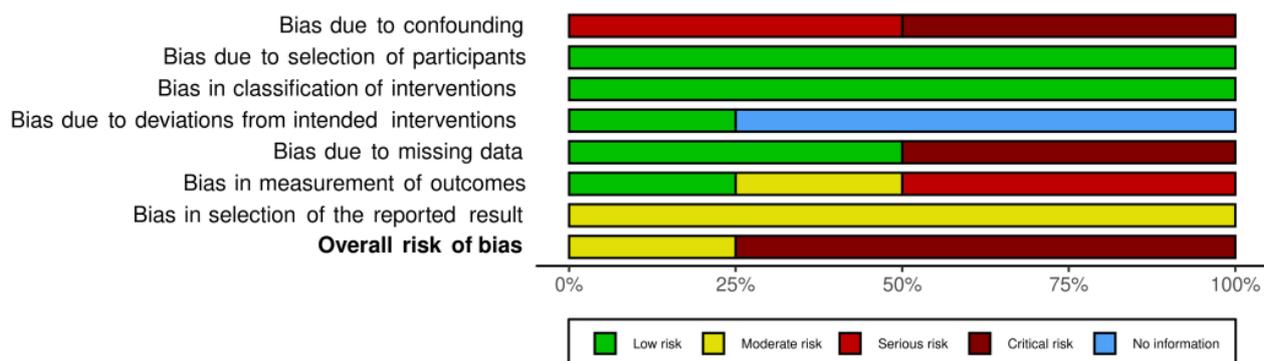
**Figura 2.** Traffic light plot che mostra il Risk of bias assessment usando lo strumento RoB 2 sulla QoL con i relativi i giudizi in ogni singolo dominio per ogni risultato individuale.



**Figura 3.** Bar plot che mostra il Risk of bias assessment usando lo strumento RoB 2 sulla QoL con i relativi i giudizi in ogni singolo dominio per il totale degli studi.



**Figura 4.** Traffic light plot che mostra il Risk of bias assessment usando lo strumento ROBINS-I sulla QoL con i relativi i giudizi in ogni singolo dominio per ogni risultato individuale.



**Figura 5.** Bar plot che mostra il Risk of bias assessment usando lo strumento ROBINS-I sulla QoL con i relativi i giudizi in ogni singolo dominio per il totale degli studi.

### 2.3.3. Sintesi quantitativa

Tutti e 48 gli studi risultavano potenzialmente eleggibili per la sintesi quantitativa. Tuttavia, 16 sono stati esclusi per diverse motivazioni.

- 7 riportavano solo analisi ITT (Bahar-Fuchs et al., 2017; Hagovská et al., 2017; Hsieh et al., 2018; Laird et al., 2018; McCarron et al., 2019; Padala et al., 2017; Yu et al., 2019). Solo Hsieh e colleghi (2018) hanno fornito i dati relativi a chi ha seguito per intero l'intervento dopo essere stati contattati, per cui gli studi esclusi risultano essere sei;
- 2 studi avevano solo 2 soggetti (Chudoba et al., 2020; Gigler et al., 2013), dunque è stato impossibile estrarre degli effect size;

- 7 hanno riportato informazioni incomplete o informazioni che includevano anche partecipanti che non erano over 60 con MCI o demenza (Finn & McDonald, 2011, 2014; Hattink et al., 2016; Lai et al., 2020; Masoumzadeh & Moussavi, 2020; Petersen et al., 2020; Savulich et al., 2017);
- vi era un solo studio (Chandler et al., 2017) che ha testato l'autoefficacia;
- vi era un solo studio (Dodge et al., 2015) che ha testato il senso di solitudine;
- vi era un solo studio (Gagnon & Belleville, 2012) che ha testato il benessere psicologico in PwD.

Solo 32 studi su 48 sono stati usati per la sintesi quantitativa. Abbiamo condotto 9 diverse meta-analisi: 5 per PwD (QoL, umore, ansia, benessere psicologico, NPS) e 4 per PwMCI (umore, QoL, ansia, autostima).

- Demenza
  - QoL: 10 studi (Astell et al., 2018; Boatman et al., 2020; Coelho et al., 2020; Ford et al., 2019; Lazar et al., 2016; Ptomey et al., 2019; Rouse et al., 2019; Swinnen et al., 2021; Thorpe et al., 2019; Tyack et al., 2017);
  - Umore: 9 studi (Cavallo et al., 2016; D'Cunha et al., 2020; Davison et al., 2016; Lazar et al., 2016; G. Y. Lee et al., 2013; Moon & Park, 2020; Sautter et al., 2021; Swinnen et al., 2021, primo e secondo studio);
  - Ansia: 3 studi (Boatman et al., 2020; Cavallo et al., 2016; Davison et al., 2016);
  - Benessere psicologico: 3 studi (Tyack et al., 2017; Sautter et al., 2021, primo e secondo);
  - NPS (outcome secondario): 5 studi (Coelho et al., 2020; Davison et al., 2016; Moon & Park, 2020; Rouse et al., 2019; Swinnen et al., 2021).
- MCI
  - Umore: 10 studi (Bernini et al., 2019; Djabelkhir et al., 2018, 2017; González-Palau et al., 2014; Gooding et al., 2016; Han et al., 2020; Hsieh et al., 2018; Kim et al., 2020; S. Kim et al., 2020; Optale et al., 2010);
  - QoL: 8 studi (Bernini et al., 2019; Djabelkhir et al., 2018, 2017; Han et al., 2020; Infarinato et al., 2020; Kim et al., 2020; Manenti et al., 2020; Park & Park, 2018);
  - Ansia: 2 studi (Djabelkhir et al., 2017, 2018);
  - Autostima: 2 studi (Djabelkhir et al., 2017, 2018);

Non è stato possibile condurre alcuna meta-analisi su:

- autoefficacia, perché avevamo solo 2 studi disponibili (Chandler et al., 2017; Chudoba et al., 2020) e uno di questi (Chudoba et al., 2020) aveva solo 2 partecipanti, per cui non è stato possibile estrarre il suo effect size;
- stress, perché avevamo solo 2 studi con informazioni mancanti (Finn & McDonald, 2011, 2014);
- interazioni sociali, perché avevamo solo 2 studi con informazioni mancanti (Laird et al., 2018; Yu et al., 2019);
- senso di solitudine, perché avevamo solo uno studio (Dodge et al., 2015);
- coinvolgimento, perché non avevamo nessuno studio;
- benessere psicologico in PwD, perché avevamo solo uno studio (Gagnon e Belleville, 2012);
- NPS (outcome secondario) in PwMCI, perché non avevamo nessuno studio;
- autostima in PwD, perché non avevamo nessuno studio.

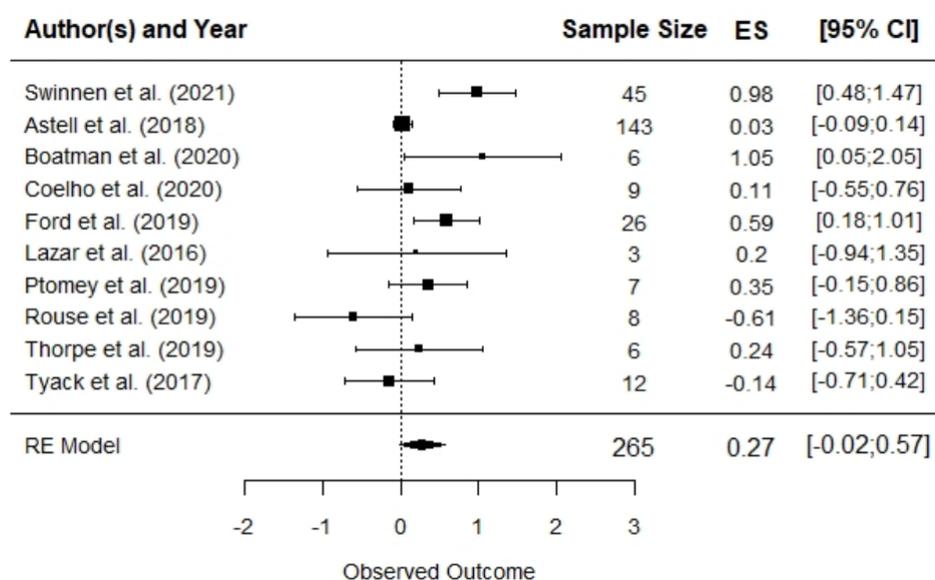
Nessuna delle meta-analisi ha mostrato un effetto significativo degli interventi basati sulle ICT, a parte per l'ansia ed i NPS nelle PwD. Le analisi sulla QoL in PwD e sull'umore in PwMCI non sono risultate

significative, mentre le loro analisi di moderazione sì. Riportiamo solo i risultati relativi all'effetto sull'ansia e sui NPS nelle PwD. Le analisi complete sono disponibili nel Materiale Supplementare (<https://osf.io/bd8v9/>).

### 2.3.3.1. Efficacia sulla QoL nelle PwD

#### Modello principale

La meta-analisi ad effetti random ha mostrato un effect size non significativo di piccola magnitudine = .27 [CI 95% -.02; .57] con  $p = .07$ . Gli interventi basati sulle ICT non hanno migliorato la QoL delle PwD rispetto ad interventi non basati sulle ICT ed a controlli passivi (Figura 6). Il Q test ha mostrato un'eterogeneità significativa  $Q(9) = 27.44$ ,  $p = .001$  e la sua proporzione è risultata sostanziale  $I^2 = 69.16\%$ .



**Figura 6.** Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare la QoL in PwD. Ogni quadrato rappresenta l'effect size dello studio assieme al suo intervallo di confidenza al 95%. La grandezza del simbolo è proporzionale al peso dello studio.

#### Analisi della sensibilità

L'effect size medio variava considerabilmente quando i risultati venivano computati escludendo uno studio alla volta (metodo *leave-one-out*). In particolare, l'effect size medio diventava significativo quando veniva escluso lo studio di Rouse e colleghi (2019; .34) e quello di Tyack e colleghi (2017; .32). L'effect size medio variava tra .17 e .34 (media =  $.27 \pm .05$ ) (Tabella 3). L'eterogeneità variava ampiamente da moderata a sostanziale ( $I^2$  da 47.78% a 73.57%). Diversamente, l'effect size medio risultava robusto quando venivano usati diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ . In questo caso, variava da .25 a .30 (media =  $.27 \pm .02$ ) (Tabella 4); dunque, l'effect size rimaneva consistentemente tra valori bassi.

**Tabella 3.** Analisi della sensibilità sulla QoL in PwD usando il metodo *leave-one-out*.

Autori e anni	Design dello studio	Effect size medio	95% CI	$I^2$
---------------	---------------------	-------------------	--------	-------

Astell et al., 2018	NRSI	.32	[-.02; .66]	59.02%
Boatman et al., 2020	NRSI	.23	[-.07; .52]	69.46%
Coelho et al., 2020	NRSI	.29	[-.04; .62]	73.20%
Ford et al., 2019	NRSI	.23	[-.10; .55]	68.12%
Lazar et al., 2016	NRSI	.28	[-.03; .59]	73.08%
Ptomey et al., 2019	NRSI	.26	[-.07; .60]	72.83%
<i>Rouse et al., 2019</i>	<i>RCT</i>	<i>.34</i>	<i> [.07; .62]</i>	<i>63.58%</i>
Swinnen et al., 2021	RCT	.17	[-.07; .41]	47.78%
Thorpe et al., 2019	NRSI	.28	[-.05; .60]	73.58%
<i>Tyack et al., 2017</i>	<i>NRSI</i>	<i>.32</i>	<i> [.01; .63]</i>	<i>69.61%</i>

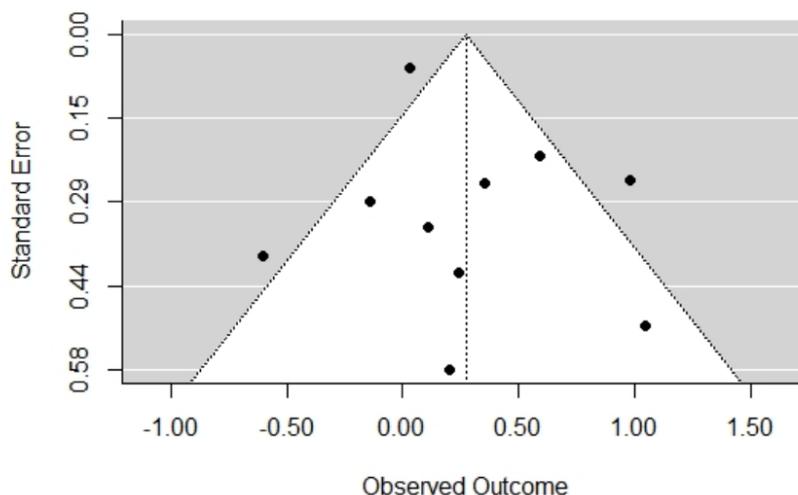
Ogni riga rappresenta i risultati ottenuti escludendo quello studio. Il corsivo indica che l'effect size medio calcolato escludendo quello studio è significativo.

**Tabella 4.** Analisi della sensibilità sulla QoL in PwD sulla base di diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ .

		<i>r<sub>post-followup</sub></i>		
		<b>.6</b>	<b>.7</b>	<b>.8</b>
<i>r<sub>pre-post</sub></i>	<b>.6</b>	.25 [-.02; .52] ( $I^2 = 62.17\%$ )	.25 [-.02; .52] ( $I^2 = 62.17\%$ )	.25 [-.02; .52] ( $I^2 = 62.17\%$ )
	<b>.7</b>	.27 [-.02; .57] ( $I^2 = 69.16\%$ )	.27 [-.02; .57] ( $I^2 = 69.16\%$ )	.27 [-.02; .57] ( $I^2 = 69.16\%$ )
	<b>.8</b>	.30 [-.03; .62] ( $I^2 = 76.05\%$ )	.30 [-.03; .62] ( $I^2 = 76.05\%$ )	.30 [-.03; .62] ( $I^2 = 76.05\%$ )

#### *Bias di pubblicazione*

Il funnel plot con il metodo *trim and fill* non ha aggiunto alcuno studio ipotetico mancante (Figura 7). Dunque, non è risultata evidenza di Bias di pubblicazione.



**Figura 7.** Funnel plot della QoL nei PwD. Ogni punto rappresenta uno studio incluso nella meta-analisi.

### Analisi di moderazione

I test per i moderatori sono risultati significativi: device impiegato con  $\chi^2(3) = 10.64$  e  $p = .01$ , situazione abitativa con  $\chi^2(1) = 5.23$  e  $p = .02$  e setting sperimentale con  $\chi^2(2) = 19.56$  e  $p < .001$ . Abbiamo trovato un effect size significativo medio per gli interventi condotti con più device alla volta (.80,  $p = .04$ ) e un effect size significativo grande quando veniva usata la VR (.99,  $p = .02$ ) rispetto ad interventi basati sui computer (Tabella 5). È risultato un effect size significativo medio quando i partecipanti vivevano nelle strutture residenziali (.62,  $p = .02$ ), rispetto a quelli che vivevano a casa (Tabella 6). Abbiamo trovato un effect size significativo medio quando gli interventi venivano condotti all'interno delle strutture residenziali (.59,  $p = .01$ ), rispetto a quelli condotti a casa (Tabella 7). Abbiamo escluso i livelli delle variabili per cui era presente un solo studio per evitare risultati non affidabili. Nello specifico, abbiamo escluso gli interventi condotti con i tablet quando abbiamo testato per l'impatto dei device impiegati, abbiamo escluso i partecipanti che vivevano in più contesti quando abbiamo testato per l'impatto della situazione abitativa e abbiamo escluso gli interventi condotti in centri diurni quando abbiamo testato per l'impatto del setting sperimentale. Al contrario, l'età media non è risultata essere un moderatore significativo:  $\chi^2(1) = .01$  e  $p = .91$ .

**Tabella 5.** Analisi di moderazione sulla QoL in PwD per tipo di ICT Impiegato.

	Modello di moderazione per tipo di ICT impiegato		
	Stima	Errore standard	z
Computer (gruppo di riferimento)	-.35	.34	-1.03
Computer touch-screen	.35	.36	.95
VR	.80	.38	2.09
<i>Device multipli</i>	.99	.41	2.43

*Il corsivo indica la significatività del livello del moderatore.*

**Tabella 6.** Analisi di moderazione sulla QoL in PwD per situazione abitativa.

Modello di moderazione per situazione abitativa	
---	--

	Stima	Errore standard	z
Casa (gruppo di riferimento)	-.003	.20	-.01
<i>Struttura residenziale</i>	.62	.27	2.29

*Il corsivo indica la significatività del livello del moderatore.*

**Tabella 7.** Analisi di moderazione sulla QoL in PwD per setting sperimentale.

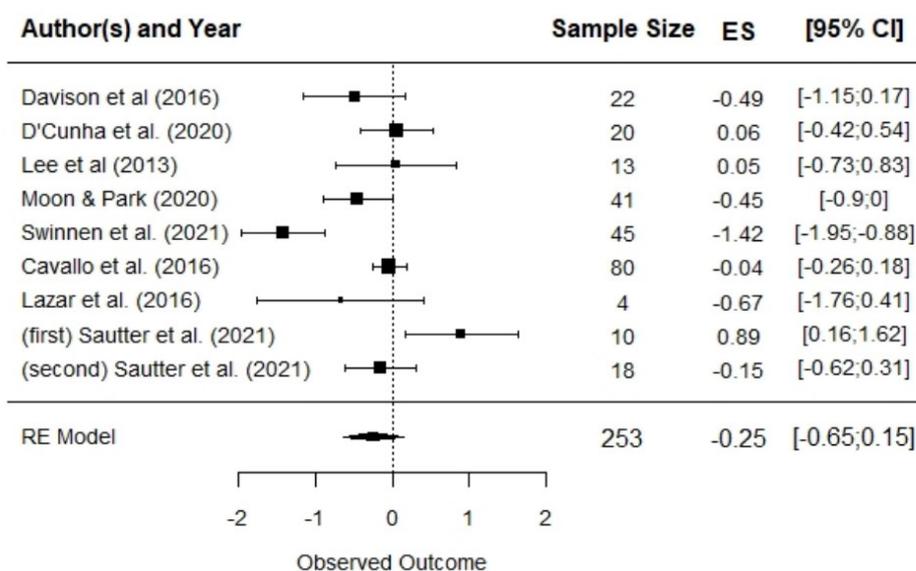
	Modello di moderazione per setting sperimentale		
	Stima	Errore standard	z
Casa (gruppo di riferimento)	.15	.17	.87
<i>Struttura residenziale</i>	.59	.23	2.56
Setting multipli	-.12	.18	-.66

*Il corsivo indica la significatività del livello del moderatore.*

### 2.3.3.2. Efficacia sull'umore nelle PwD

#### Modello principale

La meta-analisi ad effetti random ha mostrato un effect size non significativo di piccola magnitudine = -.25 [CI 95% -.65; .15] con  $p = .23$ . Gli interventi basati sulle ICT non hanno migliorato l'umore delle PwD rispetto ad interventi non basati sulle ICT ed a controlli passivi (Figura 8). Il Q test ha mostrato un'eterogeneità significativa  $Q(8) = 34.23, p < .001$  e la sua proporzione è risultata elevata  $I^2 = 81.64\%$ .



**Figura 8.** Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare l'umore in PwD. Ogni quadrato rappresenta l'effect size dello studio assieme al suo intervallo di confidenza al 95%. La grandezza del simbolo è proporzionale al peso dello studio.

## Analisi della sensibilità

L'effect size medio variava considerevolmente quando i risultati venivano computati escludendo uno studio alla volta (metodo *leave-one-out*). In particolare, l'effect size medio diventava significativo quando veniva escluso lo studio di Sautter e colleghi (2019, primo studio;  $-.36, p = .04$ ). L'effect size medio variava tra  $-.36$  e  $-.09$  (media =  $-.25 \pm .07$ ) (Tabella 8). L'eterogeneità variava ampiamente da moderata ad elevata ( $I^2$  da 37.94% a 84.43%). Diversamente, l'effect size medio risultava robusto quando venivano usati diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ . In questo caso, variava da  $-.25$  a  $-.24$  (media =  $.27 \pm .02$ ) (Tabella 9); dunque, l'effect size rimaneva consistentemente tra valori bassi.

**Tabella 8.** Analisi della sensibilità sull'umore in PwD usando il metodo *leave-one-out*.

Autori e anni	Design dello studio	Effect size medio	95% CI	$I^2$
Cavallo et al., 2016	RCT	-.28	[-.74; .18]	78.98%
Davison et al., 2016	RCT	-.22	[-.66; .23]	84.40%
D'Cunha et al., 2020	RCT	-.29	[-.74; .16]	83.21%
Lazar et al., 2016	NRSI	-.21	[-.64; .22]	84.30%
Lee et al., 2013	RCT	-.28	[-.72; .16]	84.43%
Moon & Park, 2020	RCT	-.22	[-.67; .24]	83.34%
<i>Sautter et al., 2021 primo studio</i>	<i>RCT</i>	<i>-.36</i>	<i>[-.72; -.01]</i>	<i>74.90%</i>
Sautter et al., 2021 secondo studio	RCT	-.26	[-.72; .20]	83.78%
Swinnen et al., 2021	RCT	-.09	[-.33; .14]	37.94%

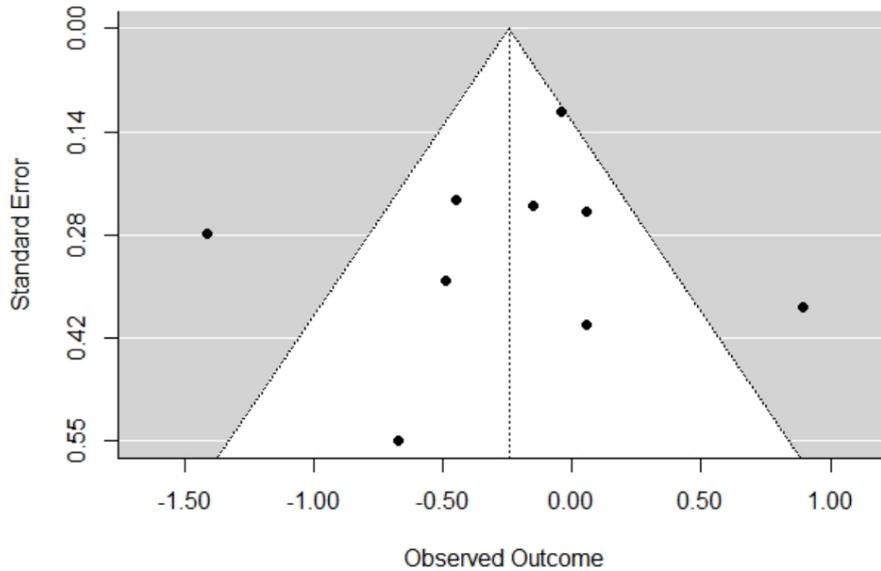
Ogni riga rappresenta i risultati ottenuti escludendo quello studio. Il corsivo indica che l'effect size medio calcolato escludendo quello studio è significativo.

**Tabella 9.** Analisi della sensibilità sull'umore in PwD sulla base di diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ .

		$r_{post-followup}$		
		.6	.7	.8
$r_{pre-post}$	.6	-.24 [-.63; .15] ( $I^2 = 77.92\%$ )	-.24 [-.63; .15] ( $I^2 = 77.78\%$ )	-.24 [-.63; .15] ( $I^2 = 77.65\%$ )
	.7	-.25 [-.64; .15] ( $I^2 = 81.80\%$ )	-.25 [-.65; .15] ( $I^2 = 81.64\%$ )	-.25 [-.65; .15] ( $I^2 = 81.50\%$ )
	.8	-.25 [-.66; .16] ( $I^2 = 86.06\%$ )	-.25 [-.66; .16] ( $I^2 = 85.93\%$ )	-.25 [-.66; .16] ( $I^2 = 85.79\%$ )

## Bias di pubblicazione

Il funnel plot con il metodo *trim and fill* non ha aggiunto alcuno studio ipotetico mancante (Figura 9). Dunque, non è risultata evidenza di Bias di pubblicazione.



**Figura 9.** Funnel plot dell'umore nei PwD. Ogni punto rappresenta uno studio incluso nella meta-analisi.

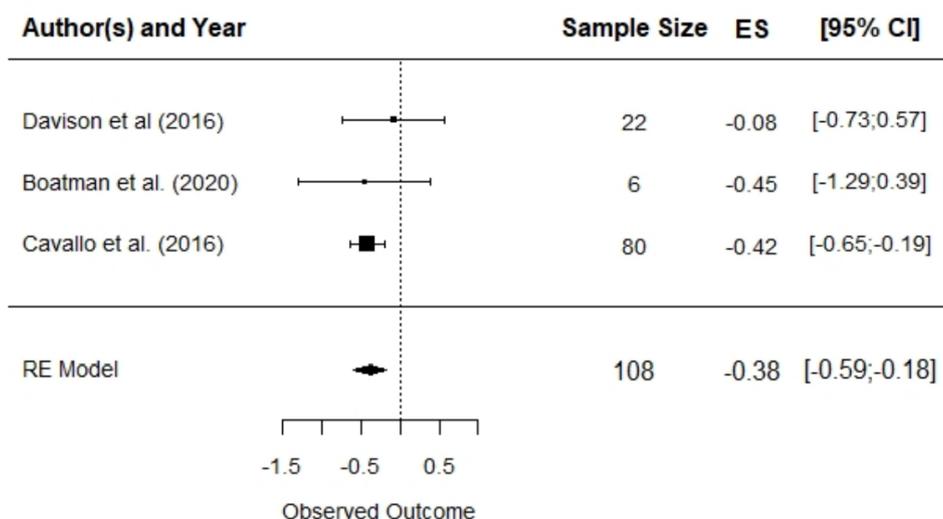
#### *Analisi di moderazione*

I test per i moderatori non sono risultati significativi: età media con  $\chi^2(1) = .62$  e  $p = .43$ , device impiegato con  $\chi^2(3) = 1.65$  e  $p = .65$  e situazione abitativa con  $\chi^2(1) = .001$  e  $p = .97$ . Abbiamo escluso i livelli delle variabili per cui era presente un solo studio per evitare risultati non affidabili. Nello specifico, abbiamo escluso gli interventi condotti con i tablet quando abbiamo testato per l'impatto dei device impiegati. Non è stato possibile studiare l'impatto del setting sperimentale perché ogni partecipante viveva in strutture residenziali (eccetto per uno studio in un centro diurno ed uno in setting multipli che sono stati esclusi).

#### 2.3.3.3. Efficacia sull'ansia nelle PwD

##### *Modello principale*

La meta-analisi ad effetti random ha mostrato un effect size significativo di piccola magnitudine =  $-.38$  [CI 95%  $-.59; -.18$ ] con  $p < .001$ . Gli interventi basati sulle ICT hanno migliorato l'ansia delle PwD rispetto ad interventi non basati sulle ICT ed a controlli passivi (Figura 10). Il Q test ha mostrato un'eterogeneità non significativa  $Q(2) = .96$ ,  $p = .62$  e la sua proporzione è risultata molto bassa  $I^2 = 0\%$ .



**Figura 10.** Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel ridurre l'ansia in PwD. Ogni quadrato rappresenta l'effect size dello studio assieme al suo intervallo di confidenza al 95%. La grandezza del simbolo è proporzionale al peso dello studio.

#### Analisi della sensibilità

Non abbiamo potuto performare un'analisi con metodo *leave-one-out* perché avevamo solo 3 studi per questo modello. Invece, nel caso diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$  l'effect size rimaneva pressoché lo stesso. In questo caso, variava da -.34 a -.40 (media =  $-.37 \pm .03$ ) (Tabella 10). L'eterogeneità è rimasta bassa ( $I^2$  da 0% a 22.17%).

**Tabella 10.** Analisi della sensibilità sull'ansia in PwD sulla base di diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ .

		$r_{post-followup}$		
		.6	.7	.8
$r_{pre-post}$	.6	-0.34 [-0.55; -0.13] ( $I^2 = 0\%$ )	-0.34 [-0.55; -0.13] ( $I^2 = 0\%$ )	-0.34 [-0.55; -0.13] ( $I^2 = 0\%$ )
	.7	-0.38 [-0.59; -0.18] ( $I^2 = 0\%$ )	-0.38 [-0.59; -0.18] ( $I^2 = 0\%$ )	-0.38 [-0.59; -0.18] ( $I^2 = 0\%$ )
	.8	-0.40 [-0.69; -0.12] ( $I^2 = 22.17\%$ )	-0.40 [-0.69; -0.12] ( $I^2 = 22.17\%$ )	-0.40 [-0.69; -0.12] ( $I^2 = 22.17\%$ )

#### Bias di pubblicazione

Non abbiamo valutato il Bias di pubblicazione con il metodo *trim and fill* perché vi erano solo 3 studi.

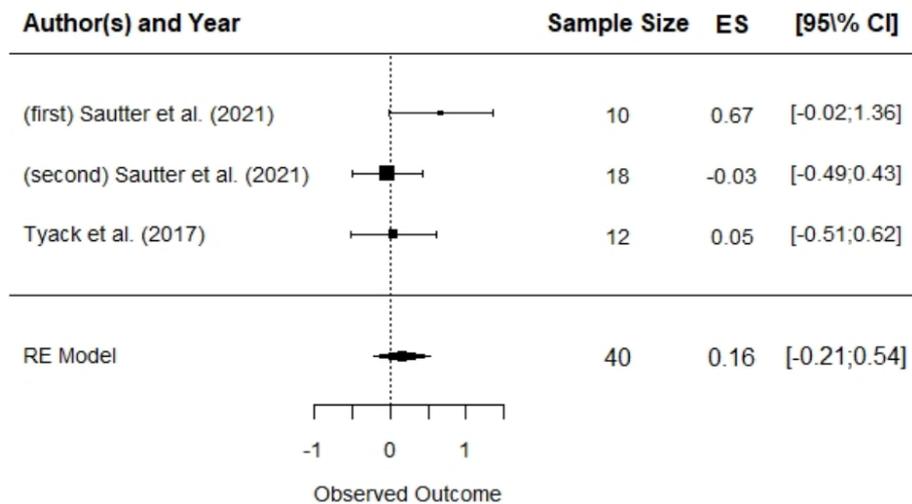
#### Analisi di moderazione

Non abbiamo testato nessun moderatore dato che avevamo solo 3 studi.

#### 2.3.3.4. Efficacia sul benessere nelle PwD

### Modello principale

La meta-analisi ad effetti random ha mostrato un effect size non significativo di piccola magnitudine = .16 [CI 95% -.21; .54] con  $p = .39$ . Gli interventi basati sulle ICT hanno migliorato il benessere delle PwD rispetto ad interventi non basati sulle ICT ed a controlli passivi (Figura 11). Il  $Q$  test ha mostrato un'eterogeneità non significativa  $Q(2) = 2.93$ ,  $p = .23$  e la sua proporzione è risultata bassa  $I^2 = 25.29\%$ .



**Figura 11.** Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare il benessere in PwD. Ogni quadrato rappresenta l'effect size dello studio assieme al suo intervallo di confidenza al 95%. La grandezza del simbolo è proporzionale al peso dello studio.

### Analisi della sensibilità

Non abbiamo potuto condurre un'analisi con metodo *leave-one-out* perché avevamo solo 3 studi per questo modello. Invece, nel caso diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$  l'effect size rimaneva pressoché lo stesso. In questo caso, variava da .14 a .20 (media =  $.17 \pm .03$ ) (Tabella 11). L'eterogeneità variava da bassa a moderata ( $I^2$  ad 7.67% a 41.94%).

**Tabella 11.** Analisi della sensibilità sul benessere in PwD sulla base di diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ .

		$r_{post-followup}$		
		.6	.7	.8
$r_{pre-post}$	.6	.14 [-.19; .47] ( $I^2 = 7.67\%$ )	.14 [-.19; .47] ( $I^2 = 7.67\%$ )	.14 [-.19; .47] ( $I^2 = 7.67\%$ )
	.7	.16 [-.21; .54] ( $I^2 = 25.29\%$ )	.16 [-.21; .54] ( $I^2 = 25.29\%$ )	.16 [-.21; .54] ( $I^2 = 25.29\%$ )
	.8	.20 [-.23; .63] ( $I^2 = 41.94\%$ )	.20 [-.23; .63] ( $I^2 = 41.94\%$ )	.20 [-.23; .63] ( $I^2 = 41.94\%$ )

### Bias di pubblicazione

Non abbiamo valutato il Bias di pubblicazione con il metodo *trim and fill* perché vi erano solo 3 studi.

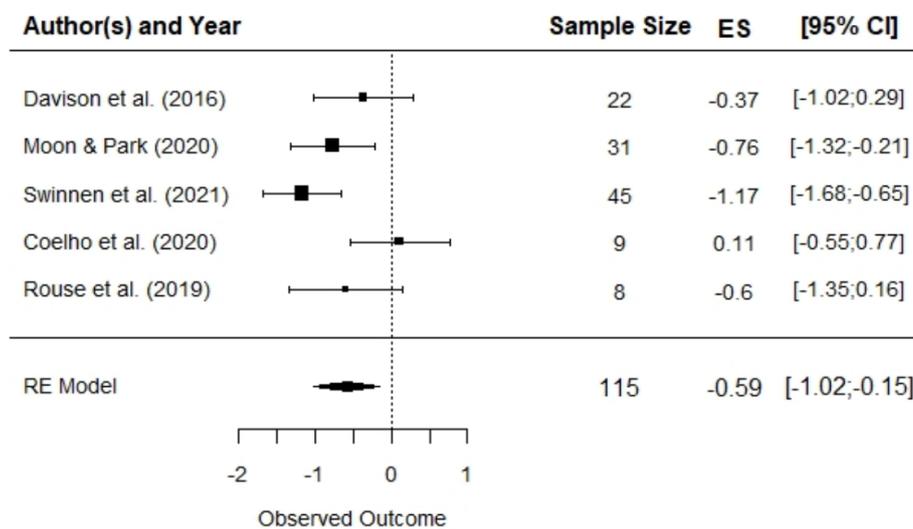
### Analisi di moderazione

Non abbiamo testato nessun moderatore dato che avevamo solo tre studi.

#### 2.3.3.5. Efficacia sui NPS nelle PwD

##### Modello principale

La meta-analisi ad effetti random ha mostrato un effect size significativo di media magnitudine = -.59 [CI 95% -1.02; -.15] con  $p = .008$ . Gli interventi basati sulle ICT hanno migliorato i NPS delle PwD rispetto ad interventi non basati sulle ICT ed a controlli passivi (Figura 12). Il Q test ha mostrato una eterogeneità significativa  $Q(4) = 9.98$ ,  $p = .04$ , e la sua proporzione è risultata essere sostanziale  $I^2 = 59.40\%$ .



**Figura 12.** Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel ridurre i NPS in PwD. Ogni quadrato rappresenta l'effect size dello studio assieme al suo intervallo di confidenza al 95%. La grandezza del simbolo è proporzionale al peso dello studio.

##### Analisi della sensibilità

L'effect size medio variava considerevolmente quando i risultati venivano computati escludendo uno studio alla volta (metodo *leave-one-out*). In particolare, l'effect size medio diventava non significativo quando veniva escluso lo studio di Moon e Park (2020; -.53,  $p = .06$ ). L'effect size medio variava tra -.77 e -.42 (media =  $-.59 \pm .13$ ) e diventava da piccolo a medio (Tabella 12). L'eterogeneità variava ampiamente da bassa a sostanziale ( $I^2$  da 28.20% a 69.89%). Diversamente, l'effect size medio risultava robusto quando venivano usati diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ . In questo caso, variava da -.61 a -.57 (media =  $-.59 \pm .02$ ) (Tabella 13); dunque, l'effect size rimaneva consistentemente tra valori medi.

**Tabella 12.** Analisi della sensibilità sui NPS in PwD usando il metodo *leave-one-out*.

Autori e anni	Design dello studio	Effect size medio	95% CI	$I^2$
Coelho et al., 2020	NRSI	-.77	[-1.13; -.41]	28.20%

<i>Davison et al., 2016</i>	RCT	<i>-0.63</i>	<i>[-1.16; -.10]</i>	<i>67.20%</i>
Moon & Park 2020	RCT	-0.53	[-1.08; .03]	66.91%
<i>Rouse et al., 2019</i>	RCT	<i>-0.58</i>	<i>[-1.11; -.04]</i>	<i>69.89%</i>
<i>Swinnen et al., 2021</i>	RCT	<i>.42</i>	<i>[-.81; -.03]</i>	<i>31.33%</i>

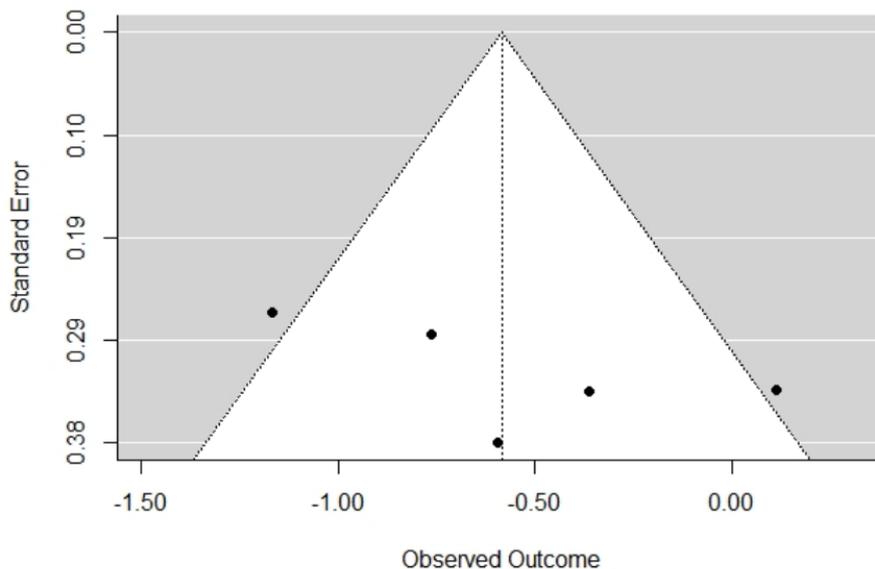
Ogni riga rappresenta i risultati ottenuti escludendo quello studio. Il corsivo indica che l'effect size medio calcolato escludendo quello studio è significativo.

**Tabella 13.** Analisi della sensibilità sui NPS in PwD sulla base di diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ .

		$r_{post-followup}$		
		<b>.6</b>	<b>.7</b>	<b>.8</b>
$r_{pre-post}$	<b>.6</b>	<i>-0.57 [-1.00; -.13] (<math>I^2 = 54.05%</math>)</i>	<i>-0.57 [-1.00; -.13] (<math>I^2 = 53.86%</math>)</i>	<i>-0.57 [-1.00; -.13] (<math>I^2 = 53.69%</math>)</i>
	<b>.7</b>	<i>-0.59 [-1.02; -.15] (<math>I^2 = 59.62%</math>)</i>	<i>-0.59 [-1.02; -.15] (<math>I^2 = 59.40%</math>)</i>	<i>-0.58 [-1.02; -.15] (<math>I^2 = 59.21%</math>)</i>
	<b>.8</b>	<i>-0.61 [-1.04; -.17] (<math>I^2 = 67.09%</math>)</i>	<i>-0.61 [-1.04; -.17] (<math>I^2 = 66.85%</math>)</i>	<i>-0.61 [-1.04; -.17] (<math>I^2 = 66.63%</math>)</i>

#### Bias di pubblicazione

Il funnel plot con il metodo *trim and fill* non ha aggiunto alcuno studio ipotetico mancante (Figura 13). Dunque, non è risultata evidenza di Bias di pubblicazione.



**Figura 13.** Funnel plot dei NPS nei PwD. Ogni punto rappresenta uno studio incluso nella meta-analisi.

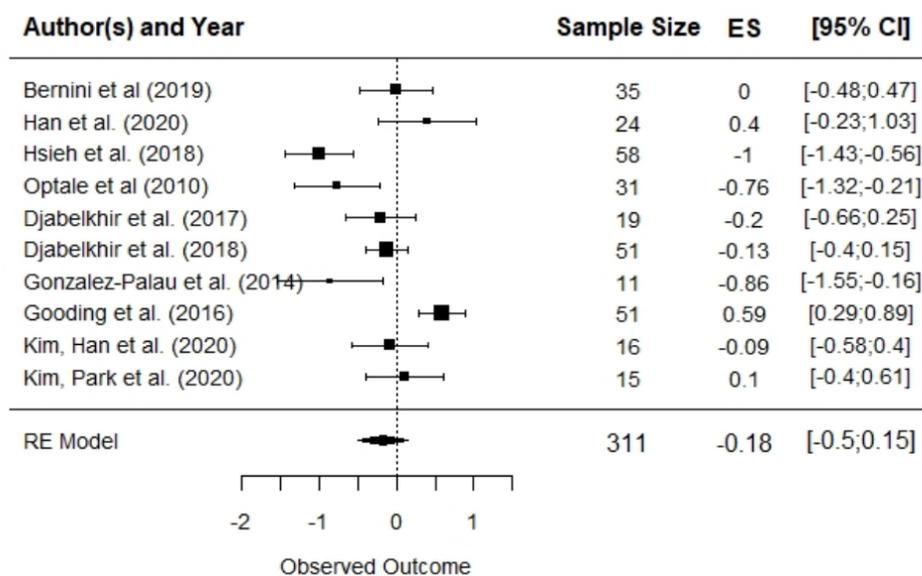
### Analisi di moderazione

I test per i moderatori non sono risultati significativi: età media con  $\chi^2(1) = .35$  e  $p = .55$ , situazione abitativa con  $\chi^2(1) = .12$  e  $p = .73$ . Il potenziale impatto del setting sperimentale e del device usato non è stato studiato per mancanza di casi.

### 2.3.3.5. Efficacia sull'umore nelle PwMCI

#### Modello principale

La meta-analisi ad effetti random ha mostrato un effect size non significativo di piccola magnitudine =  $-.18$  [CI 95%  $-.50; .15$ ] con  $p = .29$ . Gli interventi basati sulle ICT non hanno migliorato l'umore nelle PwMCI rispetto ad interventi non basati sulle ICT ed a controlli passivi (Figura 14). Il Q test ha mostrato un'eterogeneità significativa  $Q(9) = 50.12$ ,  $p < .001$  e la sua proporzione è risultata elevata  $I^2 = 81.28\%$ .



**Figura 14.** Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare l'umore nelle PwMCI. Ogni quadrato rappresenta l'effect size dello studio assieme al suo intervallo di confidenza al 95%. La grandezza del simbolo è proporzionale al peso dello studio.

### Analisi della sensibilità

Entrambe le analisi della sensibilità hanno dimostrato la robustezza dei risultati. L'effect size medio non variava considerabilmente quando i risultati venivano computati escludendo uno studio alla volta (metodo *leave-one-out*) e nemmeno quando venivano usati diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ . Nel primo caso, l'effect size medio variava tra  $-.28$  e  $-.07$  (media =  $-.14 \pm .13$ ) (Tabella 14). Nel secondo caso, variava da  $-.18$  a  $-.17$  (media =  $-.18 \pm .004$ ) (Tabella 15); dunque, l'effect size rimaneva consistentemente tra valori bassi. L'eterogeneità rimaneva costantemente elevata ( $I^2$  da 71.41% a 83.62%).

**Tabella 14.** Analisi della sensibilità sull'umore in PwMCI usando il metodo *leave-one-out*.

Autori e anni	Design dello studio	Effect size medio	95% CI	$I^2$
---------------	---------------------	-------------------	--------	-------

Bernini et al., 2019	RCT	-20	[-.56; .16]	83.39%
Djabekhir et al., 2017	RCT	-18	[-.54; .19]	83.48%
Djabekhir et al., 2018	NRSI	-19	[-.56; .18]	81.35%
Gonzalez-Palau et al., 2014	NRSI	-12	[-.45; .21]	81.32%
Gooding et al., 2016	RCT	-28	[-.57; .02]	74.41%
Han et al., 2020	RCT	-23	[-.57; .11]	82.11%
Hsieh et al., 2018	NRSI	-.07	[-.37; .22]	74.09%
Kim, Han et al., 2020	RCT	-19	[-.55; .17]	83.62%
Kim, Park et al., 2020	NRSI	-21	[-.57; .15]	83.19%
Optale et al., 2010	RCT	-12	[-.45; .22]	81.08%

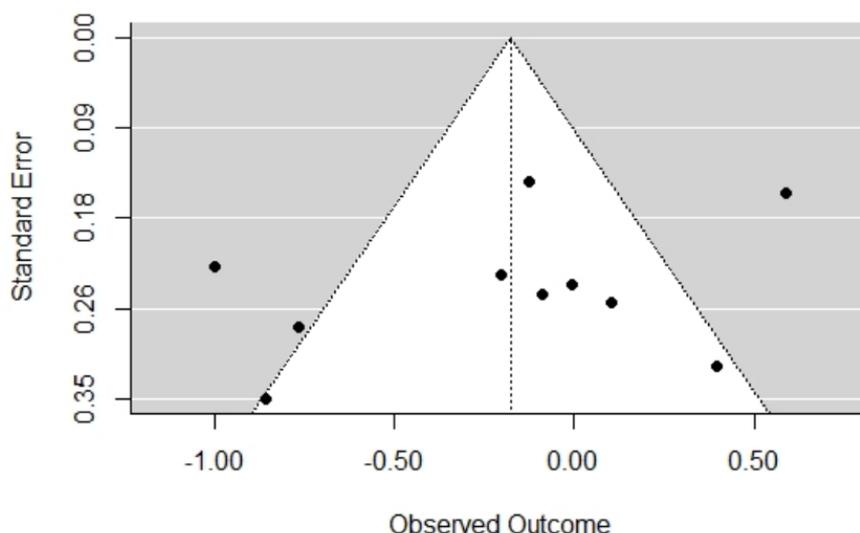
Ogni riga rappresenta i risultati ottenuti escludendo quello studio.

**Tabella 15.** Analisi della sensibilità sull'umore in PwMCI sulla base di diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ .

		$r_{post-followup}$		
		<b>.6</b>	<b>.7</b>	<b>.8</b>
$r_{pre-post}$	<b>.6</b>	-0.17 [-.48; .14] ( $I^2 = 77.45\%$ )	-0.17 [-.48; .14] ( $I^2 = 77.25\%$ )	-0.17 [-.48; .14] ( $I^2 = 77.06\%$ )
	<b>.7</b>	-0.18 [-.50; .15] ( $I^2 = 81.46\%$ )	-0.18 [-.50; .15] ( $I^2 = 81.26\%$ )	-0.18 [-.50; .15] ( $I^2 = 81.11\%$ )
	<b>.8</b>	-0.18 [-.53; .17] ( $I^2 = 85.85\%$ )	-0.18 [-.53; .17] ( $I^2 = 85.69\%$ )	-0.18 [-.53; .17] ( $I^2 = 85.54\%$ )

#### Bias di pubblicazione

Il funnel plot con il metodo *trim and fill* non ha aggiunto alcuno studio ipotetico mancante (Figura 15). Dunque, non è risultata evidenza di Bias di pubblicazione.



**Figura 15.** Funnel plot dell'umore nelle PwMCI. Ogni punto rappresenta uno studio incluso nella meta-analisi.

#### Analisi di moderazione

I test per i moderatori sono risultati significativi: device impiegato con  $\chi^2(2) = 13.27$  e  $p = .001$ , situazione abitativa con  $\chi^2(1) = 15.05$  e  $p < .001$  e setting sperimentale con  $\chi^2(2) = 18.74$  e  $p < .001$ . Abbiamo trovato un effect size significativo grande per gli interventi condotti con la VR (-1.09,  $p < .001$ ) rispetto ad interventi basati sui computer (Tabella 16). È risultato un effect size significativo medio quando i partecipanti vivevano nelle strutture residenziali (-.78,  $p < .001$ ), rispetto a quelli che vivevano a casa (Tabella 17). Abbiamo trovato un effect size significativo grande quando gli interventi venivano condotti all'interno delle strutture residenziali (.59,  $p = .01$ ), rispetto a quelli condotti in ospedale (Tabella 18). Abbiamo escluso i livelli delle variabili per cui era presente un solo studio per evitare risultati non affidabili. Nello specifico, abbiamo escluso i partecipanti che vivevano in più contesti quando abbiamo testato per l'impatto della situazione abitativa e abbiamo escluso gli interventi condotti in centri diurni e in setting multipli quando abbiamo testato per l'impatto del setting sperimentale. Al contrario, l'età media non è risultata un moderatore significativo:  $\chi^2(1) = 3.62$  e  $p = .06$ .

**Tabella 16.** Analisi di moderazione sull'umore in PwMCI per tipo di ICT Impiegato.

	Modello di moderazione per tipo di ICT impiegato		
	Stima	Errore standard	z
Computer (gruppo di riferimento)	.20	.17	1.17
VR	<i>-1.09</i>	.30	<i>-3.64</i>
Device multipli	<i>-.37</i>	.24	<i>-1.51</i>

*Il corsivo indica la significatività del livello del moderatore.*

**Tabella 17.** Analisi di moderazione sull'umore in PwMCI per situazione abitativa.

	Modello di moderazione per situazione abitativa		
	Stima	Errore standard	z

Casa (gruppo di riferimento)	-13	.10	-1.31
<i>Struttura residenziale</i>	-.78	.20	-3.88

*Il corsivo indica la significatività del livello del moderatore.*

**Tabella 18.** Analisi di moderazione sull'umore in PwMCI per setting sperimentale.

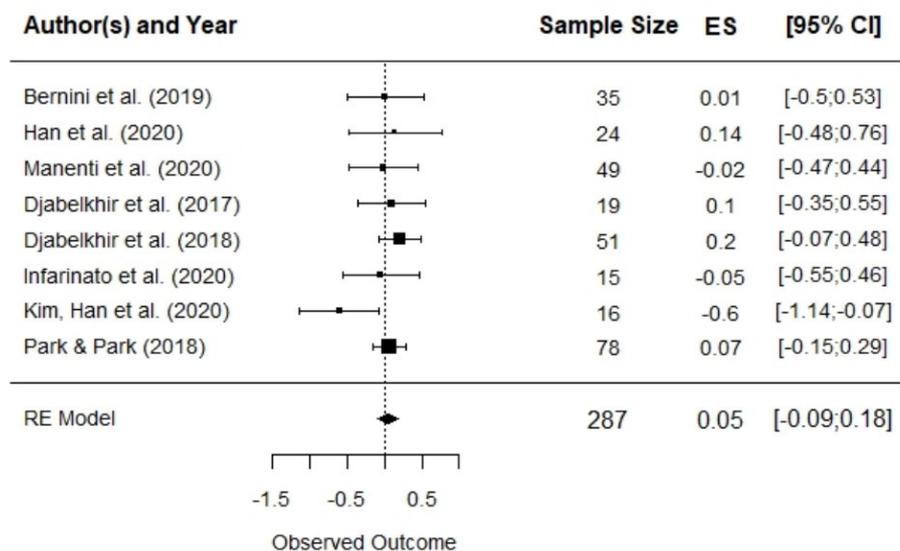
	Modello di moderazione per setting sperimentale		
	Stima	Errore standard	z
Ospedale (gruppo di riferimento)	.05	.15	.36
Memory clinic	-.20	.19	-1.04
<i>Struttura residenziale</i>	-.96	.23	-4.13

*Il corsivo indica la significatività del livello del moderatore.*

### 2.3.3.6. Efficacia sulla QoL nelle PwMCI

#### Modello principale

La meta-analisi ad effetti random ha mostrato un effect size non significativo di piccola magnitudine = .05 [CI 95% -.09; .18] con  $p = .50$ . Gli interventi basati sulle ICT non hanno migliorato la QoL nelle PwMCI rispetto ad interventi non basati sulle ICT e a controlli passivi (Figura 16). Il Q test ha mostrato un'eterogeneità non significativa  $Q(7) = 7.34$ ,  $p = .39$  e la sua proporzione è risultata molto bassa  $I^2 = 0\%$ .



**Figura 16.** Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare la QoL nelle PwMCI. Ogni quadrato rappresenta l'effect size dello studio assieme al suo intervallo di confidenza al 95%. La grandezza del simbolo è proporzionale al peso dello studio.

### Analisi della sensibilità

Entrambe le analisi della sensibilità hanno dimostrato la robustezza dei risultati. L'effect size medio non variava considerabilmente quando i risultati venivano computati escludendo uno studio alla volta (metodo *leave-one-out*) e nemmeno quando venivano usati diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ . Nel primo caso, l'effect size medio variava tra -.001 e .89 (media = .04±.03) (Tabella 19). Nel secondo caso, variava da .04 a .06 (media = .05±.01) (Tabella 20); dunque, l'effect size rimaneva consistentemente tra valori bassi. L'eterogeneità rimaneva costantemente bassa ( $I^2$  da 0% a 19.47%).

**Tabella 19.** Analisi della sensibilità sulla QoL in PwMCI usando il metodo *leave-one-out*.

Autori e anni	Design dello studio	Effect size medio	95% CI	$I^2$
Bernini et al., 2019	RCT	.05	[-.09; .19]	0%
Djabelkhir et al., 2017	RCT	.04	[-.10; .18]	1%
Djabelkhir et al., 2018	NRSI	-.001	[-.15; .15]	0%
Han et al., 2020	RCT	.04	[-.09; .18]	0%
Infarinato et al., 2020	NRSI	.05	[-.08; .19]	0%
Kim, Han et al., 2020	RCT	.09	[-.05; .23]	0%
Manenti et al., 2020	RCT	.05	[-.09; .19]	0%
Park & Park, 2018	RCT	.01	[-.18; .20]	19.47%

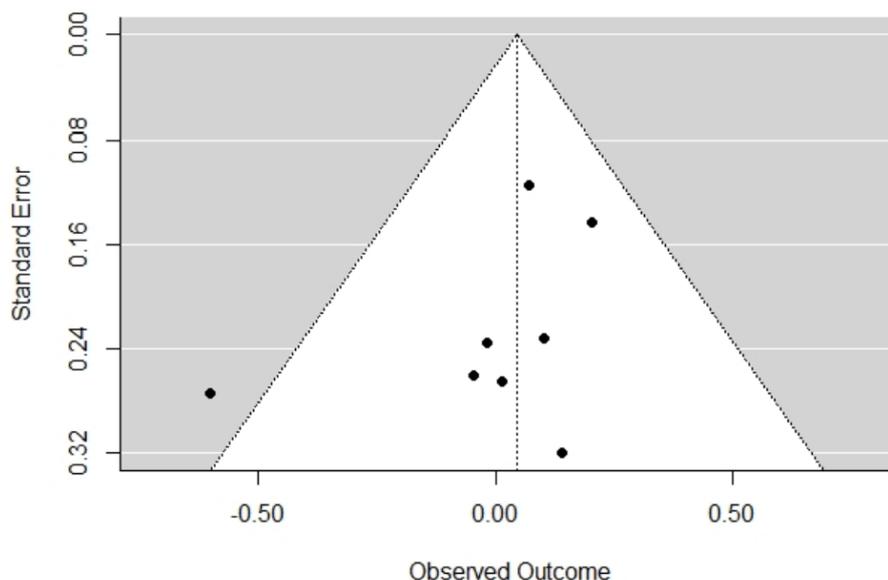
Ogni riga rappresenta i risultati ottenuti escludendo quello studio.

**Tabella 20.** Analisi della sensibilità sulla QoL in PwMCI sulla base di diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ .

		$r_{post-followup}$		
		.6	.7	.8
$r_{pre-post}$	.6	.04 [-.10; .17] ( $I^2 = 0\%$ )	.04 [-.10; .17] ( $I^2 = 0\%$ )	.04 [-.10; .17] ( $I^2 = 0\%$ )
	.7	.05 [-.09; .18] ( $I^2 = 0\%$ )	.05 [-.09; .18] ( $I^2 = 0\%$ )	.05 [-.09; .18] ( $I^2 = 0\%$ )
	.8	.06 [-.07; .18] ( $I^2 = 0\%$ )	.06 [-.07; .18] ( $I^2 = 0\%$ )	.06 [-.07; .18] ( $I^2 = 0\%$ )

### Bias di pubblicazione

Il funnel plot con il metodo *trim and fill* non ha aggiunto alcuno studio ipotetico mancante (Figura 17). Dunque, non è risultata evidenza di Bias di pubblicazione.



**Figura 17.** Funnel plot della QoL nei PwMCI. Ogni punto rappresenta uno studio incluso nella meta-analisi.

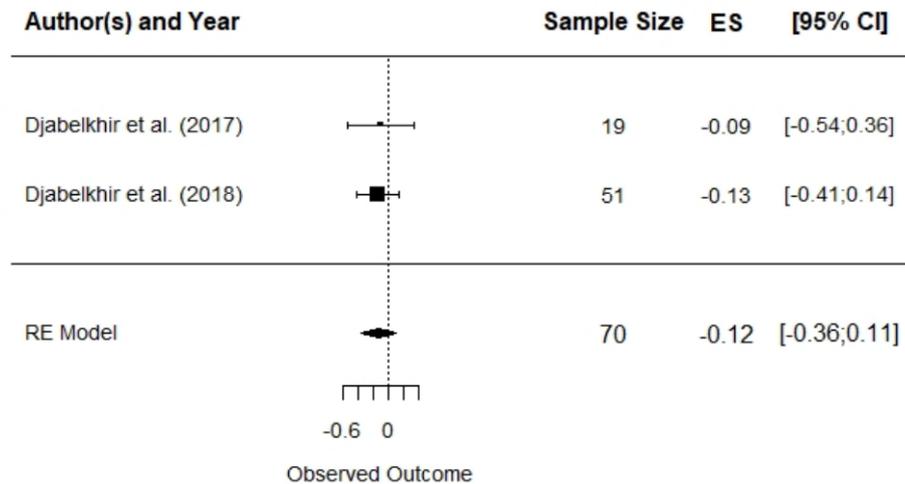
#### *Analisi di moderazione*

I test per i moderatori non sono risultati significativi: età media con  $\chi^2(1) = .01$  e  $p = .93$ , device impiegato con  $\chi^2(1) = 3.66$  e  $p = .06$  e setting sperimentale con  $\chi^2(2) = 2.78$  e  $p = .25$ . Abbiamo escluso i livelli delle variabili per cui era presente un solo studio per evitare risultati non affidabili. Nello specifico, abbiamo escluso gli interventi condotti con la VR quando abbiamo testato per l’impatto dei device impiegati, abbiamo escluso gli interventi condotti a casa o in centro diurno quando abbiamo testato per l’impatto del setting sperimentale. Non è stato possibile studiare l’impatto del setting sperimentale perché ogni partecipante viveva a casa.

#### 2.3.3.7. Efficacia sull’ansia nelle PwMCI

##### *Modello principale*

La meta-analisi ad effetti random ha mostrato un effect size non significativo di piccola magnitudine =  $-.12$  [CI 95%  $-.34; .11$ ] con  $p = .31$ . Gli interventi basati sulle ICT non hanno migliorato l’ansia delle PwMCI rispetto ad interventi non basati sulle ICT e a controlli passivi (Figura 18). Il Q test ha mostrato un’eterogeneità non significativa  $Q(1) = .02$ ,  $p = .89$  e la sua proporzione è risultata molto bassa  $I^2 = 0\%$ .



**Figura 18.** Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel ridurre l'ansia in PwMCI. Ogni quadrato rappresenta l'effect size dello studio assieme al suo intervallo di confidenza al 95%. La grandezza del simbolo è proporzionale al peso dello studio.

#### Analisi della sensibilità

Non abbiamo potuto condurre un'analisi con metodo *leave-one-out* perché avevamo solo 2 studi per questo modello. Invece, nel caso diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$  l'effect size rimaneva pressoché identico. In questo caso, variava da -.15 a -.11 (media =  $-.12 \pm .02$ ) (Tabella 21). L'eterogeneità è rimasta bassa ( $I^2 = 0\%$ ).

**Tabella 21.** Analisi della sensibilità sull'ansia in PwMCI sulla base di diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ .

		$r_{post-followup}$		
		.6	.7	.8
$r_{pre-post}$	.6	-.11 [-.34; .13] ( $I^2 = 0\%$ )	-.11 [-.34; .13] ( $I^2 = 0\%$ )	-.11 [-.34; .13] ( $I^2 = 0\%$ )
	.7	-.12 [-.36; .11] ( $I^2 = 0\%$ )	-.12 [-.36; .11] ( $I^2 = 0\%$ )	-.12 [-.36; .11] ( $I^2 = 0\%$ )
	.8	-.15 [-.38; .09] ( $I^2 = 0\%$ )	-.15 [-.38; .09] ( $I^2 = 0\%$ )	-.15 [-.38; .09] ( $I^2 = 0\%$ )

#### Bias di pubblicazione

Non abbiamo valutato il Bias di pubblicazione con il metodo *trim and fill* perché vi erano solo 2 studi.

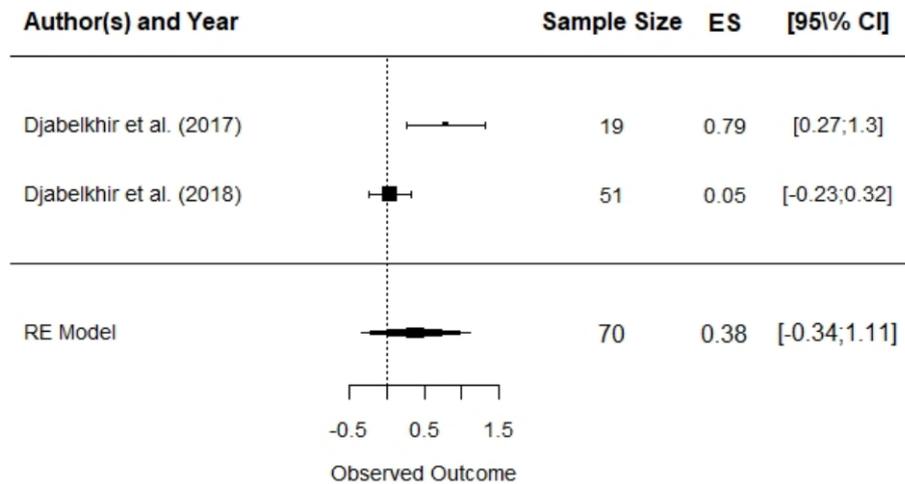
#### Analisi di moderazione

Non abbiamo testato nessun moderatore dato che avevamo solo 2 studi.

#### 2.3.3.8. Efficacia sull'autostima nelle PwMCI

### Modello principale

La meta-analisi ad effetti random ha mostrato un effect size non significativo di piccola magnitudine = .38 [CI 95% -.34; 1.11] con  $p = .30$ . Gli interventi basati sulle ICT non hanno migliorato l'autostima delle PwMCI rispetto ad interventi non basati sulle ICT e a controlli passivi (Figura 19). Il Q test ha mostrato un'eterogeneità significativa  $Q(1) = 6.24, p = .01$  e la sua proporzione è risultata elevata  $I^2 = 83.98\%$ .



**Figura 19.** Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare l'autostima in PwMCI. Ogni quadrato rappresenta l'effect size dello studio assieme al suo intervallo di confidenza al 95%. La grandezza del simbolo è proporzionale al peso dello studio.

### Analisi della sensibilità

Non abbiamo potuto condurre un'analisi con metodo *leave-one-out* perché avevamo solo 2 studi per questo modello. Invece, nel caso diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$  l'effect size rimaneva pressoché identico. In questo caso, variava da .33 a .47 (media =  $.40 \pm .06$ ) (Tabella 22). L'eterogeneità è rimasta elevata ( $I^2$  da 79.87% a 88.10%).

**Tabella 22.** Analisi della sensibilità sull'autostima in PwMCI sulla base di diversi valori di  $r_{pre-post}$  e  $r_{post-followup}$ .

		$r_{post-followup}$		
		.6	.7	.8
$r_{pre-post}$	.6	.33 [-.30; .96] ( $I^2 = 79.89\%$ )	.33 [-.30; .96] ( $I^2 = 79.89\%$ )	.33 [-.30; .96] ( $I^2 = 79.89\%$ )
	.7	.38 [-.34; 1.11] ( $I^2 = 83.98\%$ )	.38 [-.34; 1.11] ( $I^2 = 83.98\%$ )	.38 [-.34; 1.11] ( $I^2 = 83.98\%$ )
	.8	.47 [-.41; 1.35] ( $I^2 = 88.10\%$ )	.47 [-.41; 1.35] ( $I^2 = 88.10\%$ )	.47 [-.41; 1.35] ( $I^2 = 88.10\%$ )

### Bias di pubblicazione

Non abbiamo valutato il Bias di pubblicazione con il metodo *trim and fill* perché vi erano solo 2 studi.

## Analisi di moderazione

Non abbiamo testato nessun moderatore dato che avevamo solo 2 studi.

### 2.3.3.9. Analisi esplorative

Abbiamo anche condotto delle analisi per testare l'impatto degli interventi ICT su MCI e demenza divise in base al tipo di design sperimentale (i.e., RCT o NRSI). I risultati erano in linea con gli altri modelli in cui RCT e NRSI venivano analizzati insieme. Tali analisi sono consultabili su OSF (<https://osf.io/9st8r/>).

### 2.3.4. GRADE assessment

Abbiamo potuto valutare la qualità delle evidenze solo per la QoL, l'umore e l'ansia nelle PwD e solo per la QoL e l'umore nelle PwMCI. La qualità generale delle evidenze è risultata essere molto bassa per tutti gli outcome (v. Tabella 23 per qualità delle evidenze nelle PwD e Tabella 24 per qualità delle evidenze nelle PwMCI). Tutti i domini considerati erano almeno a rischio serio: il risk of bias era quasi sempre alto, i risultati degli studi considerati erano incoerenti ed eterogenei e le evidenze risultavano imprecise, dato che la scarsa grandezza campionaria nella maggioranza degli studi non ha fornito stime degli effetti affidabili. L'unica eccezione è rappresentata dall'obliquità, infatti gli studi inclusi valutavano direttamente l'efficacia degli interventi basati sulle ICT. L'affidabilità inter-rater tra revisori riguardo i giudizi sulla certezza generale dell'evidenza non è stata calcolata: abbiamo il 100% di concordanza dato che ogni outcome è stato classificato come molto basso e ci saremmo aspettati un accordo del 100% per via del caso; in questo caso è impossibile calcolare il *K* di Cohen. L'affidabilità riguardo i singoli domini era di .35 [.13; .58] (60,98%), *K* pesato = .41, ed indicava accordo moderato.

**Tabella 23.** GRADE assessment per gli outcome nelle PwD.

N studi	Certainty assessment						N partecipanti		Effetto	Certezza
	Disegno	RoB	Inconsistenza	Obliquità	Imprecisione	Altre considerazioni	Intervento ICT	Intervento senza ICT o controllo passivo	SMD (95% CI)	
<i>QoL</i>										
2	RCT	Non serio <sup>a</sup>	Serio <sup>b</sup>	Non serio	Molto serio <sup>c</sup>	Bias di pubblicazione fortemente sospettato <sup>d</sup>	31	21	.21 [-1.34; 1.76]	<b>MOLTO BASSA</b>
<i>QoL</i>										
8	Osservazionale	Molto serio <sup>e</sup>	Non serio <sup>f</sup>	Serio	Serio <sup>c</sup>	Nessuna	212	0	.23 [-.01; .46]	<b>MOLTO BASSA</b>
<i>Umore</i>										
8	RCT	Serio <sup>g</sup>	Serio <sup>h</sup>	Non serio	Molto serio <sup>c</sup>	Nessuna	171	78	-.21 [-.64; .22]	<b>MOLTO BASSA</b>

Ansia										
2	RCT	Molto serio <sup>i</sup>	Non serio <sup>j</sup>	Non serio	Serio <sup>k</sup>	Bias di pubblicazione fortemente sospettato <sup>d</sup>	91	11	-.38 [-.60; .16]	<b>MOLTO BASSA</b>

a. RoB 2: la maggior parte dell'informazione veniva da studi con Risk of bias basso o non chiaro (1 studio a basso rischio e 1 studio some concerns).

b. Vi era un'eterogeneità sostanziale di chiara importanza.  $I^2=92\%$ ,  $Q(1)=12$ ,  $p<.05$ . Visivamente, uno studio mostrava un miglioramento e l'altro un peggioramento.

c. Analisi basata su meno di 400 partecipanti. Gli IC includevano miglioramenti e peggioramenti.

d. Il metodo trim and fill non è stato usato perché c'erano solo 2 studi. Adottando una prospettiva conservativa, ritenevamo che il bias di pubblicazione avesse una certa probabilità di essere presente.

e. ROBINS-I: è stato possibile valutare il risk of bias solo in uno studio (rischio critico). I 7 studi restanti non avevano un gruppo di controllo, per cui non sono stati valutati con ROBINS-I. Consideriamo questo come rischio molto serio.

f. Vi era un'eterogeneità di media entità.  $I^2=42\%$ ,  $Q(7)=12$ ,  $p>.05$ .

g. RoB 2: la maggior parte dell'informazione veniva da studi con risk of bias alto (4 studi ad alto rischio e 2 studi con some concerns). RoB 2 Cross-over: 2 studi ad alto rischio.

h. Vi era un'eterogeneità sostanziale di chiara importanza.  $I^2=84\%$ ,  $Q(7)=33$ ,  $p<.05$ . Visivamente, alcuni studi mostravano un miglioramento ed altri nessun effetto.

i. RoB 2: 1 studio ad alto rischio. RoB 2 Cross-over: 1 studio ad alto rischio.

j. Nessuna differenza nella direzione dell'effetto ed eterogeneità minima.  $Q(1)=-.9$ ,  $p>.05$ .

k. Analisi basata su meno di 400 partecipanti.

**Tabella 24.** GRADE assessment per gli outcome nelle PwMCI.

Certainty assessment										
							N partecipanti		Effetto	Certezza
N studi	Disegno	RoB	Inconsistenza	Obliquità	Imprecisione	Altre considerazioni	Intervento ICT	Intervento senza ICT o controllo passivo	SMD (95% CI)	
QoL										
6	RCT	Molto serio <sup>a</sup>	Non serio <sup>b</sup>	Non serio	Molto serio <sup>c</sup>	Nessuna	175	46	.003 [-.16; .16]	<b>MOLTO BASSA</b>
QoL										
2	Osservazionale	Serio <sup>d</sup>	Non serio <sup>e</sup>	Serio	Molto serio <sup>c</sup>	Bias di pubblicazione fortemente sospettato <sup>f</sup>	66	0	.15 [-.10; .39]	<b>MOLTO BASSA</b>
Umore										
6	RCT	Serio <sup>a</sup>	Molto serio <sup>g</sup>	Non serio	Molto serio <sup>c</sup>	Bias di pubblicazione fortemente sospettato <sup>h</sup>	130	46	.01 [-.38; .39]	<b>MOLTO BASSA</b>
Umore										
4	Osservazionale	Molto serio <sup>i</sup>	Molto serio <sup>j</sup>	Non serio	Molto serio <sup>c</sup>	Bias di pubblicazione fortemente sospettato <sup>h</sup>	106	29	-.45 [-.97; .08]	<b>MOLTO BASSA</b>

a. RoB 2: la maggior parte dell'informazione veniva da studi con Risk of bias alto (5 studi ad alto rischio e 1 studio some concerns).

- b. Vi era differenza nella direzione degli effetti, ma minima eterogeneità.  $I^2=0\%$ ,  $Q(5)=6$ ,  $p>.05$ .
- c. Analisi basata su meno di 400 partecipanti. Gli IC includevano miglioramenti e peggioramenti.
- d. ROBINS-I: è stato possibile valutare il risk of bias solo in uno studio (rischio moderato). I 5 studi restanti non avevano un gruppo di controllo, per cui non sono stati valutati con ROBINS-I. Consideriamo questo come rischio molto serio.
- e. Vi era differenza nella direzione degli effetti, ma minima eterogeneità.  $I^2=0\%$ ,  $Q(1)=1$ ,  $p>.05$ .
- f. Il metodo trim and fill non è stato usato perché vi erano solo 2 studi. Adottando una prospettiva conservativa, ritenevano che il bias di pubblicazione avesse una certa probabilità di essere presente.
- g. Vi era un'eterogeneità sostanziale di chiara importanza.  $I^2=76\%$ ,  $Q(5)=23$ ,  $p<.001$ . Visivamente, alcuni studi mostravano un miglioramento e altri un peggioramento.
- h. Il metodo trim and fill ha aggiunto un ipotetico studio mancante. Dunque, vi era evidenza di bias di pubblicazione.
- i. ROBINS-I: è stato possibile valutare il risk of bias solo in due studi (uno studio a rischio critico e uno a rischio serio). I 2 studi restanti non avevano un gruppo di controllo, per cui non sono stati valutati con ROBINS-I. Consideriamo questo come rischio molto serio.
- j. Vi era un'eterogeneità sostanziale di chiara importanza.  $I^2=82\%$ ,  $Q(3)=2316$   $p<.05$ . Visivamente, alcuni studi mostravano un miglioramento e altri un peggioramento.

## 2.4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Negli ultimi decenni sono stati sviluppati diversi interventi basati sulle ICT per il trattamento del declino cognitivo, in particolare di demenza e MCI. Dalla letteratura è noto che tali approcci sono capaci di migliorare diverse funzioni cognitive (e.g., Garcia-Casal et al., 2017). Tuttavia, sappiamo ancora poco riguardo la loro efficacia in altri tipi di outcome psicologici, come la QoL, il benessere psicologico, le interazioni sociali, l'umore, l'ansia, lo stress, il coinvolgimento, l'autoefficacia e l'autostima. Pertanto, al fine di conoscere il ruolo che questi recenti interventi hanno al di là della sfera cognitiva, abbiamo deciso di condurre una sintesi narrativa e quantitativa dell'evidenza pubblicata negli ultimi 10 anni (dal 2010 al 2021). In questa maniera intendevamo fornire informazioni utili a pazienti, parenti, medici, psicologi ed altri professionisti interessati a tali tipi di trattamenti.

### 2.4.1. Sintesi narrativa

In questo campo della letteratura, l'interesse principale è incentrato soprattutto sull'efficacia dei device nel migliorare la QoL (27 studi) e l'umore (24 studi) e, in grado minore, i NPS (10 studi), l'ansia (8 studi) ed il benessere psicologico (5). Al contrario, abbiamo riscontrato una mancanza di interesse verso altre variabili emozionali, psicosociali e psicologiche rilevanti, cioè: autostima (2 studi), autoefficacia (2 studi), interazioni sociali (2 studi), stress (2 studi), senso di solitudine (1) e coinvolgimento (0), nonostante sia noto come queste variabili possano influenzare il decorso della demenza e del MCI (e.g., Khosravi et al., 2016).

La maggior parte delle PwD ha ricevuto gli interventi basati su ICT nelle strutture residenziali in cui vivevano, in accordo con il loro maggiore bisogno di assistenza. Vi era quindi una sovrapposizione tra situazione abitativa e setting sperimentale. Al contrario, le PwMCI vivevano principalmente a casa e ricevevano con più probabilità interventi in altri tipi di setting. Dunque, nel loro caso vi era minore sovrapposizione tra situazione abitativa e setting sperimentale. Questo significa che le PwD hanno preso parte ad interventi nello stesso ambiente in cui vivevano e probabilmente hanno avuto più possibilità di familiarizzare con il device, mentre le PwMCI potrebbero aver avuto meno opportunità di usare i device e dunque di impegnarsi nelle attività con successo.

Approssimativamente, vi era lo stesso numero di RCT e NRSI. Circa la metà degli studi (25) sono stati identificati dagli autori originali come studi pilota e 4 come case studies. Solitamente gli studi pilota sono eseguiti per testare la fattibilità di un intervento, per pianificare un trial più robusto e, in generale, per valutare se vale la pena investire in un intervento; ciò implica che buona parte di essi non sono rigorosi o

sufficientemente potenti (Abbott, 2014). Tra gli studi inclusi non vi erano quasi mai tentativi di replicazione. Può essere che gli autori abbiano giustificato la scarsa grandezza campionaria dei loro studi ex-post, etichettandoli retrospettivamente come studi pilota oppure può essere che i risultati ottenuti non li abbiano incoraggiati ad indagare ulteriormente.

L'eterogeneità tra studi era alta: quasi ogni studio presentava un unico tipo di intervento, con pochissimi tentativi di replicazione. Inoltre, sebbene gli RCT siano intrinsecamente di qualità maggiore rispetto agli NRSI, il nostro Risk of bias assessment ha evidenziato che entrambi risultavano avere un livello di rischio di bias alto o critico, con solo pochi studi ad un livello di rischio moderato e nessun caso ad un livello di rischio basso. Oltre a questo, dobbiamo considerare che ben 15 NRSI non sono stati valutati per il Risk of bias, perché non includevano un gruppo di controllo; in questi casi è particolarmente difficile concludere che un cambiamento osservato sia dovuto all'effetto dell'intervento basato su ICT. In generale, mancavano totalmente studi randomizzati di alta qualità. Solo un paio di trial erano stati preregistrati, mentre nella maggior parte dei casi non era chiaro se vi fosse stata una selezione arbitraria dei risultati riportati. In alcuni studi, i partecipanti erano in cieco (i.e., non sapevano se fossero stati inclusi nel gruppo sperimentale o di controllo), ma solitamente sapevano a quale gruppo fossero stati assegnati, e questo potrebbe aver influenzato fortemente le loro risposte. Sebbene in questo ambito di ricerca sia impossibile rendere i partecipanti ciechi sull'intervento ricevuto, sarebbe stato possibile rendere ciechi i ricercatori che conducevano le analisi statistiche e coloro che valutavano i partecipanti con test/questionari. I dati erano quasi sempre disponibili per tutti o quasi tutti i partecipanti, tuttavia, a volte vi erano differenze sostanziali tra i campioni al pre-intervento ed al post-intervento, senza che questo venisse corretto in alcun modo o senza analisi della sensibilità. Questo ha potuto portare a prendere in considerazione solo partecipanti con specifici fattori prognostici (e.g., alta motivazione).

Alla luce di tutto questo, la sintesi dei risultati deve essere interpretata con cautela ed in generale questa area di ricerca dovrebbe essere inquadrata come ad alto rischio.

#### **2.4.2. Sintesi quantitativa**

Dei 48 studi inclusi nella revisione sistematica, 32 sono stati inclusi nella parte meta-analitica. Sono stati condotti 9 modelli di regressione divisi per tipo di outcome considerato e per tipo di declino cognitivo (demenza o MCI). Contrariamente alle nostre ipotesi e alla letteratura corrente, i nostri risultati suggeriscono che gli interventi basati sulle ICT non producano alcun beneficio in termini di QoL, benessere psicologico, umore ed autostima. Questa discrepanza può essere dovuta alla ridotta ampiezza campionaria degli studi inclusi, che potrebbe aver impedito ai risultati di raggiungere la significatività statistica. Oltre a questo, vi possono essere diverse ragioni per cui tali interventi risultano avere un'efficacia limitata in tal senso. Gli interventi basati sulle ICT potrebbero essere stati troppo brevi e/o non intensivi a sufficienza e questo potrebbe aver impedito agli anziani di familiarizzare con i device e di diventare più esperti nel loro uso (Czaja et al., 2006). Inoltre, le attività impiegate negli interventi potrebbero non essere state coinvolgenti abbastanza, forse perché richiedevano dei passaggi percepiti come difficili o come troppo ripetitivi (e.g., accendere e spegnere i device, aspettare l'avvio dei software, scarsa responsività dei device) (Gatti, Brivio, & Galimberti, 2017). Un'altra ragione potrebbe essere legata al pregiudizio verso le nuove tecnologie che gli anziani potrebbero avere, assieme ad un senso di inadeguatezza ed una mancanza di abilità in questo specifico dominio (Vroman, Arthanat, & Lysack, 2015), che potrebbero aver impedito loro di percepire le ICT come utili. Infine, la presenza del caregiver o di un professionista che offriva supporto durante gli interventi, come riportato dalla maggior parte degli studi considerati, potrebbe essere stata percepita come un aiuto intrusivo che ha impedito agli anziani di fare pratica e di ottenere risultati positivi in autonomia (Gatti et al., 2017).

Nonostante ciò, vi sono state delle eccezioni, anche in base alle analisi per sottogruppi ed alle analisi di sensibilità. Infatti, i nostri risultati suggeriscono che tali interventi migliorino l'ansia – in linea con le nostre ipotesi – ed i sintomi neuropsichiatrici (NPS) nelle PwD. Nel primo caso, abbiamo trovato un effect size di piccola entità e bassa eterogeneità. Nel secondo, un effect size medio ed un'eterogeneità sostanziale. Questo significa che gli studi variavano molto e non erano coerenti tra loro. Sono necessari ulteriori studi per comprendere quali caratteristiche degli interventi considerati hanno reso possibile questo beneficio nelle PwD. Studi futuri dovranno anche tentare di esaminare l'impatto delle ICT sui NPS prendendo in considerazione specifici NPS (e.g., agitazione, disinibizione, disturbi motori e del sonno) e psicologici (e.g., ansia, apatia, disforia). In aggiunta, queste analisi sono state condotte solo su 3 e 5 studi rispettivamente, motivo per cui non possiamo considerare queste evidenze come particolarmente solide.

Le analisi di sensibilità eseguite per ognuno dei 9 modelli meta-analitici con diverse correlazioni tra time point conferma la robustezza dei risultati per tutti gli outcome analizzati. Al contrario, l'analisi di sensibilità condotta usando il metodo *leave-one-out* ha prodotto a volte una variazione considerevole degli effect size. Nello specifico, in relazione all'efficacia sulla QoL e sull'umore nella demenza, abbiamo trovato un piccolo effect size significativo quando venivano esclusi 2 ed uno studio, rispettivamente. Rispetto ai NPS nelle PwD, l'effetto diventava piccolo o non significativo quando venivano esclusi 2 studi.

Per quanto riguarda il bias di pubblicazione, il metodo *trim and fill* non ha imputato alcuno studio mancante in nessuna delle 9 meta-analisi. Tuttavia, anche se tale metodo viene considerato come una valida tecnica per individuare un eventuale bias di pubblicazione, occorre notare che in generale è particolarmente difficile escludere completamente la possibilità che questo bias sia presente (Carter, Schönbrodt, Gervais, & Hilgard, 2019), per cui questo risultato va preso con cautela.

Abbiamo preso in considerazione quattro fattori per le nostre analisi di moderazione: l'età media dei partecipanti, il device usato, la situazione abitativa ed il setting sperimentale. Contrariamente alle nostre ipotesi, l'età media non è mai risultata essere un moderatore significativo: quando l'intervento risultava efficace, funzionava allo stesso modo per ogni età; viceversa, quando risultava essere inefficace, lo era sia per i meno anziani, che per i più anziani, indipendentemente dal tipo di disturbo neurocognitivo. Questo risultato contraddice l'evidenza di altri lavori che mostrano come l'età giochi un ruolo nel determinare l'efficacia degli interventi (e.g., Pilotto et al., 2011).

Rispetto al tipo di ICT usato, abbiamo confrontato computer, computer touch-screen, tablet, smartphone, VR e ICT multipli. Sebbene le ICT, in generale, non abbiano migliorato la QoL nelle PwD, abbiamo trovato un effect size significativo di piccola entità quando consideravamo le ICT multiple e medio quando consideravamo la VR. Similmente, anche se le ICT non miglioravano l'umore nelle PwMCI, abbiamo riscontrato un effect size significativo di grande magnitudine quando consideravamo solo gli interventi basati sulla VR. Questi risultati sono in linea con i risultati di D'Cunha e colleghi (2019) e con le nostre ipotesi. Probabilmente, la VR riesce ad integrare un insieme complesso di stimoli (e.g., immagini vivide, suoni realistici) in una maniera che aiuta la persona a sentirsi fisicamente presente in un ambiente e ad incrementare le sensazioni piacevoli. Nonostante questi vantaggi, occorre sottolineare che l'uso di questi device può causare nausea e confusione (i.e., *motion sickness*), ragion per cui non possono essere usati con gli anziani che sono particolarmente sensibili a tali problemi (Saredakis et al., 2020). D'altra parte, in contrasto con la letteratura precedente (Garcia-Casal et al., 2017; Tyack & Camic, 2017) e le nostre ipotesi, gli interventi basati sui computer e sui computer touch-screen non hanno dimostrato di essere efficaci. Non avevamo ipotizzato che gli interventi basati su ICT multiple avrebbero prodotto risultati significativi; ritenevamo, infatti, che l'utilizzo di più device nello stesso intervento richiedesse un impegno eccessivo. È possibile che usare più device insieme sia più stimolante per i partecipanti, mentre, ad esempio, usare una singola app su un tablet può risultare un'esperienza meno coinvolgente. In tutte le altre analisi, non abbiamo trovato alcuna differenza tra i device.

Un altro fattore, esaminato per la prima volta in questa revisione, è la situazione abitativa dei partecipanti (casa vs. struttura residenziale). In generale, la QoL nelle PwD non è migliorata a seguito di

interventi basati sulle ICT; tuttavia, quando abbiamo considerato solo i partecipanti che vivevano all'interno delle strutture residenziali, abbiamo trovato un effect size medio significativo. Similmente, l'umore non è risultato migliorare nelle PwMCI, ma anche in questo caso, considerando solo le persone che vivevano nelle strutture residenziali, abbiamo riscontrato un effect size grande. Questo risulta in linea con le nostre ipotesi. Le strutture residenziali sembrano offrire un ambiente "arricchito" capace di stimolare le risorse residue degli anziani (Volkers & Scherder, 2011).

Il fattore finale che abbiamo considerato è il setting sperimentale. Abbiamo confrontato casa, struttura residenziale, ospedale, centro diurno, memory clinic e setting misto. Seppure gli interventi non abbiano migliorato la QoL nelle PwD in generale, abbiamo trovato un effect size medio quando gli interventi venivano condotti nelle strutture residenziali. Inoltre, sebbene l'umore nelle PwMCI non sia migliorato, abbiamo trovato un effect size grande quando gli interventi venivano condotti nelle strutture residenziali. Questo è coerente con la letteratura precedente (Rapaport et al., 2017) e le nostre ipotesi. Può essere che i trattamenti condotti nelle case di riposo abbiano migliorato le relazioni tra i residenti ed il personale (Rapaport et al., 2017). Un'altra possibile spiegazione è che nelle strutture residenziali si sia appreso più facilmente ad interagire con successo con le nuove tecnologie perché gli ospiti tendevano a ricevere più assistenza dai professionisti rispetto agli altri setting. In alternativa, può essere che ricevessero semplicemente più supporto e attenzione da parte dei professionisti e che ciò promuovesse una migliore QoL e umore. Tuttavia, dato che le strutture residenziali spesso rappresentavano sia il setting sperimentale che la situazione abitativa dei partecipanti, è necessario che nuovi studi distinguano tra questi due fattori.

Come già affermato, tali risultati dovrebbero essere considerati con cautela, dato che a livello individuale gli studi avevano un alto rischio di avere bias metodologici al loro interno. La prevalenza di studi ad alto rischio o a rischio critico è evidente anche quando ogni studio veniva pesato per l'inverso della loro varianza. Inoltre, questa bassa affidabilità è stata confermata dal GRADE assessment. La qualità globale dell'evidenza risultava essere molto bassa per tutti gli outcome per tutti i design sperimentali. I domini del Risk of bias e dell'imprecisione erano sempre almeno ad un livello di rischio serio, mentre l'inconsistenza, l'obliquità e il bias di pubblicazione non risultavano essere ad un livello serio in tutti i casi.

### **2.4.3. Limiti degli studi considerati**

Nel considerare questi risultati occorre tenere presente la vasta eterogeneità osservata. Quasi tutti gli studi adottavano il proprio intervento basato sulle ICT con la loro unica combinazione di device e attività. Non è stata condotta nessuna replicazione che mostrasse una stabilità dei risultati per tipo di intervento. Questo impedisce di trarre conclusioni forti riguardo l'efficacia degli interventi considerati. Gran parte dell'evidenza proveniva da studi pilota o comunque da studi con bassa potenza statistica che non sono stati progettati in maniera rigorosa. Circa metà delle ricerche incluse erano NRSI, pertanto buona parte delle evidenze erano prodotte da studi con soggetti non randomizzati e con risultati probabilmente influenzati da variabili non controllate. Inoltre, diversi lavori non avevano nemmeno un gruppo di controllo, tantomeno riportavano analisi che controllavano per l'effetto di possibili fattori di confondimento. Quasi tutti gli studi sono stati condotti con la presenza continuativa del caregiver o di un professionista (solo in 10 studi questa condizione era la stessa anche nei gruppi di controllo). Benché possa risultare complesso concepire un intervento in cui gli anziani con declino cognitivo utilizzino dispositivi poco familiari in modo indipendente, la presenza di un'altra persona rappresenta indubbiamente un potenziale fattore di confondimento. Questa circostanza accentua la necessità di fornire agli anziani un'istruzione approfondita sull'uso delle ICT prima di proporre loro un intervento completamente basato su tali strumenti.

I criteri per classificare i partecipanti con MCI o demenza variavano ampiamente da studio a studio. In certi casi, la classificazione si basava su una valutazione approfondita condotta prima dello studio, in altri casi, le diagnosi si basavano su semplici test di screening, come il Mini Mental State Examination. In

particolare, quando si faceva ricorso a procedure di valutazione meno approfondite, c'era il rischio che le diagnosi fossero meno accurate. Tale imprecisione potrebbe, a sua volta, aver compromesso la comparabilità tra gli studi, poiché i partecipanti potrebbero aver presentato caratteristiche più eterogenee di quanto inizialmente presupposto. Non tutti gli studi hanno riportato il tipo di MCI o di demenza che i partecipanti avevano e anche questo può aver portato ad una generalizzazione inappropriata dei risultati. In molti casi, non è stato possibile ottenere le medie, le DS e la grandezza campionaria in tutti i time point, neppure quando gli autori originali sono stati contattati direttamente, e questo ha escluso una grande proporzione di evidenze dalla sintesi quantitativa, con conseguenze sulla generalizzabilità dei risultati.

Su queste basi, l'eterogeneità degli interventi considerati, la mancanza di studi rigorosi, la presenza continua di un caregiver/professionista, l'eterogeneità delle procedure diagnostiche e la mancanza di dati grezzi da includere nella parte meta-analitica emergono come potenziali fonti di distorsione nella valutazione complessiva degli effetti degli interventi basati sulle ICT.

#### **2.4.4. Limiti del processo di revisione**

I punti di forza della presente revisione sistematica sono la strategia di ricerca, il processo di estrazione dei dati e l'assessment del Risk of bias e della qualità delle evidenze condotte in accordo con le raccomandazioni del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews* (Higgins et al., 2021). Questi processi sono stati eseguiti da due revisori indipendenti con l'aiuto degli altri autori in caso di disaccordo. L'affidabilità inter-rater non è risultata sempre sostanziale, ma a volte solo moderata. Inoltre, alcuni degli NRSI non avevano un gruppo di controllo; dunque, non abbiamo potuto valutare il loro Risk of bias usando lo strumento *ROBINS-I*; per questo motivo, non abbiamo potuto delineare un quadro chiaro dei punti di forza e di debolezza di tali studi. Non abbiamo potuto condurre un'analisi della sensibilità per confrontare diversi livelli di Risk of bias perché avevamo pochi studi a rischio moderato e nessuno a basso rischio. In aggiunta, per l'identificazione degli studi ci siamo basati solo su un numero limitato di database e abbiamo scelto di considerare solo lavori peer-reviewed e di escludere studi qualitativi. Questo fa sì che la presente revisione non contempli tutti i lavori condotti sull'argomento. L'esclusione di studi in lingue diverse dall'inglese, inoltre, potrebbe aver introdotto un bias di selezione. Infine, non tutti gli autori degli studi considerati hanno fornito i dati grezzi e questo ci ha impedito di includere un numero significativo di studi nella sintesi quantitativa.

#### **2.4.5. Implicazioni pratiche e ricerca futura**

Abbiamo riscontrato evidenza limitata del fatto che gli interventi basati sulle ICT migliorino i NPS e l'ansia in PwD e che la VR sia più efficace di altri device. Inoltre, le strutture residenziali sembrano essere il setting più adatto per la somministrazione di tali trattamenti. Gli studi futuri dovranno essere più rigorosi e potenti. Che si tratti di uno studio randomizzato o meno, è fondamentale che le fonti di bias vengano minimizzate, dal processo di randomizzazione alla selezione dei risultati che vengono riportati nell'articolo. I caregiver e i professionisti non dovrebbero essere continuamente presenti durante gli interventi, per escludere la possibilità che gli effetti siano attribuibili semplicemente ad una maggiore interazione sociale. Per affrontare il problema della diagnosi, è auspicabile usare strumenti di valutazione clinica internazionali che consentano di fare confronti coerenti tra partecipanti di diversi studi. Inoltre, è importante esplorare se gli interventi siano più efficaci per specifici tipi di MCI (i.e., amnesico o non-amnesico, dominio singolo o multidominio) e demenza (e.g., malattia di Alzheimer, demenza vascolare, demenza fronto-temporale). Infine, dovrebbero essere indagate le caratteristiche che sembrano ottimizzare l'efficacia degli interventi, per esplorare in modo approfondito, per esempio, se gli interventi siano effettivamente più efficaci nelle strutture residenziali, o se la VR e i device multipli siano effettivamente strumenti più adatti e perché.

Dal punto di vista pratico, questa revisione sistematica e meta-analisi ha permesso di orientare la progettazione dello studio sperimentale previsto nelle strutture residenziali del territorio. Inizialmente, l'intenzione era quella di implementare un intervento basato ICT per ridurre l'isolamento e favorire la partecipazione sociale tra gli anziani ospitati nelle strutture residenziali. Tuttavia, i risultati del presente lavoro non hanno confermato l'efficacia di interventi basati su device digitali nel raggiungimento di tale obiettivo. Al momento, quindi, non sono presenti dispositivi o interventi promettenti in grado di migliorare la partecipazione sociale degli anziani con declino cognitivo. Pertanto, questo tipo di intervento è stato riconsiderato, scartando l'impiego di dispositivi digitali per il miglioramento della partecipazione sociale degli anziani. Invece, abbiamo deciso di focalizzarci su un approccio psicosociale più tradizionale. In futuro, sarà necessario sviluppare nuove soluzioni, anche coinvolgendo direttamente gli anziani nello sviluppo dell'intervento in modo che da garantire che sia in linea con le loro esigenze e preferenze.

### 3. LO STUDIO SPERIMENTALE DI INTERVENTO CON TERAPIA DI STIMOLAZIONE COGNITIVA (CST)

#### 3.1. OBIETTIVI E IPOTESI

La presente ricerca si proponeva di ampliare la comprensione dell'efficacia della Terapia di Stimolazione Cognitiva (CST) nel migliorare la cognizione globale, il linguaggio e la qualità di vita in anziani con demenza lieve-moderata che vivono in strutture residenziali del territorio marchigiano. La rilevanza di replicare i risultati delle precedenti ricerche risiedeva nella necessità di consolidare la validità scientifica delle evidenze precedenti, fornendo una base più robusta per l'applicazione clinica ad altri contesti e la progettazione di interventi mirati. Contestualmente, lo studio sperimentale si è proposto di approfondire risultati contrastanti presenti nella letteratura concernenti gli effetti della CST su memoria, attenzione, orientamento spazio-temporale, NPS, sintomi depressivi e solitudine percepita. Questo lavoro ha voluto, quindi, chiarire le incongruenze attuali, identificando potenziali fattori critici che influenzano le risposte individuali. Oltre a questo, si intendeva ampliare le conoscenze sulla CST esplorando eventuali effetti su variabili psicofisiologiche, meta-linguistiche e relative alla cognizione sociale, tenendo conto di moderatori, quali età, genere, scolarità e anni trascorsi in residenza. Inoltre, L'approccio multidimensionale della ricerca ha voluto fornire una visione completa degli effetti della CST, consentendo la progettazione di interventi psicosociali più efficaci e personalizzati.

In particolare, gli obiettivi erano:

- 1) esaminare in anziani over 60 con demenza lieve-moderata, residenti in strutture del territorio marchigiano, gli effetti della CST rispetto ad un intervento di controllo attivo, sui seguenti aspetti:
  - a) variabili cognitive: funzionamento cognitivo globale, orientamento spazio-temporale, memoria, linguaggio, fluenza, abilità visuo-spaziali, competenza definitoria;
  - b) variabili psicosociali: QoL e solitudine percepita;
  - c) variabili cliniche: sintomi depressivi e NPS (e relativo stress degli operatori);
  - d) variabili legate alla cognizione sociale: ToM affettiva e ToM cognitiva;
  - e) variabili psicofisiologiche: qualità e durata del sonno, attività motoria, frequenza respiratoria e frequenza cardiaca notturna, HRV (misurata in veglia a riposo);
- 2) esaminare se la CST avesse effetti diversi sulla base della severità della demenza;
- 3) fornire eventuali raccomandazioni per studi futuri sulla base dei risultati ottenuti, proponendo pratiche evidence-based e l'uso di nuovi device digitali di monitoraggio applicabili nelle strutture residenziali del territorio.

Relativamente alle ipotesi sulla cognizione, ci aspettavamo di trovare un miglioramento o un mantenimento nel funzionamento cognitivo globale, nel linguaggio e nella QoL nel gruppo CST e non in quello di controllo (Carbone et al., 2021; Lobbia et al., 2019). Le diverse attività di questo protocollo vanno ad incidere su una serie molto disparata di funzioni cognitive, che cambiano da sessione a sessione. Il fatto di concentrarsi non su funzioni specifiche, come avviene nei training di potenziamento, ma piuttosto su più processi e abilità che possono essere coinvolti contemporaneamente in diverse abilità, dovrebbe produrre effetti positivi sul funzionamento cognitivo generale (Spector et al., 2003). Nonostante le evidenze siano meno solide a riguardo (Lobbia et al., 2019), ci aspettavamo anche un miglioramento della memoria e dell'orientamento spazio-temporale. La CST, infatti, richiede di rievocare ricordi autobiografici anche molto lontani nel tempo, di ricordare le attività delle sessioni precedenti e di riferire ogni volta la data ed il luogo correnti; pertanto, stimolerebbe in maniera diretta la memoria e l'orientamento spazio-temporale. Non

abbiamo evidenze riguardo ad un possibile miglioramento delle abilità visuo-spaziali; pertanto, il nostro studio è il primo ad esplorare l'efficacia della CST su tale funzione cognitiva. Non vi sono nel protocollo CST attività esplicitamente di natura visuo-spaziale; perciò, ogni miglioramento sarebbe da attribuire ad un generale incremento delle funzioni cognitive correlate in maniera più o meno stretta con tale abilità. Rispetto al linguaggio, ci attendevamo un miglioramento della fluenza solo nel gruppo sperimentale. I cambiamenti nel linguaggio sarebbero da attribuire, oltre alle specifiche sessioni con attività che propongono stimoli verbali, al fatto che i partecipanti interagiscono costantemente con gli altri membri del gruppo e con chi conduce l'intervento (Capotosto et al., 2017; Spector et al., 2003).

Il presente lavoro è il primo che ha inteso indagare in individui con demenza competenze linguistiche complesse quali l'abilità di esplicitare il significato di parole, in particolare di termini che designano le emozioni. Abbiamo visto da altri tipi di interventi psicosociali (Rosell-Clari & Valles Gonzalez, 2016; Valles Gonzalez & Rosell-Clari, 2014) come sia possibile migliorare le abilità meta-linguistiche nella demenza, nello specifico la comprensione del sarcasmo che richiede parimenti una comprensione delle intenzioni e dei pensieri altrui, oltre a caratterizzarsi come abilità di tipo metalinguistica, benché meno specifica di quella definitoria. Pertanto, ci aspettavamo un miglioramento della capacità di definire le parole nel gruppo CST,

Gli effetti della CST non sono mai stati finora indagati direttamente sulla cognizione sociale, specificatamente, sulla ToM affettiva e cognitiva. In generale, sembra che sia possibile migliorare alcuni aspetti, in particolare, il riconoscimento delle emozioni tramite interventi con caratteristiche comuni alla CST (Rosell-Clari & Valles Gonzalez, 2016; Valles Gonzalez & Rosell-Clari, 2014). Pertanto, ci si aspettava ad un possibile miglioramento in entrambi i tipi di ToM (cognitiva e affettiva) solo nel gruppo CST. La CST, attraverso il suo approccio integrato che coinvolge la stimolazione di diversi aspetti cognitivi, l'interazione socio-comunicativa e l'aspetto emozionale, potrebbe plausibilmente costituire un contesto favorevole al potenziamento della ToM. Infatti, le attività proposte in gruppo e l'atteggiamento di ascolto verso tutti i membri del gruppo potrebbero stimolare la capacità di comprendere e di interpretare gli stati mentali degli altri. In particolare, la partecipazione ad abituali conversazioni/discussioni collettive potrebbe fornire un terreno fertile per l'osservazione e la comprensione delle emozioni e delle opinioni degli altri partecipanti.

Per quanto riguarda le variabili psicologiche -psicosociali-, ci aspettavamo un miglioramento della QoL nel gruppo CST e non in quello di controllo e, sebbene l'evidenza sia meno coerente e solida, anche una diminuzione della solitudine percepita (Lobbia et al., 2019). Partecipare ad attività stimolanti ed avere successo in compiti significativi potrebbe contribuire a migliorare la fiducia in sé e a fornire un senso di scopo e di auto-realizzazione (Kitwood, 1997; Moyle et al., 2011). I membri del gruppo CST potrebbero, infatti, sentirsi utili e capaci di contribuire a qualcosa di cui sono parte attiva. Le attività che coinvolgono la propria storia personale e la condivisione di ricordi si ritiene possano contribuire a preservare un senso di sé e di identità personale (Kitwood, 1997). La CST potrebbe anche migliorare la QoL riducendo la noia ed il senso di monotonia che potrebbe accompagnare la vita quotidiana. Inoltre, la costante interazione sociale, il confronto con gli altri membri del gruppo e la condivisione di opinioni ed esperienze potrebbero ridurre il senso di isolamento e di solitudine percepita contribuendo a far sentire le persone parte di una rete sociale e maggiormente supportate emozionalmente (Moyle et al., 2011).

Nonostante l'evidenza sia solo modesta (Carbone et al., 2021; Lobbia et al., 2019), ci attendevamo, inoltre, una diminuzione dei sintomi depressivi e dei NPS nel gruppo CST e non in quello di controllo. La CST potrebbe ridurre questi sintomi clinici agendo su diversi livelli. Partecipare ad attività di gruppo sembra offrire una distrazione dai pensieri negativi, oltre a ridurre il senso di isolamento attraverso la promozione dell'interazione sociale in un contesto di gruppo (Burley, Burns, Lam, & Brodaty, 2022). Il coinvolgimento in attività di successo potrebbe contrastare i sentimenti di vuoto e di apatia, mentre il vivere emozioni positive grazie a momenti di svago e l'esplorazione dei propri ricordi personali potrebbe contribuire a migliorare l'umore generale (Gonzalez, Mayordomo, Torres, Sales, & Meléndez, 2015; Theleritis, Siarkos, Politis, Katirtzoglou, & Politis, 2018). Inoltre, il fatto che le attività siano coordinate e supervisionate da una persona appositamente formata potrebbe fornire un'occasione per sentirsi maggiormente compresi ed esprimere in

maniera positiva le proprie emozioni, riducendo anche i comportamenti caratterizzati da aggressività e disinibizione (e.g., Nakanishi et al., 2018). La promozione dell'interazione sociale potrebbe anche mitigare l'agitazione psicomotoria e ridurre l'ansia (Arai, Khaltar, Ozaki, & Katsumata, 2021; Hwang, Massimo, & Hodgson, 2020). La struttura della CST, poi, potrebbe contribuire a gestire l'irritabilità fornendo un ambiente prevedibile e accogliente (Sadowsky & Galvin, 2012).

Per quanto riguarda la qualità del sonno, aspetto mai indagato ad oggi, la CST, tramite la regolarità delle sue sessioni, potrebbe creare una routine costante idonea a indurre un migliore ritmo sonno-veglia (Zisberg et al., 2010). Inoltre, recenti evidenze sostengono un'associazione tra sonno e NPS nella demenza (Winsky-Sommerer et al., 2019); di conseguenza, qualora la CST riduca i NPS, potrebbe verificarsi un miglioramento concomitante della qualità del sonno. Anche alla luce di ciò, ci aspettavamo un effetto positivo della CST sul sonno. Tale effetto, indagato per la prima volta in questo studio, potrebbe esprimersi attraverso diversi tipi di misure, quali una ridotta agitazione a letto, un ridotto numero di risvegli notturni oppure anche un aumento delle ore di sonno totali o un miglioramento della proporzione dei diversi stadi del sonno sul totale, espresso per esempio come aumento del tempo nello stadio NREM profondo e diminuzione del tempo nello stadio NREM leggero.

Per quanto riguarda la variabilità della frequenza cardiaca (HRV), sono presenti alcuni casi in cui degli interventi psicosociali riescono ad aumentare tale variabile in PwMCI, per esempio attraverso un training di attenzione e velocità di elaborazione (Lin et al., 2017, 2020), ed in PwD, per esempio a seguito di un intervento di musicoterapia (Kurita et al., 2006) e di un training di memoria svolto assieme ad esercizi fisici (Schwarck et al., 2021). Tuttavia, tali cambiamenti presentati dagli anziani con deterioramento cognitivo sono di tipo fasico, mentre i cambiamenti tonici trovati in letteratura sono stati riscontrati in anziani sani (Eggenberger et al., 2020). In ogni caso, sembrano esistere dei meccanismi che legano migliori abilità cognitive ad un'aumentata HRV nelle persone con declino cognitivo, in accordo con il NVM (Thayer & Lane, 2009). Questo lavoro è il primo a studiare l'effetto della CST sulla HRV. Sulla base delle evidenze presentate, ci attendevamo un aumento della HRV a riposo nel gruppo CST e non in quello di controllo. Nello specifico, ci aspettavamo un aumento del tono parasimpatico, come già riscontrato in altri interventi (Eggenberger et al., 2020; Kurita et al., 2006; Lin et al., 2017, 2020; Schwack et al., 2021), indicizzato tramite la RMSSD.

Inoltre, tra i nostri obiettivi rientrava anche capire se gli effetti della CST cambiassero in base al livello di severità della demenza. L'intervento, infatti, sarebbe potuto risultare più efficace per le persone con funzionamento cognitivo basso e meno per le persone con funzionamento cognitivo alto, in accordo con l'ipotesi della compensazione (Lövdén, Brehmer, Li, & Lindenberger, 2012; Titz & Karbach, 2014). Secondo tale teoria, gli interventi psicosociali offrono benefici differenziati a seconda del livello di funzionamento cognitivo di partenza. Individui con alto funzionamento traggono minori vantaggi dell'intervento perché già operano al loro livello ottimale e dunque hanno meno possibilità di migliorare ulteriormente. Al contrario, persone con basso funzionamento cognitivo beneficiano di più degli effetti dell'intervento perché riattivando le proprie risorse residue hanno più margine di miglioramento. Contrariamente alla teoria della compensazione, la teoria della magnificazione afferma che sono le persone con un funzionamento cognitivo elevato a trarre maggiori benefici dall'intervento, perché, disponendo di risorse cognitive più efficienti, si trovano nella condizione migliore per apprendere e implementare nuove abilità. Inoltre, sostiene che un livello più elevato di funzionamento cognitivo sia essenziale per impegnarsi pienamente e trarre il massimo vantaggio dalle attività proposte durante l'intervento. In accordo con i risultati di uno studio sugli effetti di un training di memoria di lavoro su anziani sani (Borella, Carbone, Pastore, De Beni, & Carretti, 2017), non ci aspettavamo di trovare una conferma definitiva a favore di una delle due ipotesi, ma piuttosto di osservare un effetto di compensazione per alcune variabili e un effetto di magnificazione per altre.

Infine, abbiamo anche voluto contribuire a chiarire se la ToM fosse un'abilità indipendente dal funzionamento cognitivo globale (Kong et al., 2022) o in qualche modo associata (Keightley et al., 2006; Sullivan & Ruffman, 2004). Dato che la CST non stimola direttamente il riconoscimento di emozioni né l'assunzione delle prospettive degli altri, ipotizzavamo che eventuali miglioramenti nella ToM fossero

attribuibili ad un incremento della cognizione generale. Ci aspettavamo una relazione positiva tra ToM affettiva e competenza definitoria sulla base di studi condotti con anziani sani (Bianco et al., 2022) ed anche una relazione positiva tra ToM cognitiva e competenza definitoria, essendo entrambe abilità meta-rappresentative esplicite. Ipotizzavamo, inoltre, un'associazione tra la qualità del sonno e il funzionamento cognitivo, in particolare della memoria (Chee et al., 2006; Durmer & Dinges, 2005; Harrison & Horne, 2000a, b; Lieberman et al., 2006) e dell'attenzione (Casagrande et al., 2006; Dinges, 1991; Lim & Dinges, 2008; McCarthy & Waters, 1997). Ci aspettavamo anche di trovare una relazione positiva con la QoL (Sella et al., 2023; WHO, 2004) ed una negativa con i sintomi depressivi, dato che una migliore qualità del sonno è associata a migliore umore (Huck et al., 2008; Kahn-Greene et al., 2006). Ipotizzavamo infine una relazione positiva tra HRV e funzionamento cognitivo globale e singoli domini cognitivi (Forte et al., 2019) e una relazione negativa tra sintomi depressivi e HRV (Kemp, Quintana, 2010; Leistedt et al., 2011; Schulz et al., 2010).

## **3.2. METODO**

### **3.2.1. Partecipanti**

I partecipanti sono stati reclutati all'interno di 6 strutture residenziali delle Marche, 5 afferenti alla cooperativa sociale AssCoop e una afferente alla cooperativa sociale COOSS Marche. Di queste, 3 erano residenze protette e 3 case di riposo. Generalmente, all'interno delle case di riposo vengono ospitate persone con livelli di autonomia relativamente preservati e con un livello di deterioramento fisico e cognitivo lieve, mentre nelle residenze protette gli utenti sono funzionalmente più dipendenti e presentano un deterioramento cognitivo da moderato a severo. Nello specifico, è stata coinvolta la residenza protetta "Familia Nova 1" della città di Fano (PU), la casa di riposo "Familia Nova 2" della città di Fano (PU), la residenza protetta "Massaioli" della città di Sassocorvaro (PU), la residenza protetta e la casa di riposo "Vittorio Emanuele II" della città di Fabriano (AN) e la casa di riposo "San Francesco" della città di Marotta (PU).

I criteri di selezione erano: età  $\geq 65$  anni, deterioramento cognitivo lieve-moderato (punteggio al Montreal Cognitive Assessment  $\leq 17$ ; vedi la sezione Strumenti), assenza di disturbi psichiatrici, capacità sensoriali (i.e., vista e udito) e motorie sufficienti a completare le valutazioni e a partecipare alle attività di gruppo (e.g., giochi).

Inizialmente, le cartelle cliniche di tutti i soggetti sono state esaminate per raccogliere informazioni riguardanti lo stato di salute generale, la presenza di disturbi psichiatrici e il livello di autonomia funzionale. Le persone con una diagnosi psichiatrica o con altre condizioni cliniche che compromettevano lo stato di vigilanza e/o la capacità di partecipare alle attività degli interventi sono state escluse dallo studio. Nei casi in cui sono state effettuate diagnosi di malattie neurodegenerative, gli anziani sono stati ammessi allo studio solo se la condizione non risultava grave. Poiché le valutazioni sull'autonomia funzionale erano eterogenee tra le strutture residenziali, la partecipazione agli interventi è stata valutata caso per caso chi ha condotto le valutazioni e dagli operatori della struttura. Per identificare individui con una forma di deterioramento lieve-moderato è stato usato il cut-off al Montreal Cognitive Assessment  $\leq 17$ , come suggerito da Bosco e colleghi (2017). Tutti coloro che hanno ottenuto, invece, un punteggio inferiore a 13 erano considerati avere una forma severa di demenza e quindi non idonei alla CST.

La ricerca è stata approvata dal Comitato Etico per la Sperimentazione Umana dell'Università degli Studi di Urbino in data 27/09/2022. La partecipazione degli anziani era volontaria e subordinata alla firma del consenso informato da parte loro o di un familiare, tutore o rappresentante legale. Il partecipante era libero di abbandonare lo studio in qualsiasi momento.

### 3.2.1.1. Ampiezza campionaria

L'ampiezza campionaria è stata determinata con il software G\*Power (versione 3.1.9.4) su una ANCOVA con effetti principali e interazioni, con  $\alpha = .05$ , potenza = 95%, 2 gruppi di intervento, 4 covariate (i.e., genere, età, scolarità, anni trascorsi in residenza), effect size = .35 ( $\eta^2_p$  derivato da un  $d$  di Cohen = .73) e 2 gradi di libertà del numeratore. Tale analisi della potenza ha restituito un'ampiezza campionaria di 33. L'effect size è basato su un recente studio di intervento sull'efficacia della CST in anziani italiani con demenza lieve-moderata (Carbone et al., 2021). Nello specifico, si riferisce all'effetto a breve termine della CST nel migliorare il funzionamento cognitivo globale misurato con il Mini Mental State Examination (MMSE) ed è uguale ad un  $d$  di Cohen = .73. Il software G\*Power necessita dell'indice  $\eta^2_p$  che è stato calcolato a partire dal  $d$  di Cohen secondo la seguente formula:

(16)

$$\frac{d \text{ di Cohen}^2 * N}{d \text{ di Cohen}^2 * N + N - 1}$$

Dunque, l'analisi della potenza statistica ha prodotto un  $N = 33$  sulla base dell'effect size riportato da Carbone e colleghi (2021). Tuttavia, tale valore trascura la correlazione tra gli outcome entro i membri di uno stesso cluster. Se vogliamo ottenere una potenza statistica che tenga in considerazione questo fattore, occorre applicare la formula di Donner e colleghi (1981). Nel nostro caso l'applicazione di tale formula presentava più problemi: era necessario conoscere la differenza minima clinicamente significativa, la variabilità dell'outcome di riferimento ed il Intraclass Correlation Coefficient (ICC). Nell'ambito della letteratura relativa alla CST non sono presenti queste informazioni. Come differenza minima clinicamente significativa abbiamo preso come riferimento i punteggi al MMSE ottenuti sempre in Carbone e colleghi (2021). Non essendo presente una stima dell'ICC abbiamo condotto più stime, dalla più conservativa, alla meno conservativa. Le grandezze campionarie emerse risultano essere di gran lunga superiori a quelle raggiungibili nel contesto del presente progetto (108, 116 o 126 partecipanti totali), pertanto, abbiamo potuto tenere conto solo della prima analisi della potenza statistica che suggerisce un  $N = 33$ .

### 3.2.1.2. Randomizzazione dei partecipanti

Per l'assegnazione dei partecipanti ai due gruppi (sperimentale vs. di controllo) abbiamo effettuato una randomizzazione a cluster. A differenza di una randomizzazione "classica", dove sono i singoli partecipanti ad essere assegnati casualmente ai gruppi di intervento, in una randomizzazione a cluster i partecipanti vengono raggruppati in grappoli (cluster) che poi vengono assegnati ai gruppi di intervento e ciò viene fatto per garantire che tutti i partecipanti all'interno di ciascun cluster ricevano lo stesso trattamento. Il rationale dietro tale decisione è legato all'esiguo numero di partecipanti (persone con demenza) delle strutture residenziali coinvolte. Il nostro obiettivo è stato creare gruppi di almeno 3 partecipanti con cui poter eseguire l'intervento sperimentale o di controllo, e solo un raggruppamento a priori per cluster ha potuto garantire questa condizione. Una randomizzazione semplice, per blocchi o stratificata avrebbe comportato la creazione di gruppi di grandezza insufficiente e/o disomogenea all'interno delle strutture residenziali. Quando parliamo di grandezza insufficiente ci riferiamo alla possibilità di avere all'interno di una singola struttura residenziale gruppi di intervento composti da 1 o 2 soggetti e ciò avrebbe reso impossibile la presentazione di un intervento di gruppo. Quando, invece, parliamo di grandezze disomogenee ci riferiamo alla possibilità di avere sì gruppi sufficientemente grandi per la somministrazione degli interventi di gruppo all'interno delle singole strutture, ma di grandezza talmente variabile da rendere difficile l'interpretazione dei risultati. Una randomizzazione a livello dei singoli partecipanti sarebbe stata praticabile solo nel caso in cui gli interventi

fossero stati condotti in un'unica grande struttura residenziale, mentre nel nostro studio abbiamo avuto a disposizione diverse strutture di piccole-medie dimensioni. Occorre comunque notare che la randomizzazione a cluster, pur avendo vantaggi pratici, implica una perdita di potenza statistica rispetto ad una randomizzazione eseguita sui singoli partecipanti ed aumenta la probabilità che le risposte dei partecipanti appartenenti allo stesso cluster siano influenzate più dalle caratteristiche degli altri membri del cluster che dall'effetto reale dell'intervento.

Per prima cosa sono stati creati dei cluster di 3 o 4 partecipanti all'interno delle singole strutture il più possibile omogenei per le seguenti variabili: età, scolarità e punteggio al MoCA nella fase pre-intervento. Non è stato, invece, possibile includere la variabile genere per via del basso numero di maschi presenti nel campione. Questi cluster sono stati poi assegnati ai due gruppi di intervento tramite il pacchetto R *randomizr*. 5 cluster (N = 20) sono stati assegnati al gruppo sperimentale, mentre 5 cluster (N = 18) al gruppo di controllo. Non risultano differenze significative tra cluster nelle variabili età, scolarità, punteggio al MoCA nella fase pre-intervento, anni trascorsi in residenza e genere (Tabella 25).

**Tabella 25.** Confronto tra cluster nelle variabili demografiche e nel MoCA. Sono inclusi anche i soggetti che hanno lasciato lo studio dopo la fase pre-intervento (N = 38).

	<b>Statistica test</b>	<b>p</b>
<b>Età</b>	F = .56 (ANOVA a una via)	.82
<b>Scolarità</b>	$\chi^2$ di Kruskal-Wallis = 4.18	.90
<b>MoCA pre-intervento</b>	$\chi^2$ di Kruskal-Wallis = 10.37	.32
<b>Anni in residenza</b>	$\chi^2$ di Kruskal-Wallis = 12.1	.21
<b>Genere</b>	Test esatto di Fisher	.46

Dei 38 partecipanti iniziali, solo 30 hanno completato gli interventi di gruppo per un totale di 9 cluster. Anche considerando solo i 30 partecipanti finali, non risultano differenze significative tra cluster (Tabella 26).

**Tabella 26.** Confronto tra cluster nelle variabili demografiche e nel MoCA. Sono esclusi i partecipanti che hanno lasciato lo studio dopo la fase pre-intervento (N = 30).

	<b>Statistica test</b>	<b>p</b>
<b>Età</b>	F = .22 (ANOVA a una via)	.98
<b>Scolarità</b>	$\chi^2$ di Kruskal-Wallis = 3.48	.90
<b>MoCA pre-intervento</b>	$\chi^2$ di Kruskal-Wallis = 7.50	.48
<b>Anni in residenza</b>	$\chi^2$ di Kruskal-Wallis = 12.9	.12
<b>Genere</b>	Test esatto di Fisher	.38

### 3.2.2. Strumenti e misure

I partecipanti sono stati valutati dallo stesso valutatore all'interno di un ambiente tranquillo e riservato all'interno della struttura residenziale.

### 3.2.2.1. Funzioni cognitive

*Montreal Cognitive Assessment* (MoCA; Nasreddine et al., 2005).

Variabile: funzionamento cognitivo globale

Si tratta di un test del funzionamento cognitivo globale tra i più usati (Julayanont & Nasreddine, 2017). Nello specifico misura: le funzioni esecutive (max 5 punti) tramite il Trail Making Test – B (viene chiesto di disegnare una linea che colleghi numeri e lettere alternandoli in ordine crescente), la copia di un disegno di un cubo tridimensionale (viene chiesto di copiare il disegno di un cubo nel modo più accurato possibile) e il Clock Drawing Test (viene chiesto di disegnare un orologio inserendo tutti i numeri e posizionando le lancette in modo che segnino le 11:10); la capacità di denominazione (max 3 punti) chiedendo di dire il nome di tre animali non comuni (vengono mostrate le immagini di un leone, un rinoceronte ed un cammello e viene chiesto di denominarli); il dominio dell'attenzione (max 6 punti), in particolare lo span attentivo attraverso il Digit Span in avanti (vengono letti 5 numeri e viene chiesto di ripeterli nell'ordine di presentazione) e indietro (vengono letti 3 numeri e viene chiesto di ripeterli nell'ordine inverso) e l'attenzione sostenuta attraverso il Tapping Test con la lettera A (viene letta una serie di lettere e viene chiesto di battere un colpo sul tavolo ogni volta che viene pronunciata la lettera A) e la sottrazione di serie di 7 (partendo dal numero 100 viene chiesto di sottrarre 7 per 5 volte consecutive); il linguaggio (max 2 punti) tramite la ripetizione di due frasi (viene prima chiesto di ripetere la frase "So solo che oggi dobbiamo aiutare Giovanni" e poi la frase "Il gatto si nascondeva sempre sotto il divano quando c'erano cani nella stanza"); la fluenza fonemica (max 1 punto) (viene chiesto di dire in 1 minuto il maggior numero di parole possibili che iniziano con la lettera F); l'astrazione (max 2 punti) chiedendo di trovare la caratteristica comune tra due parole (vengono lette coppie di parole e viene chiesto la loro categoria di appartenenza: banana/arancio sono frutti, treno/bicicletta sono mezzi di trasporto, orologio/righello sono strumenti di misura); la memoria (max 5 punti) tramite il richiamo differito di 5 parole (vengono lette 5 parole e viene chiesto di memorizzarle. Dopo alcune prove viene chiesto di ripeterle); l'orientamento spazio-temporale (max 6 punti), chiedendo la data corrente e il luogo in cui ci si trova (viene chiesto di riferire la data odierna completa ed il nome del luogo e della città in cui ci si trova). Al pre-intervento ed al post-intervento sono state usate due versioni parallele. I punteggi variano da 0 a 30, dove alti punteggi indicano un migliore funzionamento cognitivo. Il punteggio viene corretto aggiungendo 1 punto se il partecipante ha meno di 12 anni di scolarità. Secondo le norme italiane di Bosco e colleghi (2017) un punteggio inferiore a 17 è indicativo di deterioramento cognitivo (corrispondente al cut-off di 24 del MMSE), nello specifico di demenza lieve-moderata (la fascia target della CST). La traduzione italiana è di Pirani e colleghi (2006). Il MoCA ha un'ottima sensibilità per MCI e AD (rispettivamente 90% e 100%) superiore a quella del MMSE, che risulta essere scarsa per MCI (18%) e buona per AD (78%). La specificità del MoCA è 87% mentre quella del MMSE è 100%. Inoltre, gli indici predittivi, positivi e negativi, sono molto alti sia per MCI (rispettivamente 89% e 91%) che per AD (rispettivamente 89% e 100%). L'affidabilità test-retest del Moca è .92 con  $\alpha$  di Cronbach = .83 (Nasreddine et al., 2005). Per la valutazione pre-intervento è stata usata la versione standard (MoCA Full 8.1), mentre per quella post-intervento è stata impiegata la versione parallela (MoCA Full 8.2) disponibile sul sito: <https://mocacognition.com/>.

*Mini Mental State Examination* (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975).

Variabile: funzionamento cognitivo globale

Si tratta del test di funzionamento cognitivo globale più usato nella ricerca e nella pratica clinica per individuare e studiare la severità dei casi di demenza (Iracleous et al., 2009; Milne, Culverwell, Guss, Tuppen, & Whelton, 2008). La traduzione italiana è di Frisoni e colleghi (1993). Il test fa riferimento a sei aree cognitive: orientamento spazio-temporale (max 10 punti), chiedendo la data corrente e il luogo in cui ci si trova (viene

chiesto di riferire la data odierna completa, il nome del luogo, del piano, della città, della regione e dello stato in cui ci si trova), attenzione e calcolo (max 5 punti), tramite la sottrazione di serie di 7 (partendo dal numero 100 viene chiesto di sottrarre 7 per 5 volte consecutive), la memoria, tramite la ripetizione di parole (max 3 punti) e la rievocazione differita delle stesse (max 3 punti) (vengono lette 3 parole e viene chiesto di ridirle ad alta voce. Dopo alcune prove viene chiesto di ripeterle), linguaggio (max 8 punti), tramite la denominazione di 2 oggetti (vengono mostrate le immagini di una matita e di un orologio e viene chiesto di dire il nome di tali oggetti), la ripetizione di una frase (viene chiesto di ripetere la frase “Tigre contro tigre”), la scrittura di una frase (viene chiesto di scrivere una frase composta da almeno soggetto e verbo), la comprensione di 2 comandi (viene chiesto di eseguire i seguenti ordini: prendere un foglio con la mano destra, piegarlo a metà e buttarlo dal tavolo. Poi viene mostrato un foglio con la scritta “chiuda gli occhi” e si invita il soggetto ad eseguire il comando indicato), e prassia costruttiva (max 1 punto), tramite la copia di un disegno di figure bidimensionali (viene chiesto di copiare il disegno due poligoni intersecati nel modo più accurato possibile). I punteggi variano da 0 a 30, dove alti punteggi indicano un migliore funzionamento cognitivo. Un punteggio  $\geq 24$  indica cognizione normale, uno tra 19-23 indica deterioramento lieve, tra 10-18 deterioramento moderato,  $\leq 9$  deterioramento severo. Le norme e la correzione dei punteggi per età e scolarità sono di Magni e colleghi (1996). L’affidabilità inter-rater risulta essere tra .82 e .91 (Magni et al., 1996). La capacità del MMSE di identificare correttamente forme più o meno severe di deterioramento cognitivo è stata ampiamente indagata. Il MMSE, rispetto al MoCA, è ugualmente sensibile per individuare le fasi iniziali di AD (Pinto et al., 2019) e demenza a corpi di Lewy (Biundo et al. 2016), mentre è meno sensibile nell’individuare le fasi iniziali della demenza di Parkinson (Biundo et al., 2016; Zadikoff et al., 2008), demenza vascolare (Dong et al., 2010) demenza fronto-temporale (Freitas, Simões, Alves, Duro, & Santana, 2012) e MCI (Pinto et al., 2019). Una recente review Cochrane (Arevalo-Rodriguez et al., 2021) sottolinea, invece, come il MMSE non sia la migliore opzione per identificare MCI e forme precoci di demenza, rimarcando inoltre come il suo eccessivo focus sulla memoria non lo renda adatto ad identificare i cambiamenti negli altri domini cognitivi (e.g., funzioni esecutive) comunemente coinvolti nelle forme di demenza diverse da quelle di Alzheimer.

*Addenbrooke’s Cognitive Evaluation – Revised (ACE-R; Mioshi, Dawson, Mitchell, Arnold, & Hodges, 2006).*  
Variabili: funzionamento cognitivo globale, attenzione e orientamento, memoria, linguaggio, fluenza, abilità visuo-spaziali

Si tratta di uno strumento di screening cognitivo sviluppato per distinguere il MCI dai cambiamenti dell’invecchiamento normale e per differenziare tra diversi sottotipi di demenza (Mathuranath, Nestor, Berríos, Rakowicz, & Hodges, 2000). Nel 2006 è stata sviluppata una versione revisionata da Mioshi e colleghi. La traduzione italiana è di Pigliatile e colleghi (2012). L’ACE-R contiene gli stessi item del MMSE più altri addizionali in modo da ottenere cinque diversi indici per ogni singolo dominio cognitivo: attenzione/orientamento (max 18 punti), memoria (max 26 punti), fluenza (max 14 punti), linguaggio (max 26 punti) e abilità visuo-spaziali (max 16 punti). I punteggi vanno da 0 a 100; alti punteggi corrispondono ad una migliore performance cognitiva. I cut-off per identificare un probabile deterioramento cognitivo in ogni dominio sono i seguenti (punteggi corretti): ACE-R totale  $\leq 71.78$ , attenzione e orientamento  $\leq 14.73$ ; memoria  $\leq 14.47$ ; fluenza  $\leq 6.01$ ; linguaggio  $\leq 18.83$ ; abilità visuo-spaziali  $\leq 10.73$ . Le norme e la correzione dei punteggi per genere, età e scolarità è di Siciliano e colleghi (2016). Lo strumento mostra un positive predictive value di 100% con un cut-off  $> 82$ , una sensibilità di .84 e specificità di 1. Vi è una buona consistenza interna con  $\alpha$  di Cronbach = .80. Inoltre, mostra validità convergente con la Clinical Dementia Rating (CDR) (Mioshi et al., 2006), il MoCA ed il MMSE (Siciliano et al., 2016).

*Scala per la Competenza Definitoria (Scala Co-De; Belacchi & Benelli, 2021).*

Variabili: competenza definitoria totale, competenza definitoria emozioni primarie, competenza definitoria emozioni secondarie

Si tratta di uno strumento che misura la capacità di fornire definizioni di parole. Nella scala originale vengono presentate 24 parole (8 sostantivi, 8 verbi, 8 aggettivi) che variano in modo tra loro bilanciato (50%) in termini di concretezza e astrazione. Attraverso la Scala Co-De è possibile valutare la capacità di definire qualsiasi tipo di parola, anche termini che si riferiscono ad emozioni o altri stati mentali (per la distinzione tra parole ToM e “parole ToM” si veda Bianco et al., 2022). Nel nostro caso, sono state somministrate solo gli 8 nomi relativi alle emozioni: 4 emozioni primarie (i.e., paura, gioia, tristezza, rabbia) e 4 emozioni secondarie (i.e., orgoglio, invidia, senso di colpa, vergogna). Al partecipante viene chiesto di dire il significato della parola (consegna: “Cosa significa, vuol dire la parola...?”); in caso di difficoltà di comprensione della richiesta, si fa una richiesta più pragmaticamente orientata, come “immagina di spiegare questa parola ad una persona che non ne conosce il significato”. Il partecipante risponde oralmente e ogni risposta viene trascritta verbatim; tra le possibili diverse risposte ad una parola-stimolo, viene considerato il punteggio della risposta di livello più elevato. La scala si articola in sette livelli definitori (da 0 a 6), dove il livello 0 corrisponde ad una assenza di risposta (i.e., livello Non Definitorio) e il livello 6 ad una definizione aristotelica, ossia una risposta perifrastica categorizzante con specificazione discriminante (i.e., livello Definitorio Metalinguistico: es. per la parola “gioia”-> “emozione piacevole di felicità”). Si veda Appendice A per un’illustrazione dei livelli di risposta. L’assunto alla base dello strumento, presentato nella Sezione introduttiva, è che una definizione lessicografica adeguata richiede una integrazione tra parola da definire (*definiendum*) e risposta definitoria (*definiens*) sia a livello formale morfosintattico, sia a livello del contenuto concettuale-semantic. Una *definiens* rispetta le regole formali nella misura in cui vi è una struttura corretta della frase che consente una precisa articolazione e analisi dei contenuti e delle relazioni concettuali che costituiscono le conoscenze semantiche sottostanti le parole, mentre rispetta le regole di contenuto quando ciò che viene espresso corrisponde alla natura convenzionalmente codificata delle entità denotate dalle parole (*equivalenza semantica*). Per raggiungere il livello più alto di definizione metalinguistica è necessario che l’enunciato rispetti entrambe le regole costitutive delle definizioni e presenti una struttura aristotelica (“x è un y che z”). Lo strumento presenta un’ottima consistenza interna con  $\alpha$  di Cronbach = .92. Inoltre, mostra anche una buona validità convergente in bambini, adolescenti e adulti con misure di intelligenza fluida, come le matrici di Raven Forma Colore, e con misure di successo scolastico (Artuso, Palladino, Valentini, & Belacchi, 2021; Gini et al., 2004; Gutierrez-Cleflén & DeCurtis, 1999). Per ogni partecipante vengono calcolati il punteggio medio sul totale delle risposte e i punteggi medi parziali relativi alle emozioni primarie e emozioni secondarie, rispettivamente. Oltre a tali misure quantitative complessive, la Scala Co-De consente di misurare le prestazioni per ogni singola emozione, la distribuzione in proporzione delle risposte per i diversi livelli definitori sul totale e sulle singole emozioni, il numero di risposte scorrette per contenuto ed il numero di tautologie (i.e., le definizioni che contengono la parola da definire, o *definiens* che contengono il *definiendum*).

*Fluenze fonetiche* tratte dall’Esame Neuropsicologico Breve 2 (Mondini, Mapelli, Vestri, Arcara, & Bisiacchi, 2011).

Variabile: fluenza

Si tratta di 3 fluenze fonetiche (i.e., lettere C, P e S). La persona deve riferire in un minuto tutte le parole che iniziano con una certa lettera, evitando di dire nomi propri o nomi di città. Il punteggio viene calcolato facendo la media delle parole per le 3 lettere.

### 3.2.2.2. Cognizione sociale

*Reading the Mind in the Eyes Test* (RMET; Baron-Cohen et al., 2001).

Variabile: ToM affettiva

Si tratta di un test che misura la capacità di attribuire delle emozioni sulla base di indizi visivi non verbali, in questo caso lo sguardo. Al partecipante vengono presentate 36 fotografie (più una di prova) di sguardi presi da diversi attori e attrici sia giovani che anziani e viene chiesto di scegliere tra 4 diverse alternative la parola che meglio descrive ciò che la persona sta provando. Gli aggettivi e le descrizioni utilizzati si riferiscono a stati mentali sia semplici sia complessi come l'imbarazzo e la vergogna. Viene anche fornito un glossario di tutti gli stati mentali presentati nel test, in modo da facilitare il partecipante nel caso sia incerto o non conosca il significato di una certa parola. Il punteggio grezzo totale del RMET varia da 0 a 36 (1 punto per ogni risposta corretta, 0 punti per ogni errore o risposta mancante). Il test è stato originariamente sviluppato da Baron-Cohen et al (2001), mentre la traduzione italiana è di Serafin & Surian (2004). Le norme e la correzione dei punteggi per genere, età e scolarità sono di Maddaluno e colleghi (2022). In un campione di giovani adulti italiani, lo strumento ha confermato di avere una struttura unidimensionale accettabile, come evidenziato dagli indici di adattamento come il Root Mean Square Residual Error of Approximation (RMSEA) = .03, il Comparative Fit Index (CFI) = .81, il Standardized Root Mean Square Residuals (SRMR) = .07 e un  $\alpha$  di Cronbach = .61 (Vellante et al., 2013); tuttavia, tale struttura non è stata confermata in un altro campione di adulti e anziani italiani: RMSEA = .18; CFI = .90; Tucker-Lewis Index (TLI) = .86 (Maddaluno et al 2022). Lo strumento mostra una buona affidabilità test-rest con un ICC = .83 (intervallo di un mese), ma una scarsa validità convergente con l'Empathy Quotient e la Toronto Alexithymia Scale (Vellante et al., 2013) e con l'Interpersonal Reactivity Index e lo Iowa Gambling Task (Maddaluno et al., 2022). Sono state usate le prime 18 immagini nella fase pre-intervento e le restanti 18 immagini nella fase post-intervento, pertanto il punteggio poteva variare da 0 a 18.

*Picture Sequencing Task (PST; Brüne, Schaub, Juckel, & Langdon, 2011).*

Variabili: ToM cognitiva totale, ToM cognitiva implicita, ToM cognitiva esplicita

Si tratta di un test di ToM cognitiva che misura la capacità di identificare le intenzioni ed i pensieri necessari a capire un'interazione sociale e l'abilità di assumere la prospettiva di un'altra persona, facendo assunzioni su sentimenti, pensieri, intenzioni, desideri o motivazioni. Il test è suddiviso in due parti. Prima viene testata la comprensione di un'interazione sociale: vengono mostrate in ordine sparso quattro immagini che raccontano una storia, dopodiché viene chiesto al partecipante di metterle nell'ordine corretto. Nella seconda parte, ogni storia è accompagnata da una serie di domande vero/falso che riguardano le probabili intenzioni dei personaggi rappresentati. Le domande hanno diversi livelli di complessità (domande di primo, secondo e terzo ordine). Un esempio di domanda di primo ordine è "Cosa sta pensando il primo bambino?", mentre una di secondo ordine è "che cosa pensa il primo bambino che il secondo bambino abbia in mente di fare?" e infine una di terzo ordine è "cosa crede il primo bambino che il secondo bambino creda che lui abbia in mente di fare?". Per ogni domanda, ci sono quattro opzioni di risposta, ad ognuna di queste occorre rispondere "vero" o "falso". Una domanda viene classificata come corretta solo quando si risponde correttamente a tutte e quattro le diverse opzioni di risposta. Invece di somministrare la versione completa, è stata presentata la versione breve. Tale versione contiene 3 storie: la prima rappresenta due persone che cooperano, la seconda rappresenta una persona che ne inganna un'altra e la terza rappresenta due persone che collaborano per ingannare una terza. Le 3 storie sono accompagnate da un totale di 11 domande. Il PST viene somministrato tramite computer con apposito software e le risposte vengono fornite cliccando sulla relativa icona. Nel nostro caso, al soggetto sono state mostrate le immagini e sono state lette ad alta voce le relative domande vero/falso, dopodiché le risposte sono state inserite dal somministratore per evitare di creare difficoltà nel caso l'anziano non avesse mai adoperato un computer. La principale variabile calcolata è la variabile "Teoria della Mente" (PST Totale) che varia da 0 a 13 (punteggio grezzo) e viene calcolata sommando "Teoria della Mente Implicita" e "Teoria della Mente Esplicita". Un alto punteggio è indicativo di una buona capacità di comprensione delle prospettive degli altri. La dimensione "Teoria della Mente Implicita" (PST Implicita) viene calcolata sulla base di quante storie vengono ordinate nell'ordine giusto e varia da 0 a 3 (punteggio grezzo). Un item viene classificato come corretto se tutte e quattro le immagini della storia

sono poste nella posizione corretta. Un alto punteggio indica che la persona è capace di comprendere le interazioni sociali in maniera implicita e automatica. La dimensione "Teoria della Mente Esplicita" (PST Esplicita) è la somma di tutti i punti assegnati per ogni risposta corretta alle domande che seguono ogni storia e varia da 0 a 10 (punteggio grezzo). La domanda 2 nella storia 2 è una domanda di controllo e perciò non viene inclusa nel calcolo. Il punteggio viene corretto per età. Un alto punteggio indica che la persona è capace di identificare e capire le intenzioni ed i pensieri degli altri a partire da indizi verbali. La traduzione italiana e le correzioni basate su un campione normativo raccolto nel 2013-2014 sono state eseguite dal Test and Research Center of Schuhfried. Lo strumento mostra una buona consistenza interna con  $\alpha$  di Cronbach Short form A = .78 e  $\alpha$  di Cronbach Short form B = .74, mentre  $\alpha$  di Cronbach della scala Teoria della Mente esplicita > .70 e quella della scala Teoria della Mente Implicita < .60. Una precedente versione carta-matita del PST è stata usata in ambito clinico e ha permesso di distinguere soggetti sani da soggetti con disturbi psichiatrici, disturbi di personalità e disturbi neurodegenerativi (Bömmers & Brüne, 2006; Brüne, 2005; Brüne & Bodenstein, 2005; Brüne et al., 2011; Wolf, Brüne, & Assion, 2010). In questo caso, è stata usata la Short form A al pre-intervento e la Short form B al post-intervento.

### 3.2.2.3. Variabili psicosociali

*Intervista semi-strutturata Qualità di Vita negli Anziani nelle istituzioni (Q-VIA; Cantarella, Borella, & De Beni, 2019).*

Variabili: QoL totale, soddisfazione bisogni fisiologici, soddisfazione ambientale, soddisfazione per il rapporto con il personale, soddisfazione per le attività proposte, privacy e autodeterminazione, coesione sociale e senso di appartenenza, autorealizzazione e spiritualità

Si tratta di uno strumento self-report per misurare la qualità di vita sia negli anziani con invecchiamento cognitivo normale, che in quelli con demenza lieve-moderata, pensato appositamente per gli ospiti di strutture residenziali. È composto da 34 domande con risposta su scala Likert a 4 punti (da "per niente" a "molto"). Il somministratore legge le domande ad alta voce e segna le risposte; al partecipante e viene fornito un foglio con le 4 possibili risposte in evidenza in modo che non se le dimentichi. Le domande indagano i bisogni della persona così come sono teorizzati dalla piramide dei bisogni di Maslow (1962): l'assunto di base è che il benessere psicologico e QoL richiede la soddisfazione di una serie di bisogni, organizzati gerarchicamente, da quelli più concreti (e.g., bisogno di sicurezza) a quelli più spirituali (e.g., bisogno di autorealizzazione). Gli autori hanno adottato la teoria di Maslow perché sostengono rifletta la multidimensionalità del costrutto di QoL (Ventegodt, Merrick, & Andersen, 2003). Lo strumento è composto da 7 diverse dimensioni: la soddisfazione dei bisogni primari e bontà delle cure (item 1-4;  $\alpha$  di Cronbach = .63), che si riferisce al poter dormire tranquillamente, alla qualità del cibo e all'assenza di dolore; la soddisfazione per gli aspetti ambientali (item 5-9;  $\alpha$  di Cronbach = .64), che si riferisce al bisogno di sicurezza, comfort e pulizia, estetica dell'ambiente ed alla possibilità di godere di spazi verdi; la soddisfazione per il rapporto instaurato con il personale (item 10-13;  $\alpha$  di Cronbach = .72), che si riferisce al senso di protezione, dignità e rispetto dato dal personale e dalla prontezza degli operatori nel rispondere ai bisogni; la soddisfazione per il grado di stimolazione e partecipazione (item 14-17), che si riferisce alla qualità delle attività proposte nella struttura e alla possibilità di mantenere vivi i propri interessi; la privacy e autodeterminazione (item 18-24;  $\alpha$  di Cronbach = .63), che si riferiscono al rispetto della riservatezza della persona e dei suoi spazi o cose, alla possibilità che l'anziano scelga alcuni aspetti che riguardano la routine giornaliera e alla possibilità che l'anziano sia adeguatamente e comprensibilmente informato rispetto alle cure che riceve; la coesione sociale e senso di appartenenza (item 25-30;  $\alpha$  di Cronbach = .75), che si riferiscono al livello di coesione della comunità ed al grado di solidarietà e vicinanza percepita con gli altri residenti; l'autorealizzazione e spiritualità (item 31-34;  $\alpha$  di Cronbach = .61), che si riferiscono alla percezione di avere uno scopo di vita, trascendenza e possibilità di esprimere la propria religiosità. I punteggi vanno da

un minimo di 34 ad un massimo di 136; alti punteggi corrispondono ad una migliore qualità di vita percepita. Un punteggio totale superiore a 78 è indice di buona qualità di vita percepita. Secondo un'analisi fattoriale confermativa condotta dagli stessi autori, la struttura a 7 dimensioni mostra un buon fit: RMSEA = .04, SRMR = .06, Normed Fit Index (NFI) = .95, CFI = .98, Goodness of Fit Index (GFI) = .96. La consistenza interna del Q-VIA Totale è alta ( $\alpha$  di Cronbach = .90). Lo strumento ha inoltre mostrato una buona validità convergente con la prova QoL-AD (Logsdon, Gibbons, McCurry, & Teri, 1999):  $r = .6, p < .001$ .

*de Jong Gierveld Lonliness Scale* (de Jong Gierveld & Van Tilburg, 2010).

Variabili: solitudine totale, solitudine emozionale, solitudine sociale

Si tratta di un questionario self-report sulla solitudine percepita composto da 6 domande con risposta su scala Likert a 5 punti (da "assolutamente vero" a "assolutamente falso"). Il somministratore legge le domande ad alta voce e segna le risposte; al partecipante viene fornito un foglio con le 5 possibili risposte in evidenza in modo che non se le dimentichi. La versione originale è stata sviluppata da de Jong Gierveld & Kamphuis (1985) ed era composta da 11 item. La versione impiegata nel presente lavoro è una versione rivista di 6 item (de Jong Gierveld & Van Tilburg, 2010). La solitudine si riferisce al modo con cui la persona percepisce, esperisce e valuta il proprio isolamento e la mancanza di comunicazione con gli altri. Si rileva solitudine quando il numero delle relazioni sociali correnti è inferiore rispetto a quanto desiderato o quando le relazioni esistenti non permettono di ottenere il grado di intimità desiderato. Gli autori, adottando la teorizzazione di Weiss (1973), distinguono tra due tipi di solitudine: solitudine emozionale e solitudine sociale. La prima si riferisce all'assenza di relazioni intime, come quelle che si sviluppano con un migliore amico o un partner, e la seconda all'assenza di una più ampia rete sociale, che può essere composta per esempio da fratelli, cugini, amici, vicini e così via. Lo strumento è composto da due dimensioni: una scala di solitudine emotiva (item 1, 3 e 4) e una scala di solitudine sociale (item 2, 5 e 6). I punteggi vanno da un minimo di 6 ad un massimo di 30; alti punteggi corrispondono ad una bassa solitudine percepita. La traduzione italiana è di Borella e collaboratori (si veda Capotosto et al., 2017). Numerosi studi di validazione (de Jong Gierveld & Van Tilburg, 2010) confermano un buon fit della struttura a due fattori (CFI da .99 a 1; SRMR da .03 a .06) e una buona consistenza interna delle due dimensioni (solitudine emozionale con  $\alpha$  di Cronbach da .81 a .91, solitudine sociale con  $\alpha$  di Cronbach da .85 a .95). Lo strumento ha mostrato una buona validità convergente con variabili associate al rischio di solitudine, come l'assenza di un partner, l'assenza di figli, scarsa salute, pessima situazione finanziaria.

#### 3.2.2.4. Variabili cliniche

*Cornell Depression Scale* (CSDD; Alexopoulos, Abrams, Young, & Shamoian, 1988).

Variabile: sintomi depressivi

È una scala per valutare i sintomi depressivi in persone con demenza in accordo con i criteri del DSM-III-R; ha dimostrato di essere adatta anche ai sintomi depressivi così come sono concepiti nell'ICD-10 (Kørner et al., 2006). È composta da 19 domande con risposte su scala Likert a 3 punti (0 = sintomo assente, 1 = lieve/moderato, 2 = sintomo severo). Le risposte vengono raccolte attraverso un'intervista ad una persona che conosce l'individuo con demenza, in questo caso ad uno degli OSS che si occupano quotidianamente dell'ospite all'interno della struttura. Dunque, si tratta di uno strumento di eterovalutazione che non necessita di alcuna risposta diretta da parte della persona con demenza. Le domande si riferiscono alla situazione del partecipante nelle ultime due settimane. I punteggi vanno da un minimo di 0 ad un massimo di 38; alti punteggi corrispondono a maggiori sintomi depressivi. Un punteggio > 10 indica una probabile depressione maggiore, un punteggio > 18 una depressione maggiore franca, mentre un punteggio < 6 un'assenza di sintomi depressivi significativi. La traduzione italiana è del Gruppo di ricerca di Brescia. Secondo uno studio di Kørner

e colleghi (2006), la CSDD ha un'alta sensibilità (.97) e specificità (1) nelle persone con demenza, superiore a quella della Geriatric Depression Scale (GDS). La scala ha una buona inter-rater reliability (ICC = .84). Lo strumento ha mostrato una buona validità convergente con altre scale relative ai sintomi depressivi come la GDS e la Hamilton depression rating scale (HDRS) (Kørner et al., 2006). La scala è stata anche validata con persone con demenza moderata o severa (Ballard, Coope, Oyeboode, & Wilcock, 1997).

*Neuropsychiatric Inventory* (NPI; Kaufer et al., 1998).

Variabili: sintomi neuropsichiatrici, distress provato dal caregiver

Si tratta di un questionario di eterovalutazione che non necessita di alcuna risposta diretta da parte della persona con demenza tradotto in italiano dal MAPI Research Trust ([www.mapigroup.com](http://www.mapigroup.com)), che valuta i sintomi neuropsichiatrici delle persone con demenza, in particolare: deliri, allucinazioni, agitazione/aggressività, depressione/disforia, ansia, euforia/esaltazione, apatia/indifferenza, disinibizione, irritabilità/labilità, comportamento motorio aberrante, disturbi del sonno, disturbi dell'appetito e dell'alimentazione. È composto da 12 domande (una per sintomo). Prima si chiede se il sintomo è presente o meno; se la risposta è "no" si passa al sintomo successivo, se invece la risposta è "sì" si procede con la relativa sezione. All'interno di ogni singola sezione si valuta la frequenza delle manifestazioni (0 = "mai", 4 = "quasi costantemente") e la gravità del sintomo (1 = "lievi; non producono disturbo al paziente", 3 = "severi; sono molto disturbanti per il paziente e richiedono la somministrazione di farmaci"). Il punteggio viene calcolato moltiplicando frequenza \* gravità (da un minimo di 1 ad un massimo di 12). I punteggi vanno da un minimo di 0 ad un massimo di 144; alti punteggi sono indicativi di più gravi sintomi neuropsichiatrici. Rispetto alla versione originale (Cummings et al., 1994), questa versione misura anche lo stress emotivo o psicologico che tali sintomi generano nell'operatore (0 = "nessuno", 5 = "grave"). I punteggi vanno da un minimo di 0 ad un massimo di 60; alti punteggi indicano alti livelli di stress. Le risposte vengono raccolte attraverso un'intervista ad una persona che conosce il soggetto con demenza, in questo caso ad uno degli OSS che si occupano quotidianamente dell'ospite all'interno della struttura. Secondo una revisione di Cummings (2020), lo strumento mostra una buona inter-rater reliability e una buona validità convergente con la HDRS, la Behavioral pathology in Alzheimer Disease Rating Scale, il Cohen-Mansfield Agitation Inventory.

### 3.2.2.5. Variabili psicofisiologiche

#### *Variabilità della frequenza cardiaca (HRV)*

Per calcolare la HRV è stato usato il bracciale da polso Empatica E4. La registrazione veniva svolta a riposo per una durata di 5 minuti – un intervallo di tempo considerato sufficiente per misurare la HRV dalla Task Force della European Society of Cardiology e della North American Society of Pacing Electrophysiology (Task Force, 1996)- mentre i partecipanti erano seduti in una posizione comoda e tenevano entrambe le braccia appoggiate sul tavolo, cercando di rimanere più fermi possibile.

Empatica E4 utilizza la tecnica fotoplethysmografica per rilevare le variazioni di volume pulsatorio, da cui successivamente si ricava l'intervallo interbattito (IBI). Il dispositivo si connette tramite bluetooth a smartphone/tablet che, grazie ad una apposita applicazione, immagazzina l'informazione in una piattaforma in cloud (<https://e4.empatica.com/>) dalla quale poi è possibile scaricare dei file .csv con i dati grezzi. Prima della computazione dell'HRV, è necessaria una fase preprocessamento. Tale fase consiste nella rimozione degli artefatti con procedura manuale e automatica. Quello degli artefatti è un problema comune con questo genere di device. Oltre agli artefatti legati ai movimenti, troviamo quelli che dipendono da: fattori legati al sensore (e.g., posizione, intensità della luce emessa, interfaccia sensore-pelle), fattori biologici (e.g., concentrazione dell'ossigeno), fattori cardiovascolari (e.g., volume sanguigno arterioso, volume sanguigno venoso, fluidi interstiziali, volume microcircolatorio) (Sazanov & Neuman, 2014). Anche l'invecchiamento

comporta diversi cambiamenti anatomici e fisiologici che influenzano la capacità del dispositivo di misurare accuratamente il volume pulsatorio. Con l'aumentare dell'età, le arterie si inspessiscono e perdono di elasticità portando a rigidità arteriosa (Knight & Nigam, 2017). La graduale calcificazione porta ad un aumento di pressione sanguigna (Bolton & Rajkumar, 2011). Inoltre, l'endotelio dei vasi sviluppa delle irregolarità tale da aumentare la resistenza. Come suggerito da Laborde e colleghi (2017), per eliminare gli artefatti ci siamo affidati ad una procedura manuale ed una automatica. Per la procedura manuale è stata usata una shinyApp di R che mostra i plot dei picchi di volume pulsatorio battito per battito, i plot degli IBI e tabelle in cui viene mostrata contenenti la frequenza cardiaca (FC) ed i residui per ogni epoca. Per stabilire se un IBI è un artefatto sono stati usati i seguenti criteri: la forma del segnale Blood Volume Pulse (BVP) appare più "rumorosa" e significativamente diversa dal resto del plot dei picchi; un residuo particolarmente grande (> .10); valori di FC anomali che non sembrano seguire l'aritmia sinusoidale respiratoria; un picco IBI negativo seguito subito da un picco IBI positivo nell'IBI plot; un cambiamento marcato del valore di RMSSD quando l'IBI viene marcato come artefatto (> 1ms). Successivamente è stato eseguito un altro preprocessing con il software Artifact (Kaufmann, Sütterlin, Schulz, & Vögele, 2011; <https://github.com/tobias-kaufmann/ARTiiFACT>) per poter ripulire ulteriormente i dati. In questo caso, per l'individuazione degli artefatti è stato usato l'algoritmo consigliato dagli autori del software (Berntson, Quigley, Jang, & Boysen, 1990; Kaufmann et al., 2011) ed è stata applicata come metodo di correzione di IBI mancanti o caratterizzati da artefatto la cubic spline interpolation, attualmente riconosciuta come una procedura affidabile (Malik & Camm, 1995). Una volta ripuliti i dati, è stata calcolata la RMSSD sempre tramite il software Artifact. Tale indice corrisponde alla radice quadrata della media degli scarti al quadrato di IBI consecutivi. Un valore alto di RMSSD indica maggiore HRV. Quando l'individuo è seduto, Empatica E4 riesce a stimare in 5 minuti con una buona accuratezza la HRV nel dominio del tempo quando confrontato con un elettrocardiogramma, ossia il gold standard di riferimento, in accordo con studi condotti su adulti (Menghini et al., 2019; Stuyck, Dalla Costa, Cleeremans, & Van den Bussche, 2022). Al contrario, lo strumento è meno accurato nello stimare la HRV nel dominio della frequenza, motivo per cui in questo studio non ci siamo focalizzati su tali indici. Inoltre, è noto come gli indici nel dominio della frequenza siano in generale meno accurati rispetto a quelli del tempo nei soggetti con deterioramento cognitivo (da Silva et al., 2018).

### *Variabili relative al sonno*

Per misurare le caratteristiche del sonno è stata usata il device Emfit Quantified Sleep (Emfit QS). Si tratta di una fascia da porre sotto il materasso, dotata di un sensore a pressione costituito da una pellicola elettromeccanica capace di misurare i movimenti meccanici del busto che scaturiscono dalla respirazione e dal battito cardiaco e da questi viene stimata la fase del sonno e la sua durata. Il device viene connesso al wi-fi e non appena rileva la presenza di una persona a letto inizia a raccogliere dati e ad inviarli con una risoluzione di 4 secondi ad una piattaforma in cloud (<https://qs.emfit.com/>) dalla quale poi è possibile scaricare dei file .csv con i dati. Il preprocessing e la rimozione degli artefatti avvengono automaticamente mentre i dati vengono immagazzinati nel cloud. Il file generale contenente le medie o il totale delle caratteristiche del sonno è quello usato per le analisi. Avendo a disposizione 5 device, abbiamo potuto misurare due notti per ogni partecipante nelle due fasi di valutazione (i.e., pre-intervento e post-intervento); di queste due notti è stata poi fatta una media per ogni variabile.

Emfit QS fornisce informazioni sulle seguenti variabili: durata sonno REM, durata sonno NREM leggero N1, durata sonno NREM profondo N3, durata sonno totale, tempo veglia a letto, numero di risvegli, qualità del sonno, numero di uscite dal letto, numero di rigiramenti a letto, frequenza respiratoria notturna, frequenza cardiaca notturna, attività motoria notturna. L'indice di qualità del sonno indica quanto bene il partecipante ha dormito durante l'ultima notte. Tale misura si calcola con la seguente formula:  $(\text{durata del sonno totale} + \text{durata sonno REM} * 0.5 + \text{durata sonno profondo} * 1.5) - (\text{tempo veglia a letto} / 3600 * 0.5 + \text{numero di risvegli} / 15) * 8.5$ . In sostanza, secondo tale formula più si dorme, maggiore sarà la durata del sonno REM e del sonno profondo e dunque maggiore sarà la qualità del sonno. Al contrario, maggiore è il

tempo passato svegli a letto ed il numero di risvegli durante la notte, peggiore sarà la qualità del sonno. Secondo la formula, il punteggio può raggiungere valori superiori a 100, ma tali valori vengono comunque troncati fino ad un massimo di 100 che risulta un indice di ottima qualità del sonno. Valori attorno ad 80 o più indicano una buona qualità del sonno. Generalmente, per un adulto anziano un sonno di 7-8 ore è considerato ottimale. Per quanto riguarda gli stadi del sonno, Emfit QS distingue il sonno in 3 stadi: NREM leggero, NREM profondo e REM. Nella fase NREM sono, quindi, considerati solo gli stadi N1 e N3, mentre viene ignorato lo stadio N2. Per misurare l'attività cardiaca, Emfit QS utilizza un ballistocardiografo. La ballistocardiografia è un metodo non invasivo per misurare il moto generato dall'eiezione del sangue ad ogni ciclo cardiaco. Viene definita come la reazione del corpo a seguito dell'eiezione di sangue. Di conseguenza, è l'integrazione di una molteplicità di forze relative ai movimenti del sangue all'interno del cuore e delle arterie (principalmente l'aorta) e ai movimenti del cuore in sé. La FC corrisponde alla frequenza cardiaca media durante tutta la notte. Allo stesso modo, la frequenza respiratoria (FR) corrisponde alla frequenza respiratoria media durante tutta la notte. L'attività motoria media prende in considerazione tutti i movimenti più ampi di quelli causati dalla respirazione e dal battito cardiaco, come le contrazioni di un arto o dei leggeri cambi di posizione. Movimenti più ampi di questi sono riportati nell'indice numero di rigiramenti. Alti valori sia nell'attività motoria media, sia nei rigiramenti possono essere indicatori di un sonno agitato. Riguardo all'accuratezza dello strumento, Emfit QS fornisce misurazioni affidabili per FC e FR e qualche informazione utile sul funzionamento del sonno, sebbene la classificazione delle fasi del sonno non sia particolarmente accurata (vedi Introduzione). Tuttavia, data la non intrusività, la semplicità di utilizzo del device e la sua maggiore accettabilità è stato ugualmente impiegato come strumento di misura.

### 3.2.3. Procedura

Lo studio consisteva in una fase di valutazione pre-intervento, una fase di intervento e una fase di valutazione post-intervento. La fase di valutazione è stata suddivisa in tre incontri in modo da evitare di somministrare troppe prove insieme, cosa che avrebbe potuto indurre noia e affaticamento. Nella valutazione pre-intervento sono state misurate:

- le variabili demografiche: genere, età, scolarità, anni trascorsi in residenza;
- le variabili cognitive: punteggi ai test MoCA, MMSE, ACE-R, Scala Co-De, Fluenza;
- le variabili relative alla cognizione sociale: punteggi ai test RMET, PST;
- le variabili psicosociali: punteggi ai questionari Q-VIA, de Jong Loneliness Scale;
- la HRV a riposo, in veglia, per 5 minuti.

L'ordine di somministrazione è stato il seguente:

- 1 sessione: variabili demografiche, MoCA, Fluenza, Q-VIA;
- 2 sessione: ACE-R, MMSE, Scala Co-De, de Jong Loneliness Scale,
- 3 sessione: HRV, RMET, PST.

I questionari CSDD e NPI relativi alle variabili cliniche sono stati somministrati agli operatori all'infuori delle sessioni di valutazione dei partecipanti. Tutte queste variabili sono state misurate con strumenti carta e matita, ad esclusione del PST, per il quale è stato impiegato un computer. Le variabili psicofisiologiche relate al sonno, grazie all'aiuto degli operatori, sono state misurate per due notti consecutive prima dell'intervento:

- qualità del sonno, durata del sonno REM, durata del sonno NREM leggero, durata del sonno NREM profondo, numero di risvegli, numero di uscite dal letto, numero di rigiramenti, attività motoria notturna, frequenza cardiaca notturna, frequenza respiratoria notturna.

Nella fase di valutazione post-intervento, che iniziava una settimana dopo la fine della fase di intervento, sono state misurate le stesse variabili (ad esclusione di quelle demografiche) con la stessa procedura.

Per la fase di intervento, il campione è stato diviso in un gruppo sperimentale e uno di controllo. Il gruppo sperimentale ha seguito il protocollo CST secondo il manuale italiano (Gardini et al., 2015). La CST consisteva in 14 sessioni con una durata di circa 45-60 minuti che venivano svolte 2 volte alla settimana per un totale di 7 settimane di attività. La scelta di svolgere 2 sessioni a settimana è stata motivata dal fatto che questa procedura si è dimostrata più efficace di quella con una sola sessione a settimana (Cove et al., 2014). Le 14 sessioni consistevano nelle seguenti attività: giochi fisici, suoni, infanzia, cibo, notizie di attualità, volti e luoghi, associazione di parole, creatività, categorizzazione, orientamento, utilizzo del denaro, giochi con i numeri, giochi con le parole, quiz a squadre (si veda Tabella 27). Le attività venivano svolte in gruppi di 3-4 persone, che venivano incoraggiate a dialogare, a instaurare e/o rafforzare le relazioni sociali, in un clima di rispetto reciproco e divertimento. Inizialmente veniva presentato l'obiettivo e descritta la struttura delle sessioni; veniva scelto un nome per il gruppo e anche una canzone che secondo i partecipanti li rappresentasse e fosse piacevole da ascoltare e cantare. Ognuna delle 14 sessioni si apriva e chiudeva allo stesso modo: veniva fatto un breve riorientamento spazio-temporale; si parlava delle ultime notizie; veniva fatto un riassunto delle sessioni precedenti; veniva cantata la canzone che rappresentava il gruppo; veniva illustrata l'attività da eseguire nella sessione corrente. In chiusura, veniva fatto un riassunto dell'attività della giornata, veniva chiesto se qualcuno volesse aggiungere qualcosa e veniva introdotta l'attività della sessione successiva. Le attività cercavano di intrecciare sia aspetti cognitivi che emozionali.

Il gruppo di controllo ha eseguito anch'esso delle attività di gruppo di uguale durata, per lo stesso numero di sessioni e con la stessa frequenza. Mentre le attività del gruppo sperimentale cambiavano sempre, quelle del gruppo di controllo consistevano in: giochi fisici, giochi con le parole, giochi con i numeri, quiz a squadre (si veda Tabella 27). Anche le attività del gruppo di controllo si sono svolte in un clima di divertimento in cui i partecipanti venivano incoraggiati ad interagire e dialogare tra loro. Tuttavia, non è stato assegnato un nome ai diversi gruppi e le sessioni non venivano aperte e chiuse con la stessa struttura.

Tutte le sessioni si sono svolte nella stessa stanza, nello stesso orario e negli stessi giorni della settimana. I materiali usati cambiavano costantemente e tra quelli sempre presenti vi erano una lavagna dove il somministratore illustrava le attività del giorno e una cassa bluetooth per ascoltare la musica.

**Tabella 27.** Attività del gruppo che ha svolto la CST e del gruppo di controllo attivo.

<b>Sessione</b>	<b>Gruppo CST</b>	<b>Gruppo di controllo attivo</b>
1	Giochi fisici	Giochi fisici
2	Suoni	Giochi con le parole
3	La mia infanzia	Giochi con i numeri
4	Cibo	Quiz a squadra
5	Notizie di attualità	Giochi fisici
6	Volto e luoghi	Giochi con le parole
7	Associazione di parole	Giochi con i numeri
8	Creatività	Quiz a squadra
9	Categorizzazione di oggetti	Giochi fisici
10	Orientamento	Giochi con le parole
11	Utilizzo del denaro	Giochi con i numeri
12	Giochi con i numeri	Quiz a squadra
13	Giochi con le parole	Giochi fisici
14	Quiz di squadra	Giochi con le parole

### 3.2.4. Analisi statistiche

#### 3.2.4.1. Analisi principali

##### *Modelli misti ad effetti random*

Tutte le analisi sono state condotte su R (R Core Team, 2020). Sono stati condotti dei modelli misti ad effetti random tramite il pacchetto *lme4* (Bates et al., 2009). Sono state considerate come variabili cluster: la variabile soggetto (*id*) per tenere in considerazione della variabilità intraindividuale, il cluster di appartenenza, il tipo di residenza (i.e., casa di riposo o residenza protetta) e la singola residenza per tenere in considerazione le possibili somiglianze all'interno di ambienti simili. Le persone all'interno dello stesso cluster, dello stesso tipo di residenza e della stessa residenza, infatti, condividono probabilmente delle caratteristiche che li rendono più simili rispetto a coloro fuori dal cluster. Se questi cluster spiegano una quantità di varianza pressoché pari a 0 vengono rimossi dal modello. Il modello comprende i seguenti predittori: età, genere, scolarità, anni trascorsi all'interno della struttura residenziale, punteggio al MoCA nella fase pre-intervento, punteggio al MMSE nella fase pre-intervento, gruppo (sperimentale o di controllo), fase (pre-intervento o post-intervento) e interazione gruppo \* fase. Gli effetti fase e interazione gruppo \* fase, quando significativi, sono stati visualizzati con un line plot (pacchetto *interactions*) e con un pirate plot (pacchetto *ggpirate*).

Nel caso in cui il modello misto ad effetti random non convergesse e non fornisse una soluzione stabile per i dati forniti si è optato per una ANCOVA a misure ripetute. Mentre, se il modello non rispettava gli assunti distributivi (misurati sia visivamente sia inferenzialmente tramite i test di normalità dei residui di Shapiro-Wilk e il test di omogeneità delle varianze di Bartlett), si è optato per dei modelli non parametrici; nello specifico, è stato eseguito un test di Kruskal-Wallis per identificare una differenza tra pre-intervento e post-intervento e un test di Wilcoxon per identificare differenze tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo al pre-intervento e poi al post-intervento.

Sono poi stati calcolati gli effect size tramite i pacchetti *EMAtools* (Kleiman, 2021) e *effectsize* (Ben-Shachar, Lüdtke, & Makowski, 2020); nello specifico, sono stati calcolati gli  $\epsilon^2_p$ . È stato scelto questo effect size per via della sua interpretabilità e della sua robustezza. Si interpreta, infatti, come un  $R^2_{aggiustato}$  (rispetto all' $R^2$ , si corregge per ogni possibile overfitting dovuto alla grandezza campionaria o dal numero di predittori), ossia come la proporzione di varianza spiegata dal predittore, che può andare da 0 ad 1. Inoltre,  $\epsilon^2_p$  performa meglio di un  $\eta^2_p$  perché non sovrastima l'effetto (Carroll & Nordholm, 1975; Keselman, 1975; Maxwell, Camp, & Arvey, 1981; Okada, 2013), soprattutto nel caso di campioni piccoli (Mordkoff, 2019), e meglio di un  $\omega^2_p$  perché non sottostima l'effetto (Mordkoff, 2019). Come soglie di riferimento, consideriamo un  $\epsilon^2_p$  di .01, .09 e .25 come piccolo, medio e grande, rispettivamente (Sawyer & Ball, 1981), anche se va sottolineato come questo genere di cut-off siano sempre arbitrari, dato che gli effect size non seguono alcuna distribuzione statistica; non è possibile affermare se un effect size "cada" in un valore alto o basso in senso assoluto (Iacobucci, Popovich, Moon, & Román, 2023). Gli  $\epsilon^2_p$  sono stati visualizzati tramite dei line plot sviluppati con il pacchetto *ggplot2*.

##### *Analisi della sensibilità*

I modelli misti ad effetti random sono stati condotti solo sugli individui che hanno partecipato a tutto lo studio (i.e., analisi *per-protocol*), ossia su coloro che hanno preso parte alla valutazione pre-intervento, all'intervento CST -o al controllo- e alla valutazione post-intervento. In questa maniera si è potuto studiare l'effetto dell'aderenza al trattamento che, appunto, permette di quantificare l'efficacia di un intervento nel caso in cui un soggetto lo segua per intero. Tuttavia, questo tipo di effetto trascura i casi, che si verificano spesso nella pratica clinica, in cui si presentano delle interruzioni del trattamento, delle deviazioni o dei drop-

out e, inoltre, introduce un bias di selezione che limita la generalizzabilità dell'effetto solo ai partecipanti che presentano determinate caratteristiche prognostiche (e.g., essere molto motivati) nonostante la randomizzazione. Per questo motivo, in caso di drop-out, abbiamo previsto anche un'analisi dell'effetto dell'assegnazione al trattamento (*Intention-To-Treat*, ITT), che tiene conto di tutti i partecipanti assegnati casualmente e mantiene l'effetto della randomizzazione, evitando distorsioni dovute a selezione dei partecipanti. Così è stato possibile indagare in un'analisi della sensibilità se e quanto cambiasse l'effetto della CST nelle nostre variabili di interesse in questi due diversi scenari.

Per eseguire tale analisi si è proceduto con l'imputazione dei dati mancanti attraverso il metodo della multiple imputation (MI), tramite il pacchetto *mice*. La MI consiste nella generazione di stime multiple per i dati mancanti basate sulla distribuzione dei dati osservati. Di seguito, viene eseguita un'analisi (nel nostro caso un modello misto ad effetti random) per ciascuno dei dataset imputati. Alla fine di ciascuna analisi, i risultati vengono combinati per produrre una stima finale e delle stime di errore che tengono conto della variabilità tra le diverse imputazioni. Generare stime multiple serve per tenere conto dell'incertezza dovuta alla mancanza dei dati e questo metodo è considerato più robusto rispetto a quelli in cui i dati mancanti vengono sostituiti con un solo valore possibile (solitamente, la media o l'ultima osservazione nota).

I metodi di MI comunemente utilizzati sono pensati per dati trasversali. Invece, il nostro è un disegno a misure ripetute con una struttura a cluster, che include alcuni dati che variano entro gli individui e altri che variano tra individui, con similarità all'interno dei cluster. Si tratta quindi di dati con una struttura multilivello. Solitamente, in dati single-level, possono verificarsi valori mancanti nell'outcome, nei predittori oppure in entrambi. Con i dati multilivello la situazione è più complessa. I valori mancanti nelle variabili misurate possono verificarsi nella variabile outcome, nei predittori di primo livello, nei predittori di secondo livello e nella variabile cluster. I predittori di primo livello sono quelli a livello del cluster, mentre quelli di secondo livello sono quelli a livello delle unità all'interno del cluster. In un dataset multilivello è possibile che vi siano più strutture a due livelli; in questo caso c'è una struttura a due livelli in cui i cluster sono i soggetti e le unità sono le misurazioni nei diversi time points (struttura A), mentre un'altra struttura a due livelli è quella in cui il livello superiore è rappresentato dai gruppi di soggetti (i cluster che sono stati randomizzati) e quello inferiore è rappresentato dai membri di questi gruppi (struttura B). È anche possibile identificare un'ulteriore struttura a due livelli, il cui il livello superiore è rappresentato dalla struttura residenziale e quello inferiore dai cluster di partecipanti dentro le strutture. Generalmente, le variabili outcome di livello 1 sono quelle che variano dentro un cluster o il cui valore cambia nel corso del tempo (i.e., non hanno un valore fisso). I predittori di livello 1 sono quelli che variano dentro un cluster e che sono usati come variabile indipendente. Nel caso della struttura A, sarebbero i punteggi al MMSE che cambiano nel tempo per ogni individuo, mentre nel caso della struttura B sarebbero i punteggi al MMSE al pre-intervento che cambiano per ogni membro del cluster. I predittori di livello 2 sono variabili che non variano dentro un cluster, ma che variano solo tra i cluster. Nel caso della struttura A, sarebbe il genere dei partecipanti che rimane lo stesso nel tempo, mentre nel caso della struttura B sarebbe il tipo di struttura residenziale (casa di riposo o residenza protetta). In questo caso, i dati relativi alla variabile cluster ed ai predittori di secondo livello sono sempre disponibili. È noto come solitamente la mancanza di predittori di livello 2 generi conseguenze più gravi rispetto alla mancanza di predittori di livello 1, e come eliminare direttamente questi individui (i.e., listwise deletion) non sia raccomandato (Grund, Lüdtke, & Robitzsch, 2016). Si potrebbe ignorare la struttura a cluster e imputare i dati usando metodi a livello singolo (single-level method), ma purtroppo tale soluzione porta a sottostimare la correlazione intra-cluster (Enders, Mistler, & Keller, 2016; Taljaard, Donner, & Klar, 2008; van Buuner, 2011). Grund e colleghi (2018) concludono che l'imputazione a livello singolo dovrebbe essere evitata a meno che manchino meno del 5% dei casi e se la correlazione intra-cluster è bassa (e.g., meno di .10); in caso contrario, condurre una MI a livello singolo potrebbe rivelarsi più rischioso rispetto alla listwise deletion. Generalmente, il metodo di imputazione del predictive mean matching funziona bene per i dati mancanti continui con struttura single-level, ma può essere applicato anche a dati multilivello. Il metodo "2l.pmm" contenuto nel pacchetto *miceadds* è una generalizzazione del metodo "pmm" del pacchetto *mice* che funziona con dati a 2

livelli usando un modello misto adattato con la funzione *lmer*. Nello specifico, sono stati generati 5 dataset ulteriori con 10 iterazioni. I risultati di questa ITT tramite MI sono stati confrontati con quelli dell'analisi *per-protocol* nella Tabella 19.

#### 3.2.4.2. Analisi secondarie

I partecipanti di entrambi i gruppi sono stati divisi in due gruppi sulla base del punteggio al test MoCA nella fase pre-intervento: uno ad alto funzionamento cognitivo ( $> 15$ ) ed uno a basso funzionamento cognitivo ( $\leq 15$ ). L'obiettivo era quello di valutare se gli effetti dei modelli misti ad effetti random con individui che hanno partecipato a tutto lo studio cambiassero in base al livello di deterioramento cognitivo del partecipante. Sono state condotte delle analisi ulteriori sulla competenza definitoria nelle quali i punteggi sono stati considerati non più quantitativi, ma qualitativi, in modo da approfondire la proporzione dei livelli e dei sublivelli definitivi nel totale e nelle singole emozioni e delle tautologie.

Infine, sono state calcolate le correlazioni di Pearson tra le differenze nei punteggi al pre-intervento ed al post-intervento per il gruppo sperimentale e quello di controllo per esaminare eventuali relazioni che i modelli misti ad effetti random non avessero messo in luce.

### 3.3. RISULTATI

#### 3.3.1. Analisi del drop-out dei partecipanti

Inizialmente, 38 partecipanti si sono sottoposti all'assessment iniziale. 8 di questi hanno lasciato lo studio prima della fase di post-intervento. Tra le motivazioni vi erano: morte (1 partecipante), trasferimento in un'altra struttura per motivi economici (2), ritiro del consenso per mancata volontà di partecipare all'intervento (5).

Non risultavano esserci differenze tra i 30 partecipanti rimasti e gli 8 che hanno lasciato lo studio in nessuna delle variabili indagate nello studio, tranne l'età e l'attività motoria notturna (Appendice B: Tabella 36). In particolare, i partecipanti rimasti risultavano più anziani e con un sonno meno agitato rispetto a quelli che hanno lasciato.

#### 3.3.2. Demografiche

Considerando i 30 partecipanti che hanno completato gli interventi, non risultano differenze significative nelle variabili demografiche (i.e., età, scolarità, anni in residenza, sesso) e nel funzionamento cognitivo globale misurato con il MoCA nella fase pre-intervento tra i gruppi, tra i sessi, tra i tipi di residenza, tra le singole residenze e tra i cluster (Appendice B: Tabelle 37-41).

Inoltre, la distribuzione dei sessi tra i tipi di residenza (test esatto di Fisher con  $p = .33$ ) e tra le singole residenze (test esatto di Fisher con  $p = .31$ ) risultava non differire.

Vi era lo stesso numero di partecipanti nel gruppo sperimentale ed in quello di controllo tra tipo di residenza (test esatto di Fisher con  $p = .47$ ), ma non tra le singole residenze (Test esatto di Fisher  $p = .047$ ). In 3 residenze c'era almeno un cluster assegnato al gruppo sperimentale e uno al gruppo di controllo, mentre nelle altre 3, essendoci solo un cluster, c'erano partecipanti assegnati solo al gruppo sperimentale o solo al gruppo di controllo. Dunque, una diversa distribuzione di partecipanti nel gruppo sperimentale ed in quello di controllo tra singole residenze era attesa come conseguenza del tipo di randomizzazione impiegato.

### 3.3.3. Analisi descrittive

Di seguito vengono riportate le tabelle con i punteggi descrittivi delle medie e deviazione standard suddivise per le diverse misure: cognitive (Tabella 28), comportamentali (Tabella 29) e psicofisiologiche (Tabella 30).

**Tabella 28.** Statistiche descrittive (M e DS) del gruppo sperimentale e del gruppo di controllo al pre-intervento e al post-intervento nelle variabili cognitive e nelle relative sottoscale.

	MISURE COGNITIVE			
	Gruppo sperimentale (N=16; 13 F)		Gruppo di controllo (N=14, 12 F)	
	Pre-intervento	Post-intervento	Pre-intervento	Post-intervento
<b>MMSE</b>	23.4±2.85	26.1±2.23	24.4±2.27	22.9±3.69
<b>MoCA</b>	14.7±1.7	15.8±2.37	14.2±1.25	12±2.94
<b>ACE-R</b>	76.2±7.37	83.9±7.6	76.6±6.46	71.3±10.3
<i>ACE-R: Attenzione e Orientamento</i>	15.7±2.36	17.3±1.46	16.9±1.93	15.3±2.05
<i>ACE-R: Memoria</i>	18±3.39	21±4.95	16.1±3.99	17.7±4.12
<i>ACE-R: Fluenza</i>	7.43±2	8.86±2.66	7.20±1.86	7.84±2.67
<i>ACE-R: Linguaggio</i>	23.1±4.20	24.7±3.72	20.5±3.84	19.2±5.11
<i>ACE-R: Abilità Visuo-spaziali</i>	12±2.13	12.2±2.64	12±2.80	11.5±2.86
<b>Fluenza</b>	4.5±2.33	5.73±3.15	4.76±1.86	5.4±2.98
<b>Scala Co-De</b>	3.19±.56	3.58±.48	3.08±.65	3.82±.8
<i>Scala Co-De: Emozioni Primarie</i>	3.28±.76	3.56±.56	3.45±1.01	3.79±.87
<i>Scala Co-De: Emozioni Secondarie</i>	3.09±.79	3.59±.63	2.71±.59	3.86±.8

**Tabella 29.** Statistiche descrittive (M e DS) del gruppo sperimentale e del gruppo di controllo al pre-intervento e al post-intervento nelle variabili relative alla cognizione sociale, nelle variabili psicosociali, nelle variabili cliniche e nelle relative sottoscale.

	MISURE COMPORAMENTALI			
	Gruppo sperimentale (N=16; 13 F)		Gruppo di controllo (N=14, 12 F)	
	Pre-intervento	Post-intervento	Pre-intervento	Post-intervento
<b>RMET</b>	7.19±2.34	7.69±2.7	7.07±3.08	6.57±3.16
<b>PST</b>	6.31±9.09	14.6±23.2	8.93±15.4	7±10

<i>PST: Implicito</i>	14.6±15.3	26.6±23.9	15.3±16.2	19.3±19.1
<i>PST: Esplicito</i>	9.69±11.8	15.6±20.8	12.2±19	7.64±9.38
<b>Q-VIA</b>	96.9±16.2	96.3±11.5	94.8±12	91.6±8.27
<i>Q-VIA: Bisogni Fisiologici</i>	12±2.83	12.1±2.24	12±2.75	11.3±1.59
<i>Q-VIA: Soddisfazione Ambientale</i>	15±3.58	14.9±2.33	16.4±1.6	15.5±2.07
<i>Q-VIA: Rapporto con il Personale</i>	11.9±2.7	13.4±1.86	12.1±2.38	12.1±1.49
<i>Q-VIA: Attività</i>	10±1.79	9.75±2.57	9.36±1.82	10.2±1.89
<i>Q-VIA: Privacy – Autodeterminazione</i>	21.4±3.88	21.1±3.22	20.3±2.89	19±2.25
<i>Q-VIA: Coesione sociale - Appartenenza</i>	16.9±2.93	15.7±2.63	15±2.66	14.9±3.32
<i>Q-VIA: Autorealizzazione - Spiritualità</i>	9.63±2.22	9.31±1.99	9.57±1.95	8.64±1.86
<b>de Jong Gierveld Loneliness Scale</b>	18.8±3.06	19.1±3.66	18.7±3.63	20.1±4.38
<i>de Jong Gierveld Loneliness Scale: Solitudine emozionale</i>	10.4±2.06	9.94±3.15	10.03±2.52	10.4±2.65
<i>de Jong Gierveld Loneliness Scale: Solitudine sociale</i>	8.44±2.06	9.13±2.03	8.43±1.91	9.79±2.22
<b>NPI</b>	18.4±9.17	18.6±9.39	20.6±11.3	22.9±12.1
<b>NPI Distress</b>	11.3±5	10.8±4.73	12.6±4.09	13.7±5.37
<b>CSDD</b>	10.6±4.21	10.9±4.84	9.57±4.03	10.6±4.05

**Tabella 30.** Medie e DS del gruppo sperimentale e del gruppo di controllo al pre-intervento ed al post-intervento nelle variabili psicofisiologiche e nelle relative sottoscale.

	<b>MISURE PSICOFISIOLOGICHE</b>			
	<b>Gruppo sperimentale (N=16; 13 F)</b>		<b>Gruppo di controllo (N=14, 12 F)</b>	
	<i>Pre-intervento</i>	<i>Post-intervento</i>	<i>Pre-intervento</i>	<i>Post-intervento</i>
<i>Emfit QS</i>				
<b>Qualità del sonno</b>	91.4±13.6	92.9±11.4	93.4±8.7	97.9±4.31
<b>Durata sonno REM (h)</b>	2.12±.75	2.38±.76	2.37±.51	2.44±.42

Durata sonno NREM leggero (h)	5.15±1.45	5.25±1.6	5.44±.82	5.67±.67
Durata sonno NREM profondo (h)	1.52±.5	1.36±.36	1.53±.28	1.68±.34
Numero di uscite dal letto	4.17±3.22	4.38±3.8	2.71±2.52	2.64±3.36
Numero di risvegli	2.36±1.62	2.35±1.53	2.11±1.16	1.71±1.33
Numero di rigiramenti	124±113	91.2±70.6	71.6±49.8	39.2±25.7
Attività motoria notturna	109±73.8	85.2±36.9	79.7±38	61±21.5
FR	17±3.16	16.2±3.56	16.3±2.68	16.7±3.21
FC	64±4.27	65.1±7.39	62±6.11	63.6±6.64
<i>Empatica E4</i>				
RMSSD	26.2±6.91	35.8±8.9	27.7±9.15	32.2±9.31

### 3.3.4. Analisi principali: modelli misti ad effetti random

Di seguito vengono riportati i risultati dei modelli misti o dei modelli non parametrici per le misure, rispettivamente, cognitive (Tabella 31), comportamentali (Tabella 32) e psicofisiologiche (Tabella 33). Per quanto riguarda le variabili psicofisiologiche, occorre evidenziare come a causa di problemi tecnici con il device Emfit QS (i.e., segnale wi-fi nelle strutture troppo debole) mancano i dati di 4 partecipanti (qualità del sonno, durata sonno REM, durata sonno NREM leggero, durata sonno NREM profondo, numero di uscite dal letto, numero di risvegli, numero di rigiramenti, attività motoria notturna, FR, FC), mentre a causa di un numero troppo elevato di artefatti mancano i dati relativi alla RMSSD di 12 partecipanti.

**Tabella 31.** Risultati dei modelli parametrici e non parametrici per le variabili cognitive e le relative sottoscale.

MISURE COGNITIVE				
	Effetti	Statistica test	p	Effect size ( $\epsilon^2_p$ )
MMSE (R <sup>2</sup> Marginale = .21; R <sup>2</sup> Condizionale = .59)	Gruppo	F (1,23) = 1.09	.31	.004
	Fase	F (1,28) = 1.21	.28	.007
	<b>Gruppo*Fase</b>	<b>F (1,28) = 15.09</b>	<b>&lt;.001***</b>	<b>.33</b>
	Covariate	ns		
MoCA (non parametrico)	Fase	Wilcoxon W = 178	.43	RBC = .19
	Gruppo T1	Mann-Whitney U = 94.5	.46	RBC = .16
	<b>Gruppo T2</b>	<b>Mann-Whitney U = 31.5</b>	<b>&lt;.001***</b>	<b>RBC = .72</b>
	Covariate	\	\	
ACE-R (R <sup>2</sup> M = .51; R <sup>2</sup> C = .80)	<b>Gruppo</b>	<b>F (1,22) = 12.72</b>	<b>.002**</b>	<b>.34</b>
	<b>Fase</b>	<b>F (1,28) = 7.84</b>	<b>.009**</b>	<b>.19</b>
	<b>Gruppo*Fase</b>	<b>F (1,28) = 15.41</b>	<b>&lt;.001***</b>	<b>.33</b>
	<b>Covariate (MoCA)</b>	<b>F (1, 22) = 7.89</b>	<b>.01*</b>	<b>.23</b>
	Gruppo	F (1,22) = 2.10	.16	.05

<i>ACE-R: Attenzione e Orientamento (R<sup>2</sup> M = .50; R<sup>2</sup> C = .67)</i>	Fase	F (1,28) = .001	.98	.00
	<b>Gruppo*Fase</b>	<b>F (1,28) = 25.10</b>	<b>&lt;.001***</b>	<b>.45</b>
	<b>Covariate (MMSE)</b>	<b>F (1,22) = 20.09</b>	<b>&lt;.001***</b>	<b>.45</b>
<i>ACE-R: Memoria (R<sup>2</sup> M = .43; R<sup>2</sup> C = .76)</i>	Gruppo	F (1,5.6) = 2.97	.14	.23
	<b>Fase</b>	<b>F (1,28) = 14.65</b>	<b>&lt;.001***</b>	<b>.32</b>
	Gruppo*Fase	F (1,28) = 1.52	.23	.02
	<b>Covariate (anni in residenza)</b>	<b>F (1,22) = 5.56</b>	<b>.03*</b>	<b>.17</b>
	<b>Covariate (età)</b>	<b>F (1,17.4) = 6.09</b>	<b>.02*</b>	<b>.22</b>
<i>ACE-R: Fluenza (R<sup>2</sup> M = .08; R<sup>2</sup> C = .64)</i>	<b>Covariate (MoCA)</b>	<b>F (1,21.8) = 4.54</b>	<b>.04*</b>	<b>.13</b>
	Gruppo	F (1,4.3) = .22	.66	.00
	<b>Fase</b>	<b>F (1,28) = 5.50</b>	<b>.03*</b>	<b>.13</b>
<i>ACE-R: Linguaggio (R<sup>2</sup> M = .47; R<sup>2</sup> C = .85)</i>	Gruppo*Fase	F (1,28) = .57	.46	.00
	Covariate	ns		
	<b>Gruppo</b>	<b>F (1,22) = 10.65</b>	<b>.004**</b>	<b>.30</b>
	Fase	F (1,28) = .08	.78	.00
<i>ACE-R: Abilità Visuo-spaziali (R<sup>2</sup> M = .20; R<sup>2</sup> C = .59)</i>	<b>Gruppo*Fase</b>	<b>F (1,28) = 8.28</b>	<b>.008**</b>	<b>.20</b>
	<b>Covariate (scolarità)</b>	<b>F (1,23.1) = 11.60</b>	<b>.003**</b>	<b>.32</b>
	Gruppo	F (1,3) = .16	.72	.00
<i>Fluenza (R<sup>2</sup> M = .40; R<sup>2</sup> C = .76)</i>	Fase	F (1,28) = .18	.68	.00
	Gruppo*Fase	F (1,28) = .68	.41	.00
	Covariate	ns		
	<b>Gruppo</b>	<b>F (1,22) = 12.78</b>	<b>.002**</b>	<b>.34</b>
<i>Scala Co-De (R<sup>2</sup> M = .38; R<sup>2</sup> C = .58)</i>	<b>Covariate (scolarità)</b>	<b>F (1,22) = 6.59</b>	<b>.02*</b>	<b>.20</b>
	Gruppo	F (1,6.6) = .28	.62	.00
	<b>Fase</b>	<b>F (1,28) = 22.35</b>	<b>&lt;.001***</b>	<b>.42</b>
	Gruppo*Fase	F (1,28) = 2.14	.15	.04
	<b>Covariate (scolarità)</b>	<b>F (1,20) = 7.13</b>	<b>.01*</b>	<b>.23</b>
<i>Scala Co-De: Emozioni Primarie (R<sup>2</sup> M = .24; R<sup>2</sup> C = .35)</i>	Gruppo	F (1,22) = .72	.41	.00
	Fase	F (1,28) = 2.96	.10	.06
	Gruppo*Fase	F (1,28) = .03	.87	.00
	<b>Covariate (scolarità)</b>	<b>F (1,22) = 7.71</b>	<b>.01*</b>	<b>.23</b>
<i>Scala Co-De: Emozioni Secondarie (non parametrico)</i>	<b>Fase</b>	<b>Wilcoxon W = 39</b>	<b>&lt;.001***</b>	<b>RBC = -.80</b>
	Gruppo T1	Mann-Whitney U = 75.5	.13	RBC = .33
	Gruppo T2	Mann-Whitney U = 82	.22	RBC = .27
	Covariate	\	\	

Sono riportati i valori di statistica test, p-value ed effect size ( $\epsilon^2_p$  o Rank Biserial Correlation). Effetti significativi in grassetto.

**Tabella 32.** Risultati dei modelli parametrici e non parametrici per le variabili relative alla cognizione sociale, le variabili psicosociali, le variabili cliniche e le relative sottoscale.

<b>MISURE COMPORAMENTALI</b>				
	Effetti	Statistica test	p	Effect size ( $\epsilon^2_p$ )
RMET ( $R^2 M = .37$ ; $R^2 C = .71$ )	Gruppo	F (1,6.9) = .31	.59	.00
	Fase	F (1,28) = 0	1	.00
	Gruppo*Fase	F (1,28) = 1.06	.31	.002
	<b>Covariate (scolarità)</b>	<b>F (1,16.8) = 11.47</b>	<b>.004**</b>	<b>.37</b>
PST (non parametrico)	Fase	Wilcoxon W = 203	1	RBC = -.002
	Gruppo T1	Mann-Whitney U = 111	.98	RBC = -.001
	Gruppo T2	Mann-Whitney U = 103	.71	RBC = .08
	Covariate	\	\	
<i>PST: Implicito (non parametrico)</i>	Fase	Wilcoxon W = 148	.08	RBC = -.36
	Gruppo T1	Mann-Whitney U = 111	.98	RBC = .01
	Gruppo T2	Mann-Whitney U = 90	.33	RBC = .20
	Covariate	\	\	
<i>PST: Esplicito (non parametrico)</i>	Fase	Wilcoxon W = 230	.80	RBC = .06
	Gruppo T1	Mann-Whitney U = 109	.91	RBC = .03
	Gruppo T2	Mann-Whitney U = 98.5	.57	RBC = .12
	Covariate	\	\	
Q-VIA ( $R^2 M = .23$ ; $R^2 C = .78$ )	Gruppo	F (1,5.7) = .08	.78	.00
	Fase	F (1,28) = 1.20	.28	.01
	Gruppo*Fase	F (1,28) = .53	.47	.00
	Covariate	ns		
<i>Q-VIA: Bisogni Fisiologici (<math>R^2 M = .26</math>; <math>R^2 C = .76</math>)</i>	Gruppo	F (1,5.8) = .21	.66	.00
	Fase	F (1,28) = .97	.33	.00
	Gruppo*Fase	F (1,28) = 1.37	.25	.01
	Covariate	ns		
<i>Q-VIA: Soddisfazione Ambientale (<math>R^2 M = .30</math>; <math>R^2 C = .73</math>)</i>	Gruppo	F (1,5) = .64	.46	.00
	Fase	F (1,28) = 1.99	.17	.03
	Gruppo*Fase	F (1,28) = 1.16	.29	.01
	Covariate	ns		
<i>Q-VIA: Rapporto con il Personale (<math>R^2 M = .17</math>; <math>R^2 C = .73</math>)</i>	Gruppo	F (1,6.5) = .12	.74	.00
	<b>Fase</b>	<b>F (1,28) = 5.11</b>	<b>.03*</b>	<b>.12</b>
	<b>Gruppo*Fase</b>	<b>F (1,28) = 6.14</b>	<b>.02*</b>	<b>.15</b>
	Covariate	ns		
<i>Q-VIA: Attività (<math>R^2 M = .17</math>; <math>R^2 C = .45</math>)</i>	Gruppo	F (1,5.1) = .40	.56	.00
	Fase	F (1,28) = .38	.54	.00
	Gruppo*Fase	F (1,28) = 1.28	.27	.01
	<b>Covariate (MoCA)</b>	<b>F (1,19.1) = 6.17</b>	<b>.02*</b>	<b>.20</b>
<i>Q-VIA: Privacy – Autodeterminazione</i>	Gruppo	F (1,6.1) = .50	.50	.00
	Fase	F (1,28) = 1.85	.18	.03
	Gruppo*Fase	F (1,28) = .69	.41	.00

<i>e</i> ( $R^2 M = .28$ ; $R^2 C = .59$ )	<b>Covariate (genere)</b>	<b>F (1,21.3) = 5.46</b>	<b>.03*</b>	<b>.17</b>
	<b>Covariate (MoCA)</b>	<b>F (1,19) = 12.25</b>	<b>.002**</b>	<b>.36</b>
<i>Q-VIA: Coesione sociale – Appartenenza</i> ( $R^2 M = .21$ ; $R^2 C = .70$ )	Gruppo	F (1,4.8) = .59	.48	.00
	Fase	F (1,28) = 1.81	.19	.03
	Gruppo*Fase	F (1,28) = 1.44	.24	.01
	Covariate	ns		
<i>Q-VIA: Autorealizzazione – Spiritualità</i> ( $R^2 M = .08$ ; $R^2 C = .63$ )	Gruppo	F (1,4.9) = .04	.85	.00
	Fase	F (1,28) = 2.92	.10	.06
	Gruppo*Fase	F (1,28) = .72	.40	.00
	Covariate	ns		
de Jong Gierveld Loneliness Scale ( $R^2 M = .10$ ; $R^2 C = .63$ )	Gruppo	F (1,22) = .42	.52	.00
	Fase	F (1,28) = 1.73	.20	.02
	Gruppo*Fase	F (1,28) = .85	.36	.00
	Covariate	ns		
<i>de Jong Gierveld Loneliness Scale: Solitudine emozionale</i> ( $R^2 M = .08$ ; $R^2 C = .57$ )	Gruppo	F (1,22) = .23	.63	.00
	Fase	F (1,28) = .14	.71	.00
	Gruppo*Fase	F (1,28) = .28	.60	.00
	Covariate	ns		
<i>de Jong Gierveld Loneliness Scale: Solitudine sociale</i> ( $R^2 M = .15$ ; $R^2 C = .62$ )	Gruppo	F (1,22) = .32	.58	.00
	<b>Fase</b>	<b>F (1,28) = 7.76</b>	<b>.009**</b>	<b>.19</b>
	Gruppo*Fase	F (1,28) = .83	.37	.00
	Covariate	ns		
NPI ( $R^2 M = .25$ ; $R^2 C = .90$ )	Gruppo	F (1,22) = .43	.52	.00
	Fase	F (1,28) = 1.68	.21	.02
	Gruppo*Fase	F (1,28) = 1.21	.28	.01
	Covariate	ns		
NPI Distress ( $R^2 M = .25$ ; $R^2 C = .85$ )	Gruppo	F (1,22) = .92	.35	.00
	Fase	F (1,28) = .37	.55	.00
	Gruppo*Fase	F (1,28) = 2.39	.13	.05
	<b>Covariate (MoCA)</b>	<b>F (1,22) = 5.75</b>	<b>.03*</b>	<b>.17</b>
	Covariate	ns		
CSDD ( $R^2 M = .18$ ; $R^2 C = .82$ )	Gruppo	F (1,21.1) = .66	.43	.00
	Fase	F (1,28) = 1.93	.18	.03
	Gruppo*Fase	F (1,28) = .45	.51	.00
	Covariate	ns		

Sono riportati i valori di statistica test, p-value ed effect size ( $\epsilon^2_p$  o Rank Biserial Correlation). Effetti significativi in grassetto.

**Tabella 33.** Risultati dei modelli parametrici e non parametrici per le variabili psicofisiologiche.

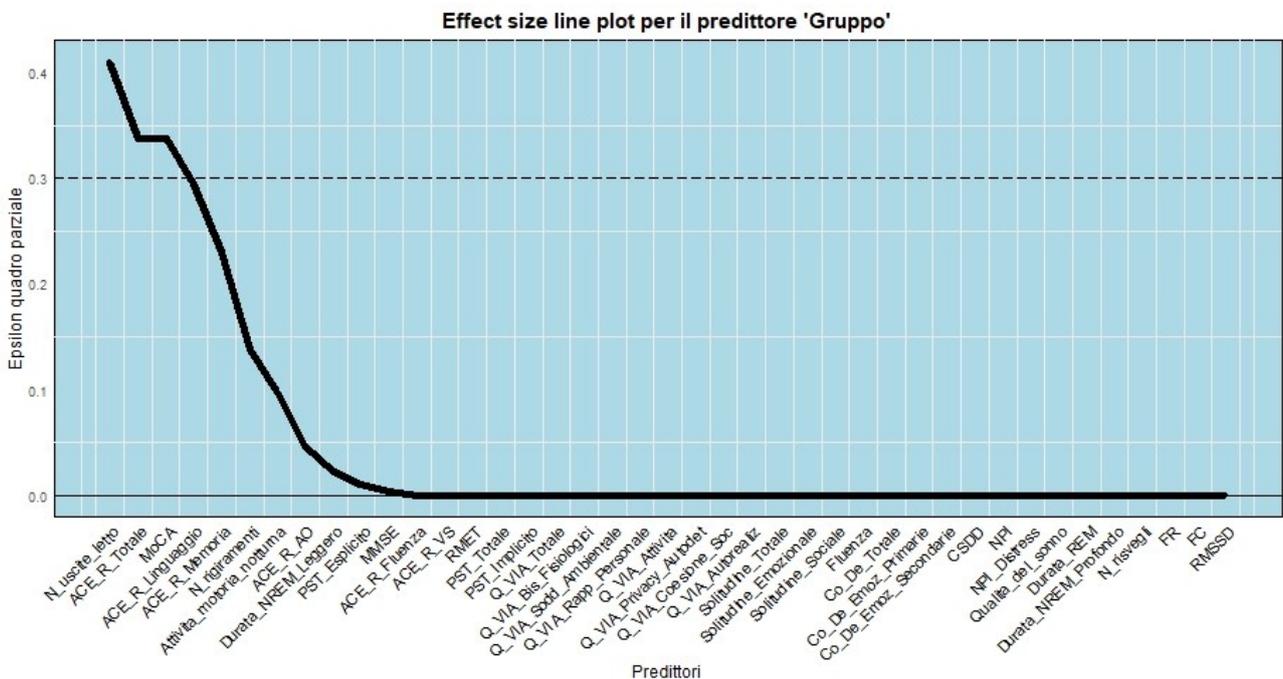
<b>MISURE PSICOFISIOLOGICHE</b>				
	Effetti	Statistica test	p	Effect size ( $\epsilon^2_p$ )
	<b>Fase</b>	<b>Wilcoxon W = 24.5</b>	<b>.015*</b>	<b>RBC = -.68</b>
Qualità del sonno (non parametrico)	Gruppo T1	Mann-Whitney U = 97.5	1	RBC = .01
	Gruppo T2	Mann-Whitney U = 62	.12	RBC = .32
	Covariate	\	\	

Durata sonno REM (h) (R <sup>2</sup> M = .14; R <sup>2</sup> C = .67)	Gruppo	F (1,5.8) = .81	.40	.00
	Fase	F (1,25.2) = 2.41	.13	.05
	Gruppo*Fase	F (1,25.2) = .99	.33	.00
	Covariate	ns		
Durata sonno NREM leggero (h) (R <sup>2</sup> M = .16; R <sup>2</sup> C = .80)	Gruppo	F (1,6.4) = 1.17	.32	.02
	Fase	F (1,24.8) = 1.08	.31	.003
	Gruppo*Fase	F (1,24.8) = .08	.77	.00
	Covariate	ns		
Durata sonno NREM profondo (h) (R <sup>2</sup> M = .16; R <sup>2</sup> C = .53)	Gruppo	F (1,6) = .71	.43	.00
	Fase	F (1,26.4) = .001	.97	.00
	Gruppo*Fase	F (1,26.4) = 3.38	.08	.08
	Covariate	ns		
Numero di uscite dal letto (non parametrico)	Fase	Wilcoxon W = 118	.78	RBC = -.07
	Gruppo T1	Mann-Whitney U = 76	.21	RBC = .28
	Gruppo T2	Mann-Whitney U = 68	.27	RBC = .25
	Covariate	\	\	
Numero di risvegli (R <sup>2</sup> M = .12; R <sup>2</sup> C = .74)	Gruppo	F (1,6.4) = .99	.36	.00
	Fase	F (1,25.1) = 1.05	.32	.002
	Gruppo*Fase	F (1,25.1) = .29	.60	.00
	Covariate	ns		
Numero di rigiramenti (R <sup>2</sup> M = .26; R <sup>2</sup> C = .61)	Gruppo	F (1,19.5) = 4.26	.05	.14
	<b>Fase</b>	<b>F (1,23.5) = 4.64</b>	<b>.04*</b>	<b>.13</b>
	Gruppo*Fase	F (1,23.5) = .01	.94	.00
	Covariate	ns		
Attività motoria notturna (non parametrico)	Fase	Wilcoxon W = 236	.13	RBC = .35
	Gruppo T1	Mann-Whitney U = 89.5	.51	RBC = .15
	<b>Gruppo T2</b>	<b>Mann-Whitney U = 46</b>	<b>.03</b>	<b>RBC = .50</b>
	Covariate			
FR (R <sup>2</sup> M = .25; R <sup>2</sup> C = .79)	Gruppo	F (1,22.3) = .02	.88	.00
	Fase	F (1,25.5) = .34	.57	.00
	Gruppo*Fase	F (1,25.5) = 2.88	.10	.07
	<b>Covariate (Genere)</b>	<b>F (1,21.6) = 5.36</b>	<b>.03*</b>	<b>.16</b>
FC (non parametrico)	Fase	Wilcoxon W = 101	.17	RBC = -.33
	Gruppo T1	Mann-Whitney U = 77.5	.24	RBC = .26
	Gruppo T2	Mann-Whitney U = 73	.40	RBC = .20
	Covariate	\	\	
RMSSD (R <sup>2</sup> M = .16; R <sup>2</sup> C = .23)	Gruppo	F (1,12) = .11	.75	.00
	<b>Fase</b>	<b>F (1,16.4) = 6.91</b>	<b>.02*</b>	<b>.25</b>
	Gruppo*Fase	F (1,16.2) = .61	.44	.00
	Covariate	ns		

Sono riportati i valori di statistica test, p-value ed effect size ( $\epsilon^2_p$  o Rank Biserial Correlation). Effetti significativi in grassetto.

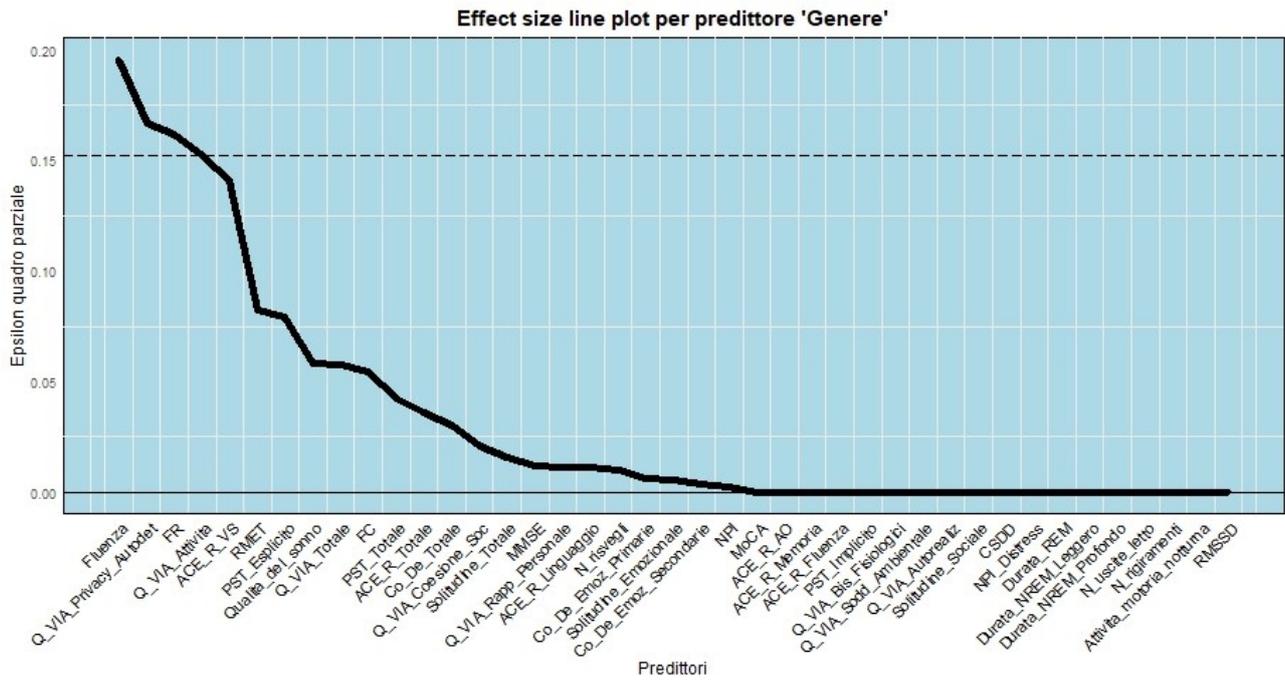
Sono stati anche prodotti i pirate plot relativi agli effetti di interazione Gruppo\*Fase risultati significativi. Nello specifico: MMSE, MoCA, ACE-R, ACE-R: Attenzione e Orientamento, ACE-R: Linguaggio, Q-VIA: Relazione con il personale (Appendice B: Figure 31-36). Sono stati prodotti anche quelli relativi agli effetti della fase di intervento risultati significativi. Nello specifico: ACE-R: Memoria, ACE-R: Fluenza, Fluenza, Scala Co-De, Scala Co-De: Emozioni Secondarie, de Jong Gierveld Loneliness Scale: Solitudine emozionale, Qualità del sonno, Numero di rigiramenti, RMSSD (Appendice B: Tabelle 37-45).

Sono stati calcolati gli effect size, nello specifico gli  $\epsilon^2_p$ , per ognuno degli effetti considerati. Di seguito vengono riportati i line plot per ognuno degli effetti studiati: interazione gruppo\*fase (Figura 20), gruppo (Figura 21), fase (Figura 22), età (Figura 23), scolarità (Figura 24), anni in residenza (Figura 25), genere (Figura 26), MoCA (Figura 27), MMSE (Figura 28). Consideriamo un  $\epsilon^2_p$  di .01, .09 e .25 come piccolo, medio e grande, rispettivamente (Sawyer & Ball, 1981). Come è possibile notare, ci sono degli effect size apparentemente grandi che non sono risultati significativi; presumibilmente, il campione era troppo piccolo e/o la variabilità troppo grande per identificare l'effetto e dichiarare la significatività (Iacobucci et al., 2023).

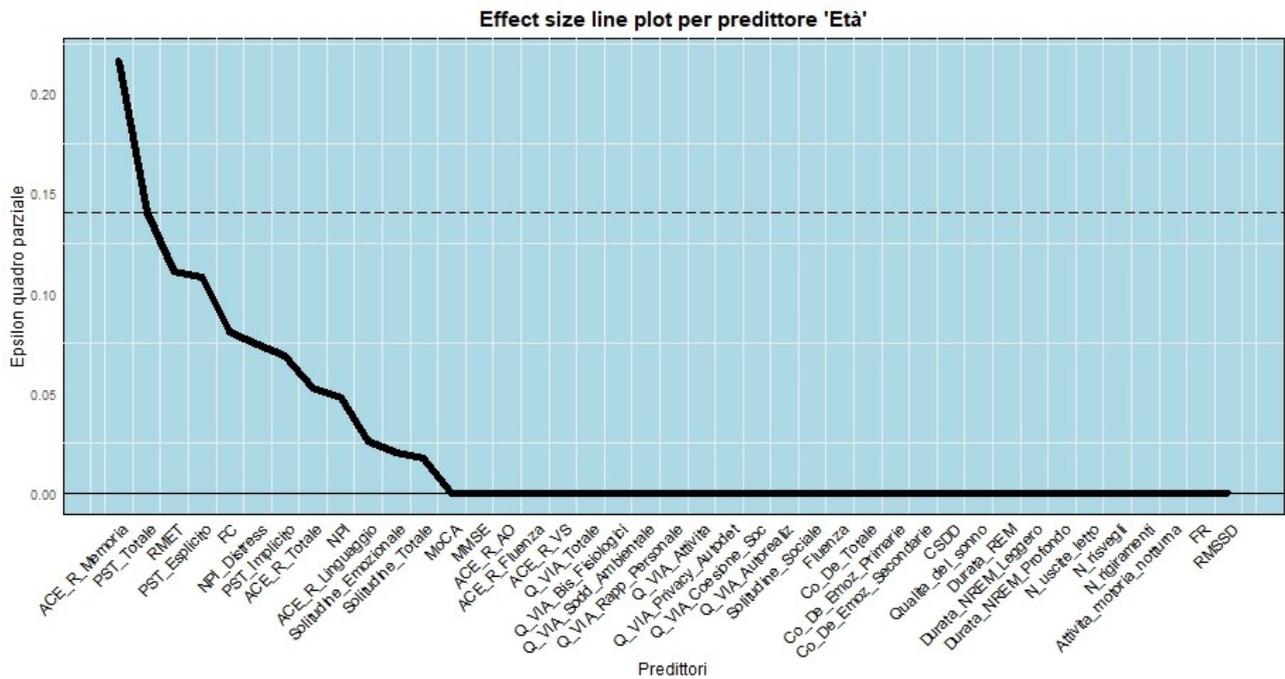


**Figura 20.** Line plot contenente gli  $\epsilon^2_p$  in ordine decrescente di magnitudine per il predittore “gruppo” rispetto a tutte le variabili analizzate. La linea tratteggiata indica il valore di  $\epsilon^2_p$  a partire dal quale il predittore è risultato significativo.

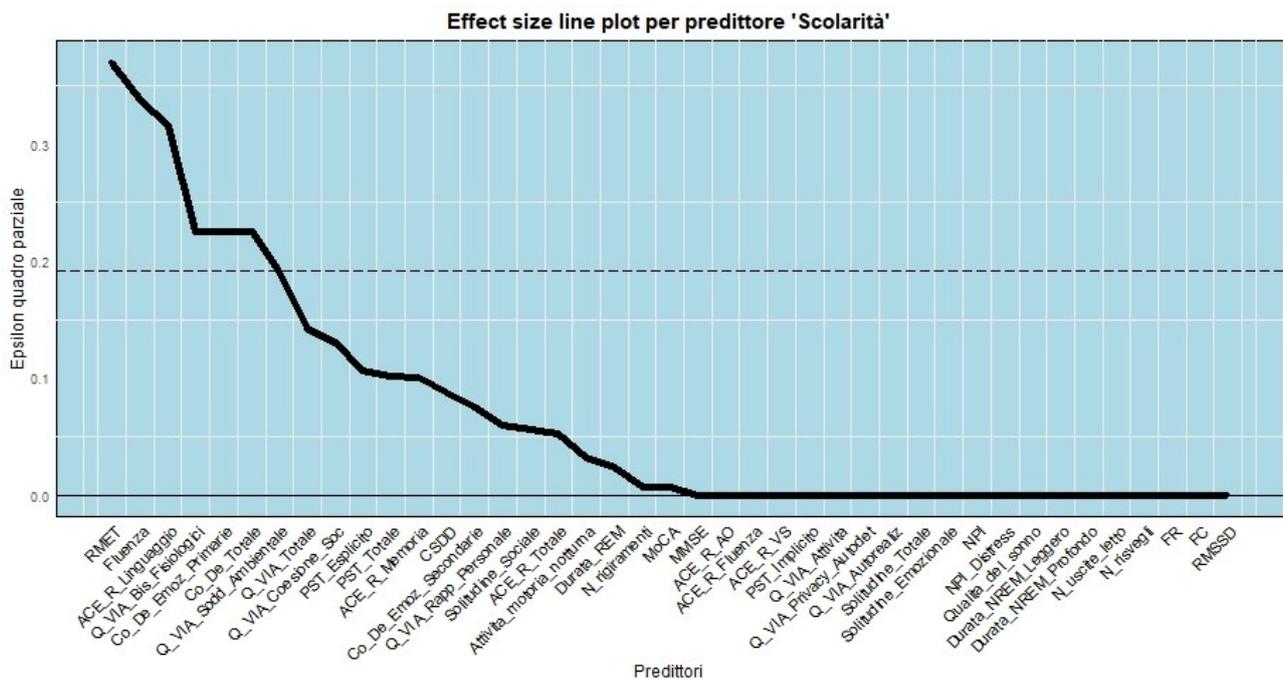




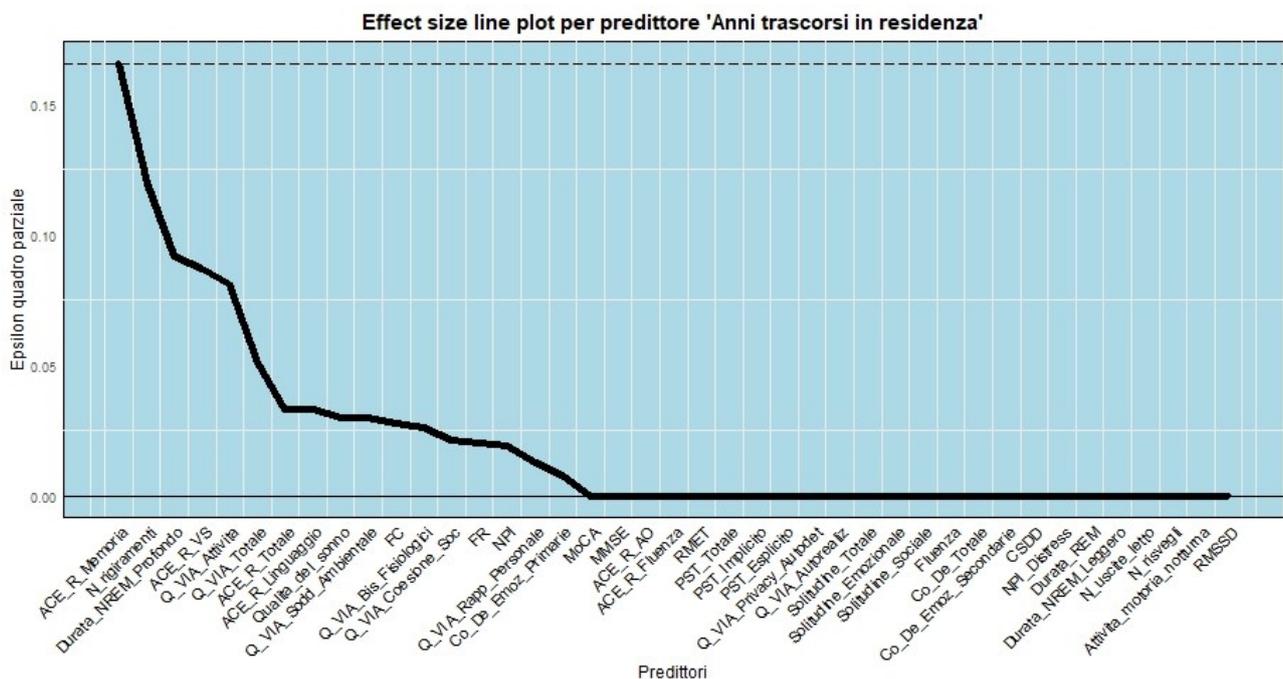
**Figura 23.** Line plot contenente gli  $\epsilon^2_p$  in ordine decrescente di magnitudine per il predittore “genere” rispetto a tutte le variabili analizzate. La linea tratteggiata indica il valore di  $\epsilon^2_p$  a partire dal quale il predittore è risultato significativo.



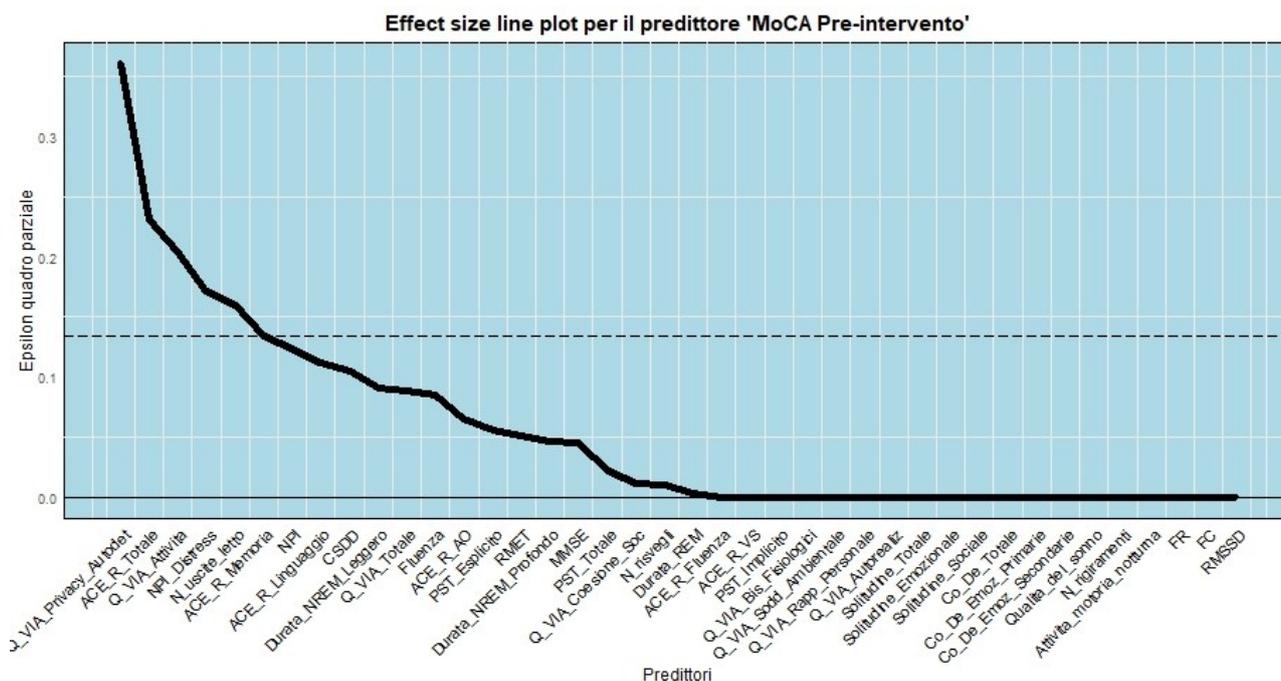
**Figura 24.** Line plot contenente gli  $\epsilon^2_p$  in ordine decrescente di magnitudine per il predittore “età” rispetto a tutte le variabili analizzate. La linea tratteggiata indica il valore di  $\epsilon^2_p$  a partire dal quale il predittore è risultato significativo.



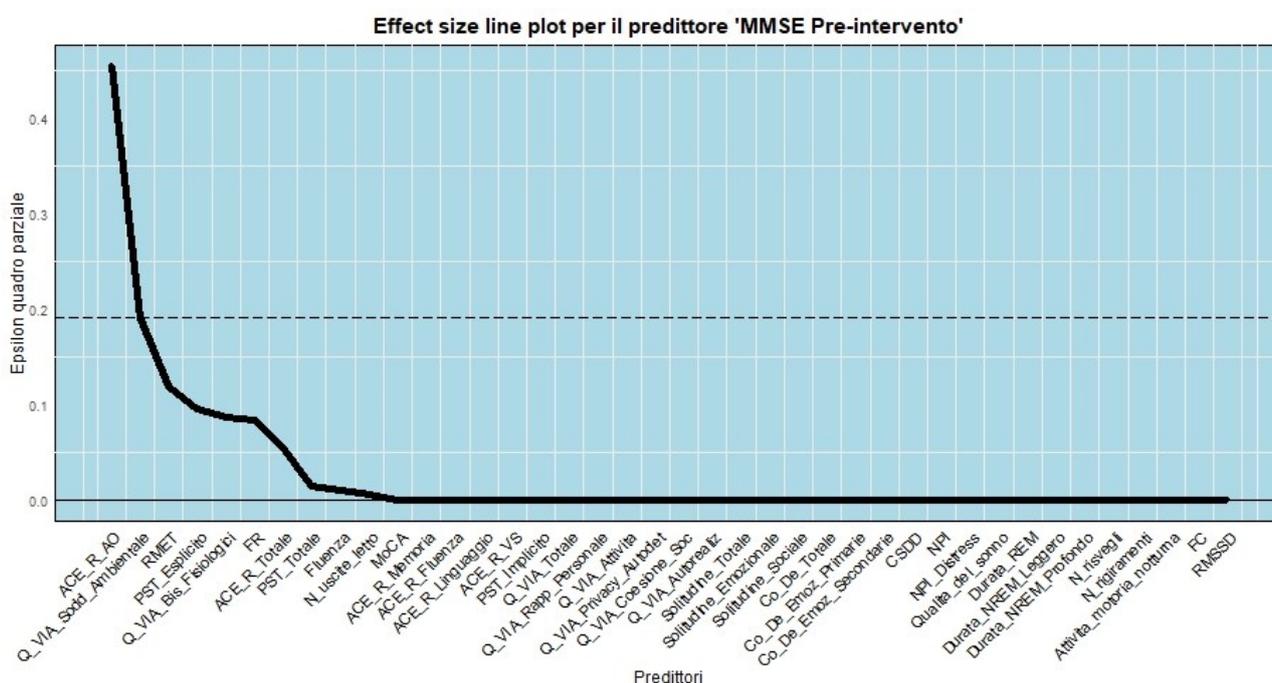
**Figura 25.** Line plot contenente gli  $\epsilon^2_p$  in ordine decrescente di magnitudine per il predittore “scolarità” rispetto a tutte le variabili analizzate. La linea tratteggiata indica il valore di  $\epsilon^2_p$  a partire dal quale il predittore è risultato significativo.



**Figura 26.** Line plot contenente gli  $\epsilon^2_p$  in ordine decrescente di magnitudine per il predittore “anni trascorsi in residenza” rispetto a tutte le variabili analizzate. La linea tratteggiata indica il valore di  $\epsilon^2_p$  a partire dal quale il predittore è risultato significativo.



**Figura 27.** Line plot contenente gli  $\epsilon^2_p$  in ordine decrescente di magnitudine per il predittore “MoCA pre-intervento” rispetto a tutte le variabili analizzate. La linea tratteggiata indica il valore di  $\epsilon^2_p$  a partire dal quale il predittore è risultato significativo.



**Figura 28.** Line plot contenente gli  $\epsilon^2_p$  in ordine decrescente di magnitudine per il predittore “MMSE pre-intervento” rispetto a tutte le variabili analizzate. La linea tratteggiata indica il valore di  $\epsilon^2_p$  a partire dal quale il predittore è risultato significativo.

### 3.3.5. Analisi della sensibilità

Abbiamo condotto un'analisi della sensibilità confrontando i modelli misti ad effetti random calcolati su tutti i partecipanti (analisi ITT) con quelli calcolati solo sui partecipanti che hanno concluso gli interventi (analisi *per-protocol*) (Appendice B: Tabella 42). Tale analisi ha confermato l'effetto della CST su MMSE, ma non su MoCA, ACE-R, ACE-R: Attenzione e Orientamento, ACE-R: Linguaggio e Q-VIA: Rapporto con il Personale. L'effetto della fase di intervento è stato confermato su Co-De Emozioni Secondarie e RMSSD, ma non su ACE-R: Memoria, ACE-R: Fluena, de Jong Gierveld Loneliness Scale: Solitudine sociale, Fluena, Qualità del sonno e Numero di rigiramenti a letto. Per quanto riguarda le covariate, l'effetto della scolarità è stato confermato su ACE-R: Linguaggio, RMET, ma non su Co-De Emozioni Primarie e Fluena; l'effetto degli anni di residenza è stato confermato su ACE-R: Memoria; l'effetto del genere non è stato confermato su FR.

### 3.3.6. Analisi secondarie

#### 3.3.6.1. Alto funzionamento vs basso funzionamento cognitivo

Abbiamo diviso i partecipanti in due gruppi: uno ad alto ed uno a basso funzionamento cognitivo sulla base del punteggio al MoCA nella fase pre-intervento. Il gruppo a basso funzionamento era composto da 17 soggetti (9 gruppo sperimentale e 8 gruppo di controllo) con punteggio MoCA < 15, mentre il gruppo ad alto funzionamento era composto da 13 soggetti (7 nel gruppo sperimentale e 6 nel gruppo di controllo) con punteggio MoCA ≥ 15 (Tabella 35).

**Tabella 34.** Confronto degli effetti osservati nel totale dei soggetti, nei soggetti ad alto funzionamento cognitivo e nei soggetti a basso funzionamento cognitivo.

	<b>Totale dei soggetti</b>	<b>Soggetti basso funzionamento (MoCA&lt;15)</b>	<b>Soggetti alto funzionamento (MoCA≥15)</b>
<b>MMSE</b>	Gruppo*Fase	Gruppo*Fase	ns
<b>MoCA</b>	Gruppo*Fase (non parametrico)	Gruppo Fase Gruppo*Fase	Gruppo (non parametrico)
<b>ACE-R</b>	Gruppo Fase Gruppo*Fase	Gruppo Gruppo*Fase	Gruppo Fase Genere
<b><i>ACE-R: Attenzione e Orientamento</i></b>	Gruppo*Fase	Gruppo*Fase	Gruppo*Fase
<b><i>ACE-R: Memoria</i></b>	Fase Anni in residenza	ns	Fase
<b><i>ACE-R: Fluena</i></b>	Fase	ns	ns
<b><i>ACE-R: Linguaggio</i></b>	Gruppo Gruppo*Fase Scolarità	Gruppo Gruppo*Fase Scolarità	Gruppo Scolarità
<b><i>ACE-R: Abilità visuo- spaziali</i></b>	ns	ns	ns
<b>Fluena</b>	Fase	Scolarità	Fase Scolarità

	Scolarità Genere		Genere
<b>Scala Co-De</b>	Fase Scolarità	Fase	Fase Scolarità
<i>Scala Co-De: Emozioni Primarie</i>	Scolarità	ns	Scolarità
<i>Scala Co-De: Emozioni Secondarie</i>	Fase	Fase	Fase Scolarità
<b>RMET</b>	Scolarità	ns	ns
<b>PST</b>	ns	ns	ns
<i>PST: Implicito</i>	ns	Fase	ns
<i>PST: Esplicito</i>	ns	ns	ns
<b>Q-VIA</b>	ns	ns	ns
<i>Q-VIA: Bisogni Fisiologici</i>	Scolarità	Scolarità	ns
<i>Q-VIA: Soddisfazione Ambientale</i>	Scolarità	ns	ns
<i>Q-VIA: Rapporto con il personale</i>	Fase Gruppo*Fase	Fase Gruppo*Fase	ns
<i>Q-VIA: Attività</i>	ns	ns	Genere
<i>Q-VIA: Privacy – Autodeterminazione</i>	ns	Genere	ns
<i>Q-VIA: Coesione sociale – Appartenenza</i>	ns	ns	Anni in residenza
<i>Q-VIA: Autorealizzazione – Spiritualità</i>	ns	Età	ns
<b>de Jong Gierveld Loneliness Scale</b>	ns	Fase	ns
<i>de Jong Gierveld Loneliness Scale: Solitudine emozionale</i>	ns	ns	Fase Genere
<i>de Jong Gierveld Loneliness Scale: Solitudine sociale</i>	Fase	Fase	ns
<b>NPI</b>	ns	Età Scolarità	ns
<b>NPI Distress</b>	ns	Età	Gruppo
<b>CSDD</b>	ns	Scolarità	ns
<b>Qualità del sonno</b>	Fase	ns	ns
<b>Durata sonno REM</b>	ns	Gruppo	ns

<b>Durata sonno NREM leggero</b>	ns	Anni in residenza	ns
<b>Durata sonno NREM profondo</b>	ns	Anni in residenza	ns
<b>Numero di uscite dal letto</b>	ns	ns	ns
<b>Numero di risvegli</b>	ns	Fase	ns
<b>Numero di rigiramenti</b>	Fase	Fase	ns
<b>Attività motoria notturna</b>	ns	ns	ns
<b>FR</b>	Genere	Gruppo*Fase	ns
<b>FC</b>	ns	ns	ns
<b>RMSSD</b>	Fase	Fase	ns

*Per ogni variabile analizzata vengono riportati i predittori che sono risultati significativi. ns = non significativo.*

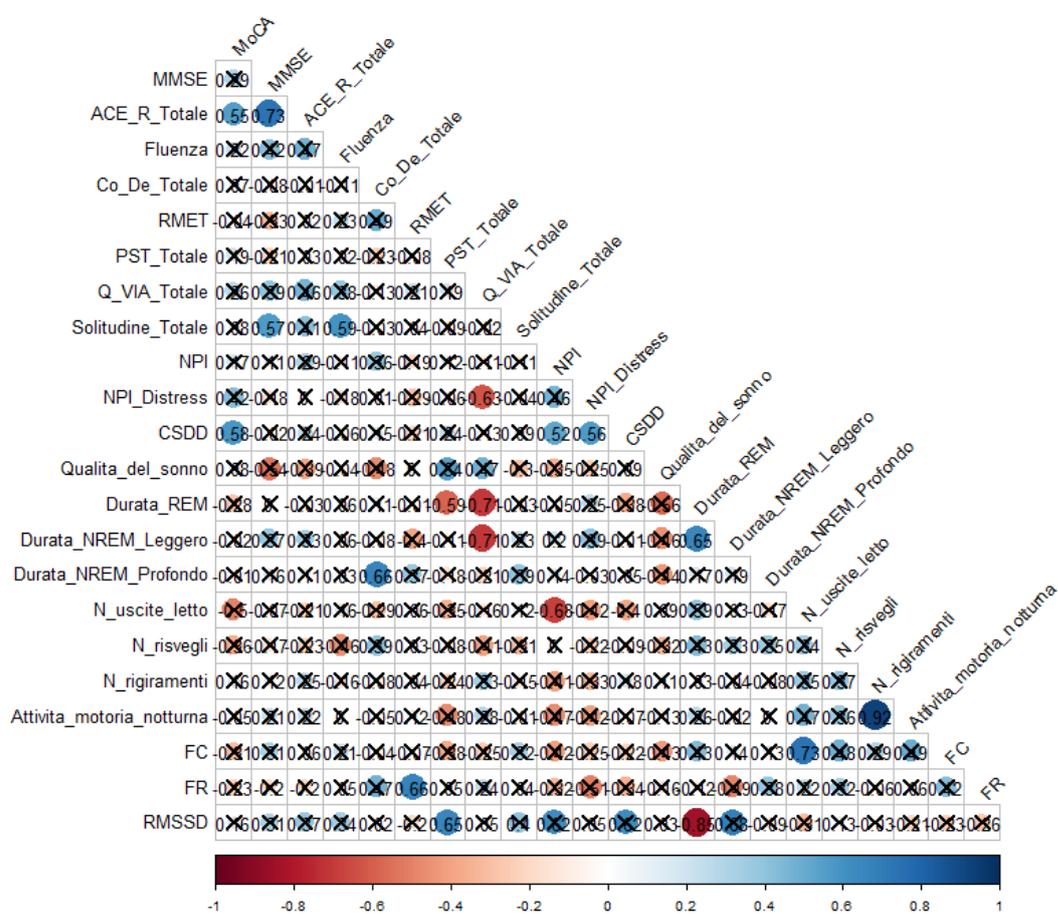
### 3.3.6.2. Analisi qualitative della competenza definitoria

Nella Scala Co-De, sono state studiate le proporzioni dei diversi livelli definitori e anche delle tautologie nei due gruppi e nei due tempi. Le analisi condotte hanno mostrato che la maggior parte delle definizioni nel gruppo CST erano al livello definitorio 3 (i.e., livello Definitorio Narrativo/Descrittivo); nella fase post-intervento vi era però un aumento delle definizioni a livello 5 (i.e., livello Definitorio Non Integrato). Questo valeva sia per le emozioni primarie che per quelle secondarie. Nel gruppo di controllo le definizioni si distribuivano ugualmente nel livello 2 (i.e., livello Quasi-Definitorio), 3 e 5 al pre-intervento, mentre al post-intervento si concentravano soprattutto sul livello 5. Anche in questo caso, tale fenomeno si presentava in maniera simile per entrambi i tipi di emozioni considerate. Inoltre, in entrambi i gruppi scomparivano le definizioni a livello 0 (i.e., livello Non Definitorio) e 1 (i.e., livello Pre-Definitorio) nella fase post-intervento. In sostanza, in entrambi i gruppi si passava da delle definizioni morfo-sintatticamente autonome e corrette, ma puramente descrittive, a definizioni categorizzanti dove compariva la formula aristotelica, ossia il termine superordinato con lo specificatore. L'effetto di entrambi gli interventi sulla competenza definitoria, ed in particolare sulla definizione delle emozioni secondarie, era presente sia nel gruppo a basso che ad alto funzionamento.

### 3.3.6.3. Correlazioni di Pearson

Abbiamo calcolato le correlazioni di Pearson tra le differenze nei punteggi al pre-intervento ed al post-intervento per il gruppo sperimentale (Figura 29) e quello di controllo (Figura 30). Le correlazioni con le sottoscale degli strumenti non sono riportate nelle figure perché la loro aggiunta avrebbe compromesso la chiarezza e la leggibilità complessiva dell'immagine. Di seguito riportiamo quelle considerate più rilevanti. Per quanto riguarda la cognizione sociale, ci attendevamo correlazione tra ToM e funzioni cognitive e competenza definitoria. Nel gruppo sperimentale il RMET correla con la sottoscala Co-De Emozioni primarie ( $r = .69, p = .003$ ) e la dimensione Q-VIA Coesione sociale ( $r = .63, p = .01$ ). Nel gruppo di controllo il RMET correla negativamente con la dimensione Q-VIA Autorealizzazione e Spiritualità ( $r = -.59, p = .03$ ) e positivamente con la durata del sonno REM ( $r = .57, p = .03$ ). Nel gruppo sperimentale, il PST Implicito correla positivamente con

il test MoCA ( $r = .53, p = .04$ ), la scala dell'attenzione e l'orientamento del test ACE-R ( $r = .52, p = .04$ ) e negativamente con la sottoscala Co-De Emozioni primarie ( $r = -.56, p = .03$ ), mentre il PST esplicito correla negativamente con la durata del sonno REM ( $r = -.59, p = .04$ ). Nel gruppo di controllo, il PST correla negativamente con la sottoscala Co-De Emozioni primarie ( $r = -.59, p = .03$ ). Per quanto riguarda le variabili psicofisiologiche, ci attendevamo correlazioni tra sonno e variabili cognitive, in particolare attenzione e memoria, e sintomi depressivi. In nessuno dei due gruppi sono emerse tali associazioni. Non abbiamo nemmeno individuato correlazioni tra RMSSD e funzioni cognitive e sintomi depressivi. Solo nel gruppo CST abbiamo trovato una correlazione positiva tra RMSSD e PST ( $r = .65, p = .04$ ) ad una negativa con la scala del linguaggio dell'ACE-R ( $r = -.63, p = .049$ ).



**Figura 29.** Matrice delle correlazioni calcolate solo sul gruppo CST. La direzione e l'intensità delle correlazioni è indicata dalla banda di colori caldi (correlazione negativa) o freddi (correlazione positiva). Le correlazioni marcate con una X sono quelle risultate non significative.

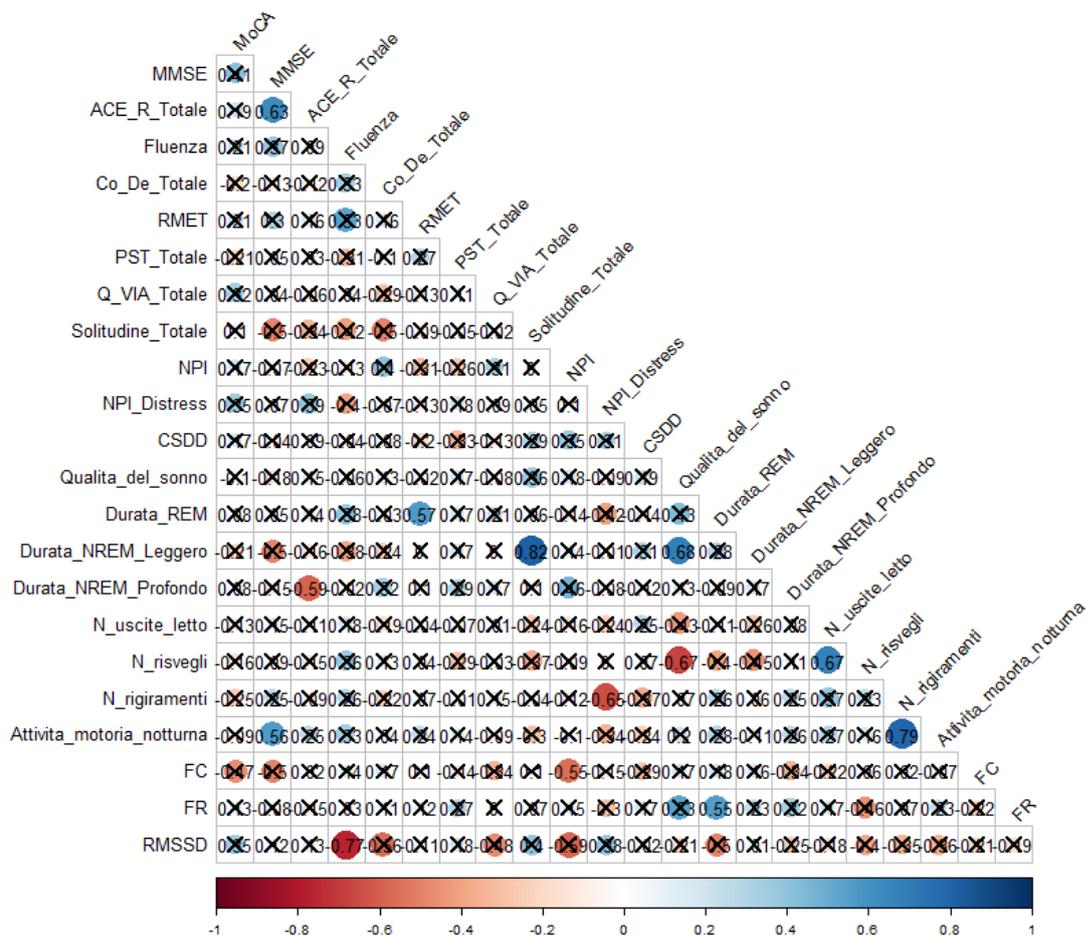


Figura 30. Matrice delle correlazioni calcolate solo sul gruppo di controllo. La direzione e l'intensità delle correlazioni è indicata dalla banda di colori caldi (correlazione negativa) o freddi (correlazione positiva). Le correlazioni marcate con una X sono quelle risultate non significative.

### 3.4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

È nota l'efficacia della Terapia di Stimolazione Cognitiva (CST) nel migliorare il funzionamento cognitivo globale, il linguaggio e la qualità di vita (QoL) delle persone con demenza (PWD). Più controversi sono i suoi effetti sulla solitudine percepita, i sintomi neuropsichiatrici (NPS) ed i sintomi depressivi. Inoltre, ad oggi non abbiamo alcuna evidenza sui suoi eventuali effetti sulla Teoria della Mente (ToM), sulla competenza definitoria, sul sonno e sulla variabilità della frequenza cardiaca (HRV). A tal proposito, abbiamo condotto uno studio randomizzato a grappolo in singolo cieco all'interno di 6 strutture residenziali del territorio marchigiano con l'obiettivo di valutare l'efficacia della CST nel migliorare variabili cognitive, variabili psicosociali, variabili cliniche, variabili relative alla cognizione sociale e variabili psicofisiologiche, rispetto ad un intervento di controllo attivo, composto da attività di intrattenimento di gruppo (i.e., giochi fisici, giochi con le parole, giochi con i numeri, quiz a squadre), in anziani over 60 con demenza di grado lieve-moderato. Replicare i risultati precedenti relativi al miglioramento della cognizione globale e del linguaggio (Carbone et al., 2021, Lobbia et al., 2019) ha costituito una parte essenziale del presente studio. Inoltre, sono state

affrontate questioni ancora aperte riguardanti gli effetti della CST sulla memoria, sull'attenzione e l'orientamento, sulla solitudine percepita, sui sintomi depressivi e sui NPS, dato che studi precedenti hanno mostrato evidenze discordanti (Lobbia et al., 2019). Un elemento distintivo della presente ricerca è stata la valutazione, per la prima volta, dell'effetto della CST su variabili meta-rappresentative, utilizzando misure di competenza meta-linguistica come nel caso specifico della competenza definitoria, misure relative alla cognizione sociale, attraverso la valutazione della ToM affettiva e cognitiva, e su variabili psicofisiologiche, nello specifico attraverso la rilevazione della HRV e della qualità e durata del sonno. Procediamo a discutere i risultati a seconda dei diversi tipi di variabili indagate.

### 3.4.1. Variabili cognitive

Abbiamo confermato le nostre ipotesi e quanto ormai acclarato in letteratura (Carbone et al., 2021; Lobbia et al., 2019): la CST contrasta il deterioramento cognitivo globale misurato con i test MMSE, MoCA e ACE-R. Nello specifico, relativamente ai punteggi al test MMSE abbiamo riscontrato un suo miglioramento nel gruppo CST ed un peggioramento nel gruppo di controllo; al test MoCA un mantenimento suo nel gruppo CST ed un peggioramento nel gruppo di controllo, mentre al test ACE-R un miglioramento nel gruppo CST ed un mantenimento nel gruppo di controllo. Di questi, solo l'effetto sul MMSE è stato confermato dall'analisi *Intention-to-Treat* (ITT). Il test MMSE si focalizza maggiormente sulla memoria (Arevalo-Rodriguez et al., 2021; Folstein et al., 1975), il MoCA tiene in considerazione anche le funzioni esecutive (Nasreddine et al., 2005), mentre l'ACE-R fornisce una valutazione più approfondita su più domini cognitivi (Mioshi et al., 2006). Quindi, se prendiamo in considerazione un funzionamento globale più incentrato sulla memoria (i.e., MMSE) notiamo che la CST ha portato ad un suo incremento, mentre l'intervento di controllo è risultato in un peggioramento; se prendiamo in considerazione un funzionamento globale che considera anche le funzioni esecutive (i.e., MoCA) notiamo che la CST ha permesso di mantenere un livello stabile, mentre il gruppo di controllo ha mostrato un declino. Se consideriamo più domini cognitivi contemporaneamente (i.e., ACE-R), notiamo che la CST ha portato ad un miglioramento. Quando si parla di declino cognitivo non siamo interessati unicamente ad osservare dei miglioramenti a seguito di un trattamento. Data la natura degenerativa della demenza, è importante sottolineare come un mantenimento degli stessi livelli di funzionamento cognitivo dopo l'intervento (i.e., nessun ulteriore deterioramento dopo circa 2 mesi dalla valutazione pre-intervento) deve essere considerato come un risultato importante, in quanto suggerisce che l'intervento è capace di sostenere il funzionamento cognitivo e contrastare il declino cognitivo (Lobbia et al., 2019). Quando abbiamo diviso il campione in soggetti a basso funzionamento (MoCA < 15) e ad alto funzionamento cognitivo (MoCA ≥ 15) è emerso che l'effetto della CST sul funzionamento cognitivo globale era presente solo nei soggetti con maggiore deterioramento, mentre nel gruppo ad alto funzionamento risultava non significativo. Una spiegazione di questo risultato può essere trovata nella ipotesi della compensazione, secondo cui le persone con basso funzionamento cognitivo beneficiano di più degli effetti dell'intervento perché hanno più margine di miglioramento (Lövdén et al., 2012; Titz & Karbach, 2014). Probabilmente, la CST in questo gruppo aiuta a contrastare l'uso subottimale delle risorse residue, facilitando un loro impiego più flessibile e basato su processi controllati piuttosto che automatici. Questi dati sono in contrasto, invece, con l'ipotesi della magnificazione, secondo cui sono le persone con un funzionamento cognitivo migliore a trarre maggiori benefici dall'intervento, perché possiedono le risorse necessarie a migliorare.

Se andiamo a considerare i singoli domini cognitivi misurati attraverso le sottoscale dell'ACE-R, abbiamo trovato, in accordo con le nostre ipotesi sulla base della letteratura (Carbone et al., 2021; Lobbia et al., 2019), che la CST ha migliorato il linguaggio (i.e., ACE-R Linguaggio), l'attenzione e l'orientamento spaziotemporale (i.e., ACE-R Attenzione e Orientamento), mentre nel gruppo di controllo si è registrato un declino. Di questi effetti sui singoli domini cognitivi, solo quello sull'attenzione e l'orientamento è stato confermato dalla ITT. È importante sottolineare che i miglioramenti del linguaggio, anche qui riscontrati, risultano stabili

in letteratura e sono probabilmente dovuti sia ai tipi di attività (e.g., associazioni di parole, categorizzazione di oggetti, giochi di parole) che alla struttura stessa dell'intervento, che richiede ai partecipanti di interagire ed esprimersi verbalmente (Lobbia et al., 2019). Gli studi sulla CST che hanno riscontrato lo stesso miglioramento sono diversi. Capotosto e colleghi (2017), Carbone e colleghi (2021) e Hall e colleghi (2013) hanno riscontrato un miglioramento nella comprensione e nella produzione verbale, Paddick e colleghi (2017) e Spector e colleghi (2010) hanno trovato un miglioramento solo nella produzione verbale.

Minori le evidenze in letteratura sull'efficacia della CST nell'orientamento spazio-temporale: solo Hall e colleghi (2013) hanno evidenziato un miglioramento dell'orientamento in seguito alla CST, come nel nostro caso, ma non hanno riscontrato nessun miglioramento nell'attenzione. Lo strumento che abbiamo usato prende in considerazione attenzione e orientamento contemporaneamente (i.e., ACE-R Attenzione e Orientamento) e non ha permesso di distinguere tra le due funzioni. I nostri risultati, quindi, non hanno consentito di comprendere se la CST abbia migliorato solo uno dei due domini oppure entrambi. Le sessioni della CST iniziavano sempre con una fase di orientamento alla realtà e questa routine potrebbe aver contribuito a migliorare l'orientamento degli anziani. Allo stesso modo, le attività della CST richiedevano sempre un certo livello di impegno che necessitava attenzione costante; perciò, è plausibile anche che la CST possa aver contribuito all'aumento delle capacità attentive. In futuro, sarà necessario chiarire questo aspetto con strumenti che valutino le due abilità cognitive separatamente. L'effetto della CST sull'attenzione e l'orientamento era presente sia nel gruppo a basso funzionamento che ad alto funzionamento, mentre quello sul linguaggio solo nel gruppo a basso funzionamento. Come riscontrato in Borella e colleghi (2017) a seguito di un training di memoria di lavoro con anziani sani, è possibile che si trovi un effetto di compensazione o di magnificazione (Lövdén et al., 2012; Titz & Karbach, 2014) a seconda della misura considerata.

Entrambi i gruppi hanno mostrato miglioramenti nella memoria (i.e., ACE-R Memoria) e nella fluenza (i.e., ACE-R Fluenza e Fluenza tratte da ENB-2), mentre avevamo ipotizzato che tale cambiamento si verificasse solo nel gruppo CST. Entrambi gli effetti non sono stati confermati nella ITT. Solo Paddick e colleghi (2017) e Spector e colleghi (2010) hanno mostrato un miglioramento nella memoria, mentre in altri studi no (Capotosto et al., 2017; Hall et al., 2013), quindi l'evidenza in letteratura è contrastante. I motivi per cui la CST è riuscita a migliorare la memoria sono diversi: oltre a lavorare su memoria episodica (e.g., sessioni sui volti ed i luoghi) e autobiografica (e.g., sessione sulla propria infanzia), l'intervento richiedeva di ricordare cosa fosse stato fatto nelle sessioni precedenti e anche di tenere a mente nella sessione corrente cosa fosse stato detto dal facilitatore e dagli altri membri per procedere con successo nell'attività. A quanto pare, sebbene non rientrasse tra i risultati attesi, anche le sessioni di controllo hanno stimolato la memoria; svolgere diversi tipi di giochi (i.e., giochi di parole, giochi di numeri, giochi fisici e quiz a squadre) ha richiesto uno sforzo sufficiente a migliorare la memoria. L'effetto di entrambi gli interventi sulla memoria era presente solo nel gruppo ad alto funzionamento, in accordo con l'ipotesi della magnificazione. La fluenza, invece, non era mai stata indagata. Essendo strettamente legata alle funzioni esecutive e al linguaggio, avevamo ipotizzato un suo miglioramento in seguito alla CST; invece, tale cambiamento si è riscontrato anche nel gruppo di controllo. Probabilmente, ciò è dovuto ad una specifica attività (i.e., giochi di parole) proposta nel gruppo di controllo attivo che richiedeva a volte di produrre parole sulla base di stimoli semantici o fonetici. L'effetto di entrambi gli interventi sulla fluenza era presente solo nel gruppo ad alto funzionamento (quando abbiamo considerato le fluenze tratte dalla ENB-2), in accordo con l'ipotesi della magnificazione.

Le abilità visuo-spaziali (i.e., ACE-R Abilità Visuo-spaziali) non hanno mostrato un cambiamento in seguito all'intervento in nessuno dei due gruppi. Ci eravamo prefissati di studiare questo outcome in maniera esplorativa, dato che non è mai stato indagato in letteratura. Non stupisce che la CST non sia stata in grado di migliorare le abilità visuo-spaziali, dato che non includeva attività appositamente pensate per questo scopo e dato che l'ambiente in cui i partecipanti vivevano rendeva particolarmente difficile tentare di esercitarle.

Riguardo alla competenza definitoria, abbiamo riscontrato un miglioramento nelle definizioni delle emozioni secondarie. L'effetto è stato confermato dalla ITT. Gli anziani sono diventati più capaci di definire le emozioni sociali più complesse e questo valeva sia per il gruppo CST che per il gruppo di controllo. Gli effetti

della CST (ed in generale di qualsiasi tipo di intervento psicosociale) sulla competenza definitoria non erano mai stati indagati finora. In letteratura è stato in precedenza mostrato come sia possibile migliorare anche alcune altre capacità linguistiche complesse di tipo meta-linguistico (i.e., comprensione ed espressione del sarcasmo), ma gli studi esistenti non riguardavano direttamente la competenza definitoria, strettamente interconnessa nell'invecchiamento tipico alla abilità di Teoria della Mente (es., Bianco et al., 2022), e adottavano un altro tipo di intervento psicosociale (Rosell-Clari & Valles Gonzalez, 2016; Valles Gonzalez & Rosell-Clari, 2014). Inaspettatamente, nel nostro studio il miglioramento dell'abilità di esplicitare il significato di termini che designano emozioni secondarie è avvenuto in entrambi i gruppi. Ciò significa che svolgere delle attività di gruppo – non importa che siano semplici o strutturate – ha permesso di migliorare la conoscenza esplicita delle proprie emozioni in relazione agli altri e la consapevolezza di come comunicare tale conoscenza. Una possibile interpretazione potrebbe essere connessa alla stimolazione di attività in gruppo che è stata proposta, pur con modalità differenti, a entrambi i gruppi. L'esperienza dello stare in gruppo, della conseguente necessità di usare il linguaggio per comprendere gli altri e per farsi capire ha stimolato, anche se in maniera implicita, riflessioni su di sé e sulle proprie emozioni soprattutto di natura secondaria/sociale. Un'altra possibile spiegazione è che sia aumentata non tanto la conoscenza semantica delle parole, ma la consapevolezza che per interagire efficacemente con gli altri bisogna rendere chiare le proprie rappresentazioni mentali all'interlocutore e ciò rinvierebbe un'aumentata ToM (Bianco et al., 2022), che tuttavia in questo studio non è stata rilevata. Questo aspetto necessita di ulteriori approfondimenti.

### **3.4.2. Variabili relative alla cognizione sociale**

In questo studio, sono stati indagati per la prima volta gli effetti della CST sulla cognizione sociale delle PwD. Contrariamente alle nostre ipotesi, né la ToM affettiva, né la ToM cognitiva sono migliorate a seguito della CST. Non si è verificato alcun cambiamento neanche nel gruppo di controllo. Questo significa che fare attività di gruppo, più o meno strutturate, e incoraggiare il dialogo ed il confronto non è sufficiente a migliorare nelle PwD la comprensione delle emozioni e delle intenzioni degli altri. In generale, sappiamo che è possibile migliorare la ToM in anziani con demenza, anche se l'evidenza proviene da studi pilota con pochi partecipanti (Rosell-Clari & Valles Gonzalez, 2016; Valles Gonzalez & Rosell-Clari, 2014), ma probabilmente sono necessarie attività più lunghe e più focalizzate sulle capacità meta-rappresentative (e.g., identificare le emozioni altrui). Curiosamente, considerando solo il gruppo a basso funzionamento è stato riscontrato un miglioramento nella ToM cognitiva implicita in entrambi i gruppi; quindi, svolgere attività di gruppo ha contribuito alla comprensione implicita delle intenzioni e delle opinioni degli altri, ma questo si è verificato solo quando il funzionamento cognitivo dell'anziano era particolarmente deteriorato, come sostenuto dall'ipotesi della compensazione. Osservando le analisi secondarie, le abilità di ToM cognitiva implicita nel gruppo CST hanno mostrato di correlare positivamente con il funzionamento cognitivo globale e con l'attenzione e l'orientamento. Perciò, nel caso di chi ha seguito la CST, migliore è il funzionamento cognitivo, migliore è la capacità di comprendere le intenzioni ed i pensieri altrui sulla base di indizi non verbali. Nello specifico, la ToM cognitiva implicita correla con i punteggi al test MoCA. Questo supporta la teoria per cui la ToM dipende dal funzionamento cognitivo globale (Kemp et al., 2012; Gregory et al., 2002) e non cambia secondo una traiettoria a sé stante (Freedman et al., 2013).

Per quanto riguarda il rapporto tra ToM e competenza definitoria, sappiamo da studi precedenti su anziani sani che la seconda tende a declinare di più rispetto alla prima – nello specifico, rispetto alla ToM affettiva - e questo perché probabilmente la competenza definitoria rappresenta un'abilità più complessa e sovraordinata che richiede più risorse cognitive per essere mantenuta, mentre la ToM peggiora meno marcatamente, essendo un'abilità cruciale per il funzionamento quotidiano che poggia su componenti biologiche e psicologiche più basilari (Bianco et al., 2022). Dal nostro studio è emerso come la competenza definitoria sia più facilmente allenabile (migliora infatti in entrambi i gruppi dopo entrambi gli interventi),

mentre non è stato possibile migliorare la ToM (se non negli anziani cognitivamente più deteriorati). Probabilmente, allenare abilità così fondamentali, che richiedono l'integrazione di processi multimodali (sensoriali e cognitivi), è più complesso.

Solo nel gruppo CST risultano presenti correlazioni positive tra competenza definitoria di emozioni primarie e ToM affettiva, in accordo con la nostra ipotesi e quanto riscontrato in letteratura (Bianco et al., 2022). Più un individuo è in grado di riconoscere e nominare stati emozionali primari, più riesce a creare delle rappresentazioni meta-linguistiche e meta-rappresentative complesse. Occorre sottolineare che le precedenti relazioni tra ToM e competenza definitoria sono state studiate su anziani sani e non solo sulle definizioni di emozioni, ma su tutti i tipi di definizioni che riguardavano parole di tipo non emozionale (Bianco et al., 2022); nel nostro studio sono state identificate per la prima volta associazioni su anziani con demenza e impiegando solamente definizioni di emozioni. Tuttavia, contrariamente alle nostre ipotesi, la ToM cognitiva correla negativamente con la competenza definitoria di emozioni primarie in entrambi i gruppi. All'aumentare della capacità di comprensione delle intenzioni altrui diminuiva il livello definitorio delle emozioni primarie. Tale aspetto necessita ulteriori approfondimenti.

Nel gruppo sperimentale è emersa una correlazione tra ToM affettiva e QoL, in particolare la dimensione della coesione sociale: maggiore è la capacità di comprendere ed interpretare le emozioni degli altri, migliore è la percezione del senso di appartenenza e del grado di vicinanza con gli altri residenti. Le persone che riescono a comprendere gli stati affettivi degli altri sono anche quelle che probabilmente riescono a stringere legami più forti con gli altri membri della comunità e quindi a sentirsi socialmente più coesi con gli altri ospiti della struttura residenziale. Diversamente, nel gruppo di controllo la ToM affettiva risulta correlare negativamente con una dimensione della QoL, ossia quella dell'autorealizzazione e della spiritualità. Sembrerebbe, dunque, che ad una più alta percezione di avere uno scopo nella vita e di poter esprimere la propria religiosità corrisponda una minore capacità di comprendere gli stati affettivi altrui. È plausibile ipotizzare che dedicare tempo alla preghiera e all'autoriflessione comporti un maggiore periodo di solitudine, il che potrebbe a sua volta ridurre la capacità di comprendere le emozioni altrui.

### **3.4.3. Variabili psicosociali**

In accordo con le ipotesi e la letteratura (Lobbia et al., 2019), la CST ha portato ad un miglioramento della QoL, mentre nel gruppo di controllo si è mantenuta invariata. Il risultato non è stato confermato nella ITT. Nello specifico, ad aumentare è stata la dimensione che valutava la soddisfazione per il rapporto instaurato con il personale di cura, i cui item indagavano il senso di protezione, di dignità e rispetto e la prontezza del personale nel rispondere ai bisogni dell'anziano. L'effetto della CST su questa dimensione della QoL è risultato presente nel gruppo a basso funzionamento, ma non in quello ad alto funzionamento, in accordo con l'ipotesi della compensazione. Non essendo presente alcuna correlazione tra questa dimensione della QoL ed i test di funzionamento cognitivo globale, non possiamo attribuire questo risultato ad una maggiore tendenza degli operatori ad interagire più assiduamente con persone cognitivamente più preservate (Moyle et al., 2011). Il personale delle strutture non è stato coinvolto nello svolgimento delle attività della CST; tuttavia, le attività della CST possono aver rappresentato un'occasione per comunicare di più: gli anziani potrebbero aver raccontato la loro esperienza, oppure gli operatori potrebbero aver fatto domande su come l'anziano si fosse trovato durante queste nuove attività e questo maggiore dialogo potrebbe aver cambiato la percezione del rapporto. In alternativa, la CST potrebbe aver aiutato gli anziani a percepire più positivamente tutte le loro relazioni sociali e tra queste chiaramente rientravano anche quelle con gli operatori all'interno della struttura. È noto che il modo in cui le cure vengono erogate influenza significativamente l'esperienza dei residenti (Bradshaw, Playford, & Riazi, 2012). I residenti di una struttura hanno la necessità di sentire che i loro bisogni siano ritenuti importanti dagli operatori e che possano essere soddisfatti adeguatamente. Le pratiche di cura e la qualità di tali pratiche possono contribuire quindi a creare

un'esperienza positiva nei residenti. Il personale deve conoscere gli ospiti, i loro bisogni personali e la loro storia di vita, per aiutarli ad essere sia le persone che sono, sia le persone che erano una volta, promuovendo la loro autostima (Power, 2014). Tali aspetti sono ancora più rilevanti nel caso degli anziani fragili o delle PwD. Il legame con il personale di cura, la sensazione di rispetto e accudimento, è considerato – insieme all'atteggiamento di fiducia del personale nei confronti delle abilità degli ospiti – come uno dei maggiori predittori di QoL nell'anziano con deterioramento cognitivo (Clare, Quinn, Hoare, Whitaker, & Woods, 2014).

Non sono emersi miglioramenti nelle altre dimensioni della QoL e nella QoL totale. La CST non è stata sufficiente a cambiare la percezione su quanto i bisogni primari, come qualità del cibo e della pulizia, vengano soddisfatti, sulla livello di sicurezza, di comfort e di piacevolezza degli ambienti della residenza, sulla qualità delle attività proposte, sul rispetto della privacy e della riservatezza, su quanto si è liberi di scegliere liberamente come svolgere la propria routine, sul senso di appartenenza e di vicinanza agli altri residenti, sulla percezione di avere uno scopo e sulla possibilità di esprimere la propria religiosità. È la prima volta che emerge questa evidenza, perché lo strumento Q-VIA non è mai stato usato prima d'ora in studi sugli effetti della CST. In precedenza, è emerso un miglioramento della QoL totale misurata con strumenti quali la Quality of Life – Alzheimer's Disease Scale (Aguirre et al., 2013; Capotosto et al., 2017; Coen et al., 2011; Spector et al., 2003), o un miglioramento solo di alcune dimensioni, come quella fisica (Paddick et al., 2017), quella delle relazioni con la famiglia (Wong, Yek, Zhang, Lum, & Spector, 2018), oppure nessun miglioramento (Cove et al., 2014; Yamanaka et al., 2013). Probabilmente la divergenza dei risultati ottenuti con la letteratura dipende dai diversi domini della QoL che sono stati presi in considerazione.

È emersa, inoltre, una diminuzione della solitudine sociale percepita in entrambi i gruppi, e non solo nel gruppo CST come avevamo ipotizzato. Il risultato non è stato confermato nella ITT. Partecipare a delle attività di gruppo e stare in compagnia secondo una routine regolare ha permesso ai residenti di sentirsi meno soli ed ha aumentato la percezione di poter contare sugli altri. L'unico studio ad aver indagato precedentemente la solitudine percepita è stato quello di Capotosto e colleghi (2017). A differenza di tale lavoro, il nostro non ha riscontrato anche una diminuzione della solitudine emozionale. Dunque, le nostre attività di gruppo non sono state sufficienti a diminuire anche il senso di vuoto interiore, di rifiuto e di lontananza dai propri cari. L'effetto di entrambi gli interventi sulla solitudine sociale è emerso nel gruppo a basso funzionamento. Invece, considerando solo i soggetti ad alto funzionamento, si è verificato un aumento della solitudine emozionale per entrambi i gruppi. Le attività di gruppo potrebbero aver messo in evidenza le esigenze sociali non soddisfatte di questi anziani, portandoli a sentirsi più soli. Un'altra spiegazione potrebbe essere quella per cui gli anziani più preservati erano più consapevoli dei loro deficit rispetto a coloro con maggiore deterioramento e questo potrebbe aver contribuito ad alimentare un senso di perdita e di solitudine emozionale, perché potrebbero aver percepito più chiaramente la differenza tra la loro situazione attuale ed il passato.

#### **3.4.4. Variabili cliniche**

Contrariamente alle nostre ipotesi, non sono emersi miglioramenti nei sintomi depressivi e in quelli neuropsichiatrici. Inoltre, i caregiver formali non hanno mostrato un minore livello di stress nella fase post-intervento in relazione al loro prendersi cura degli ospiti delle residenze. Riguardo ai sintomi depressivi, dei nove studi sulla CST che li hanno valutati (Apóstolo, Cardoso, Rosa, & Paúl, 2014; Capotosto et al., 2017; Coen et al., 2011; Paddick et al., 2017; Spector, Orrell, Davies, & Woods, 2001; Spector et al., 2003; Stewart et al., 2017; Yamanaka et al., 2013) solo cinque hanno riscontrato un miglioramento dopo l'intervento (Capotosto et al., 2017; Carbone et al., 2021; Spector et al., 2001; Stewart et al., 2017; Yamanaka et al., 2013). Similmente, dei cinque studi con CST sui NPS (Aguirre et al., 2013; Capotosto et al., 2017; Carbone et al., 2021; Coen et al., 2011; Paddick et al., 2017), solo tre hanno riscontrato un miglioramento (Aguirre et al., 2013; Carbone et al., 2021; Paddick et al., 2017). Pertanto, le evidenze a favore della capacità della CST di migliorare tali sintomi

clinici è controversa e non sorprende che, anche in questo caso, l'intervento non abbia dimostrato di essere efficace. Probabilmente l'intervento è stato troppo breve e troppo poco intensivo, oppure potrebbero essere necessari approcci terapeutici specifici per tali sintomi, come per esempio strategie di gestione comportamentale per i NPS (Kales, Gitlin, & Lyketsos, 2014). Tuttavia, è fondamentale sottolineare che la mancanza di peggioramento nel tempo dei sintomi depressivi e neuropsichiatrici rappresenta un obiettivo essenziale nella gestione della demenza e che dunque la loro stabilità possa essere considerata un aspetto positivo.

### 3.4.5. Variabili psicofisiologiche

In generale, gli interventi psicosociali non risultano essere particolarmente efficaci nel migliorare i problemi ed i disturbi del sonno (O'Caomh et al., 2019). Tuttavia, avevamo ipotizzato che la CST potesse migliorare la qualità del sonno tramite una riduzione dei NPS che coinvolgono meccanismi comuni (Winsky-Sommerer et al., 2019), oppure attraverso la creazione di una routine costante capace di favorire un migliore ritmo sonno-veglia (Zisberg et al., 2010). Contrariamente alle nostre ipotesi, la qualità del sonno è aumentata ed è diminuito il numero di rigiramenti a letto come anche l'attività motoria notturna in entrambi i gruppi, non solo in quello sperimentale. Sembra dunque che condurre attività di gruppo abbia portato ad un sonno meno agitato e ne abbia migliorato la qualità complessiva. Non essendoci stato alcun miglioramento dei NPS nei due gruppi, possiamo ipotizzare che il cambiamento nella qualità del sonno possa essere dovuto alla creazione di una routine stabile data dalla regolarità delle sessioni di gruppo. Questo spiegherebbe perché il cambiamento si è verificato anche nel gruppo che ha seguito l'intervento di controllo, dato che anch'esso si è svolto con la stessa frequenza e intensità della CST. Gli effetti non sono stati confermati nella ITT. Considerando i due gruppi a basso ed alto funzionamento singolarmente, l'effetto sulla qualità del sonno scompare, mentre l'effetto di entrambi gli interventi sul numero di rigiramenti rimane presente solo nel gruppo a basso funzionamento. Curiosamente, considerando solo il gruppo a basso funzionamento, la CST è risultata diminuire la frequenza respiratoria notturna. Gli anziani con punteggi cognitivi più bassi potrebbero aver beneficiato maggiormente della CST in termini di riduzione dello stress. Il coinvolgimento in attività cognitive stimolanti potrebbe aver contribuito a una maggiore sensazione di benessere, tranquillità e rilassamento, riducendo così la frequenza respiratoria notturna legata allo stress.

Se consideriamo le analisi secondarie, contrariamente alle nostre ipotesi ed alla letteratura, il sonno non è risultato correlato in alcun modo con le prestazioni di memoria (Chee et al., 2006; Durmer & Dinges, 2005; Harrison & Horne, 2000a, b; Lieberman et al., 2006) e di attenzione (Casagrande et al., 2006; Dinges, 1991; Lim & Dinges, 2008; McCarthy & Waters, 1997), o con i sintomi depressivi (Huck et al., 2008; Kahn-Greene et al., 2006). Abbiamo dimostrato, invece, che la durata del sonno REM è correlata alla ToM affettiva nel gruppo di controllo: più lungo il sonno REM, migliore la capacità di comprendere le emozioni altrui. È stato più volte sottolineato il ruolo del sonno REM nell'elaborazione delle emozioni, in particolare in riferimento al consolidamento dei ricordi (Cahill, 2000; McGaugh, 2004; Phelps, 2004). Sembrerebbe, dunque, che oltre a migliorare il ricordo di eventi, il sonno REM sia coinvolto anche in una capacità di elaborazione delle emozioni più di tipo meta-rappresentativa. Curiosamente, nel gruppo CST la ToM cognitiva esplicita è risultata correlare negativamente con la durata del sonno REM: più lungo il sonno REM, peggiore la capacità di riconoscere le intenzioni ed i pensieri da indizi verbali.

Riguardo alla HRV, abbiamo indagato per la prima volta la capacità della CST di aumentare il funzionamento del sistema nervoso autonomo, nello specifico la branca parasimpatica indicizzata attraverso la RMSSD. Studi condotti su altri tipi di interventi psicosociali mostrano come sia possibile incrementare il tono vagale in anziani sani (Eggenberger et al., 2020), con MCI (Lin et al., 2017, 2020) e con demenza (Kurita et al., 2006; Schwarck et al., 2021). Contrariamente alle nostre ipotesi, la RMSSD a riposo è aumentata in entrambi i gruppi e non solo in quello che ha seguito il protocollo CST. Svolgere attività di gruppo, qualsiasi

esse siano, è stato sufficiente ad aumentare la regolazione parasimpatica di PwD. L'effetto è stato confermato nella ITT. L'effetto di entrambi gli interventi sulla RMSSD è risultato presente però solo nel gruppo a basso funzionamento. Pertanto, è stato possibile incrementare il tono vagale solamente negli anziani con maggiore deterioramento cognitivo, mentre in quelli che erano più preservati no. I principali lavori con anziani con deterioramento cognitivo hanno preso in considerazione solo mutamenti fasici della HRV (durante musicoterapia in Kurita et al., 2006; durante training cognitivo in Lin et al., 2017, 2020; durante training cognitivo più esercizio fisico in Schwarck et al., 2021), mentre nel nostro caso abbiamo dimostrato per la prima volta in PwD come attività di gruppo producano cambiamenti tonici nella RMSSD misurata a riposo per 5 minuti. I precedenti studi condotti su PwD (Kurita et al., 2006; Schwarck et al., 2021) erano studi pilota senza alcun gruppo di controllo e con una bassa numerosità campionaria; pertanto, non fornivano evidenza robusta sul fatto gli interventi psicosociali fossero più efficaci nell'aumentare la HRV in soggetti con demenza rispetto ad un intervento di controllo. I lavori su PwMCI, invece, hanno mostrato una superiorità degli interventi psicosociali rispetto ad attività ricreative (Lin et al., 2017, 2020); tuttavia si trattava, appunto, di una popolazione differente e di tipologie di interventi molto diversi dalla CST. Inoltre, contrariamente alle nostre aspettative, la RMSSD non è risultata correlata al funzionamento cognitivo globale, né a specifiche funzioni cognitive come riportato in letteratura (Forte et al., 2019). Quindi, l'aumento del tono parasimpatico non sembra essere parallelo a quello che si è verificato nelle variabili cognitive. In base al NVM (Thayer & Lane, 2009), ci saremmo attesi una correlazione con i domini cognitivi che sono migliorati in entrambi i gruppi, come la memoria e la fluenza, ma questo non si è verificato. I nostri dati, come riscontrato anche in Schwack e colleghi (2021), non supportano nemmeno la relazione tra funzionamento parasimpatico e gravità della demenza (Collins, Dillon, Finucane, Lawlor, & Kenny, 2012; Kim et al., 2006), dato che non sono emerse correlazioni significative tra RMSSD e test di screening cognitivi globali (i.e., MMSE, MoCA, ACE-R). Inaspettatamente, nel gruppo CST è emersa una correlazione negativa tra RMSSD e il linguaggio misurato con l'ACE-R: all'aumentare del tono parasimpatico, diminuiscono le abilità linguistiche. Sempre in contrasto con le nostre ipotesi, non abbiamo riscontrato alcun rapporto tra HRV e sintomi depressivi (Kemp et al., 2010; Leistedt et al., 2011; Schulz et al., 2010). Questi risultati potrebbero anche essere dovuti alla ridotta ampiezza campionaria che ha impedito il raggiungimento di una correlazione significativa. Abbiamo però osservato una correlazione positiva nel gruppo CST tra RMSSD e ToM cognitiva: maggiore il tono vagale, migliore la capacità di comprendere le intenzioni altrui. Una relazione tra HRV e ToM è stata discussa in una recente meta-analisi (Zammuto, Ottaviani, Laghi, & Lonigro, 2021). Il lavoro ha evidenziato un'associazione tra funzionalità parasimpatica (misurata dalla maggioranza degli studi inclusi con HF rilevata per circa 5 minuti) e ToM solo in studi condotti principalmente con adulti sani, mentre il nostro lavoro è il primo a far emergere questa evidenza in anziani con demenza. La differenza sostanziale è che nella meta-analisi la relazione con la HRV è emersa quasi sempre con il RMET, e dunque la ToM affettiva, mentre nel nostro caso è emersa solo con il PST, e dunque la ToM cognitiva. Gli individui con un'alta HRV potrebbero quindi essere più capaci di interpretare i pensieri, le opinioni, le credenze e le prospettive degli altri, rispetto agli individui con una bassa HRV. È stato infatti dimostrato che gli individui con un'alta HRV hanno più successo nell'avviare e mantenere relazioni sociali rispetto a quelli con una bassa HRV (Beffara, Bret, Vermeulen, & Mermillod, 2016; Dunn, Evans, Makarova, White, & Clark, 2012; Kogan et al., 2014). Nonostante non siano evidenze relative alle PwD e nonostante riguardino la ToM affettiva invece che quella cognitiva, sono stati condotti diversi studi che mostrano come la HRV durante un compito di valutazione di segnali sociali di minaccia fosse regolata da due vie cortico-sottocorticali che coinvolgevano la mPFC (Wager et al., 2009), oppure come lesioni della mPFC fossero associate a minore HRV e peggiori prestazioni a compiti di ToM affettiva (Buchanan et al., 2010). In sostanza, sembra esistere un meccanismo che lega la HRV alla ToM e tale meccanismo coinvolge probabilmente le stesse strutture neurali teorizzate nel NVM.

### 3.4.6. Limiti

Lo studio condotto presenta diversi limiti. Uno dei più rilevanti è la ridotta potenza statistica data dalla bassa numerosità campionaria. Abbiamo già evidenziato come il tipo di randomizzazione adottata necessiti di un numero di soggetti particolarmente alto per ottenere la stessa potenza statistica di uno studio con randomizzazione standard. Questo non è stato possibile per via delle limitate risorse disponibili per il progetto e questo ha chiaramente una conseguenza sull'affidabilità delle stime dei parametri, sulla capacità del test di rilevare differenze significative e, in ultimo, sulla generalizzabilità dei risultati. Inoltre, per questioni di efficienza logistica, non è stato possibile effettuare una randomizzazione più raffinata rispetto a quella a cluster, e questo non garantisce un'equa distribuzione delle caratteristiche dei soggetti nei gruppi. Un altro problema riguarda l'alto tasso di drop-out; infatti, 8 partecipanti non hanno terminato la fase di intervento. Per di più, circa un sesto dei soggetti coinvolti ha scelto volontariamente di non partecipare agli interventi e questo può aver escluso dal nostro studio persone con determinate caratteristiche prognostiche che potevano essere associate all'efficacia degli interventi.

La persona che ha svolto la randomizzazione ha somministrato gli interventi e ha analizzato i dati era la stessa e questo ha portato sicuramente ad un rischio di avere un bias dello sperimentatore; le aspettative e il comportamento di chi ha condotto lo studio possono aver influito inavvertitamente sui risultati dell'esperimento. I partecipanti non erano a conoscenza dell'intervento che avrebbero ricevuto; tuttavia, nelle strutture residenziali dove erano presenti più cluster in contatto tra loro, il rischio di contaminazione era alto. I membri di cluster appartenenti a diversi gruppi potrebbero aver parlato tra di loro riguardo all'intervento che stavano facendo e potrebbero essersi scambiati informazioni, con un possibile effetto sulle loro aspettative. La contaminazione potrebbe essere stata negativa (i.e., le aspettative dei soggetti hanno portato a peggiori performance al post-intervento) o positiva (i.e., le aspettative dei soggetti hanno portato a migliori performance al post-intervento). Ad esempio, dal punto di vista dei partecipanti del gruppo di controllo, constatare che le proprie attività rimanevano sempre le stesse, mentre gli altri svolgevano attività sempre nuove, potrebbe aver indotto delusione o noia. Oppure i membri del gruppo di controllo avrebbero anche potuto percepire queste attività più varie come più difficili e quindi indesiderabili, e questo potrebbe aver portato a maggiore soddisfazione verso le attività del proprio gruppo.

Per quanto riguarda le misurazioni, gli strumenti di ToM impiegati necessitavano una padronanza linguistica probabilmente troppo alta nel caso di PwD. Gli aggettivi usati nel RMET avevano spesso bisogno di essere spiegati tramite l'apposito glossario, mentre le domande per testare credenze di secondo ordine nel PST esplicito risultavano spesso difficili da seguire. Nel PST, infatti, vi era sostanzialmente un effetto pavimento con solo rari casi in cui i soggetti sono stati in grado di ordinare le storie e di rispondere correttamente alle domande vero/falso. Si evidenzia, quindi, l'urgenza di sviluppare strumenti per valutare la ToM affettiva e cognitiva adatti alle caratteristiche delle PwD. I segnali psicofisiologici presentavano molti artefatti. Nel caso del bracciale Empatica E4 abbiamo dovuto scartare 12 soggetti perché più del 25% degli IBI erano contaminati da artefatti. Similmente, nel caso della fascia Emfit QS sono andate perse le misurazioni del sonno di quattro partecipanti. Un altro problema relativo a Emfit QS è stato l'indice di qualità del sonno, che presentava sostanzialmente un effetto tetto: era sufficiente dormire per molte ore per ottenere il punteggio massimo (i.e., 100), anche nel caso in cui il sonno fosse risultato molto agitato e poco riposante, a detta del soggetto. Occorre sottolineare che all'interno delle strutture residenziali è comune che gli ospiti dormano per molte ore, per cui questo indice non ha permesso di discriminare accuratamente tra coloro con un sonno di alta o bassa qualità. È importante rimarcare che questo studio ha rappresentato il primo tentativo di valutare i correlati psicofisiologici con Empatica E4 e la fascia Emfit QS in PwD all'interno di questi contesti, pertanto, era da aspettarsi di incontrare alcune sfide nel monitoraggio di tali segnali psicofisiologici. Tuttavia, nonostante queste limitazioni, l'analisi dei dati ha comunque fornito importanti spunti di riflessione e informazioni preziose su come cambiano le caratteristiche del sonno e la HRV in risposta agli interventi psicosociali.

### 3.4.7. Implicazioni pratiche e ricerca futura

È stata confermata nuovamente l'efficacia della CST nel migliorare il funzionamento cognitivo globale ed il linguaggio (Lobbia et al., 2019), rispetto ad altri tipi di interventi di gruppo. Questo intervento, dunque, rimane una scelta di prima linea per il trattamento psicosociale del declino cognitivo. Per come è strutturato lo strumento ACE-R, non è stato possibile discriminare se i risultati ottenuti per l'attenzione e l'orientamento riguardassero entrambi domini o solo uno, per cui futuri lavori dovranno risolvere questo dubbio con test appositi. Sarebbe inoltre interessante poter approfondire in futuro questi risultati in relazione a diversi tipi di demenza. Per esempio, sappiamo che gli interventi per migliorare la ToM producono risultati diversi in persone con malattia di Alzheimer e persone con FTD (Rosell-Clari & Valles Gonzalez, 2016; Valles Gonzalez & Rosell-Clari, 2014).

Un'evidenza di particolare interesse è quella per cui sono sufficienti delle attività di gruppo per migliorare alcuni aspetti del funzionamento psicofisiologico delle PwD, nello specifico la qualità del sonno e il tono parasimpatico. In base ai risultati del presente studio, quindi, è raccomandabile offrire agli anziani attività collettive, non solo per intrattenerli e stimolare le interazioni sociali, ma anche per migliorare la regolazione fisiologica. In futuro occorrerà approfondire quali sono gli specifici fattori che determinano tale effetto, per esempio verificando se le medesime attività hanno effetti simili quando somministrate individualmente. Inoltre, in futuro occorrerà approfondire i possibili meccanismi psicofisiologici associati al globale aumento della RMSSD e verificare il coinvolgimento delle strutture neurali che costituiscono il *Central Autonomic Network*, ritenuto cruciale nella teoria dell'Integrazione Neuroviscerale (Thayer & Lane, 2009). Infine, si potrebbe indagare se l'aumento della RMSSD porti ad un cambiamento in altre funzioni comunemente associate alla modulazione parasimpatica; sarebbe interessante, dunque, vedere se assieme alla HRV aumentano anche la capacità di regolazione delle emozioni, di gestione dello stress, di adattamento all'ambiente, dato che i problemi emozionali e comportamentali sono frequenti nella demenza e tendono ad avere un forte impatto sulla prognosi di malattia.

## 4. DISCUSSIONE GENERALE E CONCLUSIONI

Abbiamo condotto una revisione sistematica e meta-analisi sugli interventi basati sulle ICT per fornire un quadro complessivo sull'efficacia di tali approcci su variabili emozionali, psicologiche e psicosociali. Il lavoro è stato il primo nel suo genere ad includere sia i disturbi neurocognitivi minori che quelli maggiori ed a considerare un'ampia gamma di outcome. Gli interventi basati sulle ICT possono rappresentare un approccio promettente nel migliorare alcuni di questi outcome, specialmente l'ansia ed i NPS nelle PwD, sebbene l'evidenza non risulti essere solida, la QoL nelle PwD e l'umore nelle PwMCI quando vengono impiegate specifiche ICT come la VR, quando i partecipanti vivono nelle strutture residenziali e quando gli interventi vengono condotti all'interno delle strutture residenziali. Ciononostante, la nostra revisione rimarca le grandi limitazioni dell'evidenza disponibile e riconosce il bisogno di condurre una ricerca più rigorosa sull'argomento in futuro. Negli anni a venire verranno sviluppate nuove tecnologie e nuovi trattamenti, per cui tali questioni dovranno essere riesaminate quando più dati saranno disponibili.

La revisione sistematica e meta-analisi non ha avuto solo lo scopo di fornire dati aggiornati sulla letteratura corrente e mettere in luce i punti di forza e di debolezza di questo ambito di studio, ma anche quello di orientare la progettazione del successivo studio sperimentale di intervento sulla base dei suoi risultati. Inizialmente, avevamo in programma due interventi psicosociali, di cui uno basato su ICT, rivolti ad anziani senza deterioramento cognitivo residenti in case di riposo. Tuttavia, uno screening cognitivo iniziale ha evidenziato come il numero di anziani con capacità cognitive nella norma fosse estremamente basso nelle residenze del territorio; è stato quindi necessario adottare come popolazione target quella degli anziani con declino cognitivo. I risultati della nostra revisione sistematica e meta-analisi si sono rivelati preziosi per decidere quale intervento basato sulle ICT fosse il più adatto al nostro contesto e alle nostre risorse, essendo la popolazione di riferimento la medesima. Sapere quali sono gli outcome potenzialmente migliorabili con le ICT, l'età in cui gli anziani sono più ricettivi verso tali tecnologie, il livello di declino cognitivo associato agli effetti più forti, i device più efficaci ed i vantaggi e le criticità di eseguire tali interventi nei diversi setting sperimentali ha permesso di programmare accuratamente uno studio sperimentale di intervento basato sulle più recenti evidenze, permettendo di allocare le risorse messe a disposizione sulle modalità di trattamento che hanno dimostrato maggiore efficacia. Come riportato, lo studio di intervento che avremmo dovuto condurre era vincolato all'uso di device innovativi con anziani residenti in strutture del territorio come case di riposo o residenze protette. In particolare, uno degli obiettivi era il miglioramento della partecipazione sociale e la riduzione dell'isolamento tramite ICT, specialmente alla luce delle restrizioni imposte dalla pandemia da COVID-19 per le quali le strutture residenziali per anziani hanno subito una forte limitazione delle attività. Tuttavia, i risultati della nostra revisione sistematica e meta-analisi hanno evidenziato una sostanziale inefficacia degli interventi basati sulle ICT, se non per quanto riguarda l'ansia e i NPS e device difficilmente reperibili ed implementabili nelle residenze, come la VR. In sostanza, le evidenze a nostra disposizione hanno dimostrato che non era possibile migliorare la partecipazione sociale negli anziani con declino cognitivo con gli interventi e i device digitali ad oggi a disposizione, come avevamo programmato di fare. Per questa ragione abbiamo deciso di non procedere con un intervento basato su ICT, ma abbiamo optato per un intervento psicosociale con solide evidenze di efficacia e di più facile implementazione.

L'intervento individuato è stata la CST, di cui è ampiamente riconosciuta l'efficacia nel migliorare il funzionamento cognitivo e la QoL di anziani con demenza lieve-moderata, tanto da essere consigliata tra gli interventi psicosociali di elezione in diversi paesi (National Institute for Health and Care Excellence, 2018). Fino ad ora non erano ancora noti gli effetti di tale intervento su un insieme di outcome che la letteratura ha riconosciuto come di fondamentale importanza nella demenza, ossia la competenza meta-linguistica, la ToM, il sonno e la variabilità della frequenza cardiaca. Dunque, oltre a replicare i risultati delle precedenti ricerche sulla CST, lo studio mirava ad espandere le conoscenze sui possibili effetti in domini psicologici ancora non indagati. Sebbene non facessero parte integrante dell'intervento, abbiamo comunque implementato dei

device digitali all'interno del nostro protocollo, utilizzati per il monitoraggio non invasivo di indici psicofisiologici; nello specifico, abbiamo impiegato il bracciale Empatica E4 per la rilevazione della HRV e la fascia Emfit Quantified Sleep per la rilevazione delle caratteristiche del sonno.

Anche se i risultati vanno interpretati con cautela, soprattutto per via della ridotta dimensione campionaria e del tipo di randomizzazione, il nostro studio ha confermato l'efficacia della CST nel migliorare il funzionamento cognitivo globale e la qualità di vita, nello specifico la soddisfazione per il rapporto instaurato con il personale di cura. A livello dei singoli domini cognitivi, la CST è risultata efficace nel migliorare il linguaggio, l'attenzione e l'orientamento spazio-temporale. Abbiamo riscontrato anche che svolgere attività di gruppo più o meno strutturate aumenta la memoria, la fluenza, la definizione di emozioni sociali, la solitudine sociale, la qualità del sonno, il numero di rigiramenti a letto e la modulazione parasimpatica. Gli effetti considerati riguardano soprattutto i soggetti con deterioramento cognitivo più severo. Considerando solo quelli ad alto funzionamento, si confermano gli effetti sulla memoria e la fluenza; tuttavia, si verifica un peggioramento della solitudine emozionale in entrambi i gruppi. Gli effetti ottenuti sia in persone ad alto che a basso funzionamento sono quelli relativi all'attenzione, all'orientamento e alla competenza definitoria di emozioni secondarie. Curiosamente, considerando solo i soggetti con demenza più avanzata, è possibile migliorare la ToM cognitiva. In sintesi, i risultati più rilevanti dello studio di intervento hanno confermato l'efficacia della CST e hanno mostrato per la prima volta che sono sufficienti delle attività di gruppo non strutturate per migliorare il funzionamento psicofisiologico delle persone con demenza e la Teoria della Mente nelle persone con demenza più avanzata.

Il presente lavoro di tesi presenta diversi punti di forza e criticità. Nella prima parte, si è attribuita grande importanza all'adozione di metodi avanzati per condurre una revisione sistematica in accordo con il *Cochrane Handbook for Systematic Review of Intervention* e le linee guida PRIMSA 2020. Il calcolo degli effect size è stato effettuato utilizzando un metodo attualmente tra i più riconosciuti (si veda Morris, 2008), sono state eseguite due diverse analisi della sensibilità per verificare la robustezza dei risultati ed è stato indagato il publication bias per esaminare l'esclusione potenziale di studi dall'analisi. Inoltre, è stato condotto un Risk of bias assessment, valutando le diverse tipologie di studi con tutti gli strumenti disponibili in letteratura (i.e., RoB 2, RoB 2 Cross-over, ROBINS-I), seguito da un Certainty of evidence assessment per fornire una visione ancora più approfondita del livello di affidabilità dei dati, infine, oltre a due revisori, sono stati coinvolti tre ulteriori giudici per dirimere ogni caso di discordanza. Si è altresì posto un forte accento sulla trasparenza e sulle pratiche legate all'open science, attraverso la preregistrazione e la condivisione di vasto corpus di informazioni aggiuntive su un repository online facilmente accessibile, comprendente dataset contenenti le informazioni qualitative e quantitative di ogni studio, script di calcolo e fogli di lavoro con le giustificazioni dei giudizi forniti nei tool per valutare il Risk of bias e il Certainty of evidence assessment. Oltre a ciò, la revisione rappresenta un contributo unico in letteratura, integrando i risultati relativi all'efficacia degli interventi basati sulle ICT su una vasta gamma di outcome non cognitivi, sia per le forme lievi che gravi di declino cognitivo, arricchendo così la comprensione del potenziale utilizzo dei device digitali negli interventi psicosociali. Tra i punti le criticità della revisione sistematica e meta-analisi vi sono il numero limitato di articoli disponibili, la carenza di studi rigorosi, l'eterogeneità elevata negli interventi e nelle metodologie adottate e la mancanza di disponibilità di una parte rilevante dei dati nonostante le richieste fatte agli autori originali. Per quanto riguarda i punti di forza dello studio sperimentale sulla CST, è da sottolineare come sia stato utilizzato un protocollo di intervento evidence-based ampiamente riconosciuto e il suo impiego per finalità finora inesplorate, come il miglioramento della competenza definitoria, della Teoria della Mente, del sonno e della variabilità della frequenza cardiaca, abbia permesso di estendere le nostre conoscenze riguardo la sua applicazione. Dal punto di vista metodologico, sono stati utilizzati strumenti validi e affidabili, insieme a misure innovative delle variabili psicofisiologiche. Sono stati adottati approcci statistici adatti al particolare tipo di randomizzazione nelle diverse strutture del territorio che il disegno ha comportato, assieme ad un'analisi della sensibilità per verificare la robustezza dei risultati. Tuttavia, tra le criticità di tale studio sperimentale, emergono la limitata numerosità campionaria, l'alto tasso di drop-out e la presenza non

trascurabile di artefatti nelle valutazioni di outcome psicofisiologici. In quest'ottica, è necessario sviluppare strumenti che misurino il sonno e la HRV in maniera da ridurre al minimo gli artefatti presenti in questa popolazione.

Quanto alla posizione di questo lavoro di tesi nel contesto della ricerca attuale e alle potenziali direzioni future, si possono individuare conferme a diversi aspetti consolidati in letteratura, unitamente a contributi originali significativi. La revisione sistematica costituisce un apporto innovativo nel campo, poiché riunisce per la prima volta l'intera evidenza disponibile sulla efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare outcome psicologici, psicosociali ed emozionali. Per la prima volta sono stati sottolineati gli effetti di moderatori quali la situazione abitativa e il setting sperimentale dove viene svolto l'intervento, così come i diversi livelli di efficacia tra i diversi device considerati. Complessivamente, questo settore di ricerca è in una fase di crescita che richiede studi più solidi e estesi. È cruciale riconoscere che nello studio degli interventi per il Mild Cognitive Impairment e la demenza, gli outcome considerati come target non dovrebbero essere circoscritti esclusivamente a quelli cognitivi, ma dovrebbero includere aspetti della malattia altrettanto cruciali, come quelli emozionali, psicologici e psicosociali. Nella parte dedicata allo studio sugli effetti della CST, come già detto, è stato adottato un trattamento ampiamente riconosciuto, estendendolo in maniera innovativa a concetti non comunemente associati. Dunque, questo studio non solo conferma l'efficacia della CST nei suoi outcome più comunemente indagati, ma introduce nuove prospettive sugli effetti di tale intervento su una serie di outcome raramente, se non mai, indagati. Si tratta di uno dei pochi esempi in cui viene esaminata l'eventuale efficacia di un intervento psicosociale per le persone con demenza sulla Teoria della Mente. Anche se sembra che questa capacità sia difficilmente migliorabile, per la prima volta abbiamo dimostrato come le persone particolarmente compromesse a livello cognitivo possano migliorare nella Teoria della Mente cognitiva. Sarà fondamentale comprendere se specifiche attività causino questo risultato o se sia piuttosto l'interazione con altre persone in un contesto di gruppo a favorire tale miglioramento. Similmente al caso della Teoria della Mente, questo studio rappresenta l'unico esempio in cui è stato esaminato un possibile miglioramento nella competenza definitoria a seguito di un intervento psicosociale in persone con demenza lieve-moderata. Anche qui, sia la CST che l'intervento di controllo sembrano migliorare la capacità di definire le emozioni secondarie, ossia quelle di natura sociale. Analogamente al precedente caso, sarà importante comprendere se questo effetto sia dovuto ad attività specifiche o alla modalità di gruppo di entrambi i trattamenti. In futuro, potrebbero essere approfonditi i modi per migliorare le definizioni delle emozioni primarie. Inoltre, pur essendo limitata l'evidenza su come gli interventi psicosociali possano influenzare positivamente la qualità del sonno, il nostro studio ha dimostrato che è possibile migliorarla attraverso tali interventi. Questo riapre la questione sulla possibilità di migliorare la qualità del sonno nelle persone con demenza mediante approcci psicosociali, anziché ricorrere a trattamenti farmacologici o altre terapie, come ad esempio la Bright Light Therapy. In aggiunta, questo studio rappresenta uno dei rari casi in cui è stato esaminato se fosse possibile aumentare il funzionamento parasimpatico attraverso un intervento psicosociale. In tal modo, abbiamo contribuito ad ampliare la conoscenza in un ambito poco esplorato nel contesto della demenza. In futuro, oltre a confermare tali effetti su un campione più ampio e con diversi tipi di interventi, sarà interessante valutare se l'incremento della funzionalità parasimpatica si rifletta in miglioramenti delle funzioni associate, ad esempio mediante compiti di regolazione emozionale. Dal punto di vista teorico, abbiamo anche confermato il ruolo del sonno REM nell'elaborazione delle emozioni. Diverse ipotesi, come quella del "sleep to forget, sleep to remember", sostengono che il sonno REM abbia un ruolo cruciale nel consolidamento dei ricordi emotivi, nel nostro caso, invece, abbiamo riscontrato una correlazione tra durata del sonno REM e Teoria della Mente affettiva, mostrando come all'aumentare del sonno REM migliori la capacità di comprendere le emozioni altrui. Inoltre, abbiamo evidenziato che una maggiore attività parasimpatica è associata a una migliore capacità di comprendere le intenzioni altrui, come evidenziato dalla correlazione tra il RMSSD e la Teoria della Mente cognitiva, in linea con la teoria dell'Integrazione Neuroviscerale che collega la variabilità della frequenza cardiaca al funzionamento cognitivo ed emotivo.

In conclusione, il presente progetto di dottorato ha avuto come focus principale le persone con deterioramento cognitivo. Da un lato, tramite una rassegna della letteratura, è stato approfondito il ruolo che potenzialmente le nuove tecnologie possono esercitare nel migliorare variabili non cognitive, evidenziando i limiti che ancora oggi tali mezzi hanno. Dall'altro, tramite uno studio sperimentale di intervento, sono stati confermati gli effetti della CST su cognizione e qualità di vita e sono state ampliate le conoscenze su come potenziare la competenza definitoria, la Teoria della Mente, la qualità del sonno e la variabilità della frequenza cardiaca, aprendo ulteriori scenari su possibili interventi psicosociali e sollevando nuove domande sui meccanismi di azione che hanno reso possibili tali risultati, che in futuro dovranno essere approfonditi.

## CONSIDERAZIONI FINALI

La presente tesi si inserisce nel contesto del progetto Dottorato Innovativo a Caratterizzazione Industriale ed è il frutto di un'intensa collaborazione tra Università degli Studi di Urbino Carlo Bo, Università degli Studi di Padova, Institut Guttmann di Barcellona, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico INRCA, Aditech srl, AssCoop e COOSS Marche. Oltre a produrre dei risultati di rilevanza e originalità scientifica, lo scopo di tale modello di Dottorato è anche quello di instaurare nuove partnership collaborative tra più enti, sia pubblici che privati, e di generare delle ricadute pratiche anche nel tessuto produttivo territoriale.

Innanzitutto, il progetto in questione ha visto il rafforzarsi dell'ormai consolidata relazione tra Università di Urbino e Università di Padova che da molti anni ormai collaborano in progetti di ricerca sul tema dell'invecchiamento sano e patologico. Ha visto anche il nascere di uno scambio di conoscenze e di expertise tra Università di Urbino e Institut Guttmann, un ospedale di neuroriabilitazione affiliato all'Università Autonoma di Barcellona. Attraverso uno stage svolto in questo centro, sono state approfonditi i correlati neurali sottostanti l'invecchiamento sano e patologico tramite la partecipazione ad uno studio longitudinale di grandi dimensioni. Un simile tipo di scambio è stato instaurato anche con IRCSS INRCA di Ancona. Quest'ultimo è l'unico IRCSS nel panorama nazionale che si caratterizza per la sua vocazione geriatrica e gerontologica e, oltre a fornire regolarmente prestazioni specialistiche di alta qualità, rappresenta un punto di riferimento di eccellenza sulla ricerca nell'ambito dell'invecchiamento, con particolare riguardo alle nuove tecnologie. Da un lato, l'INRCA ha fornito nel corso del Dottorato supervisione e soluzioni proposte dagli esperti dell'istituto, dall'altro lato, ha potuto instaurare una nuova collaborazione per dare ai propri progetti una visione più ampia, traendo beneficio dalle linee tracciate dalla ricerca di base comunemente più presente all'interno di un'Università. È nata anche una fruttuosa collaborazione con Aditech srl, un'azienda di Ancona leader nel settore dell'healthcare, con un'esperienza decennale nei sistemi di monitoraggio, nelle soluzioni per l'home care e nella telemedicina, e con alle spalle numerose partecipazioni a progetti nazionali ed internazionali e intense partnership con altre aziende leader nell'innovazione ICT. L'azienda, sempre attenta alle soluzioni più innovative disponibili nel mercato, ha fornito la strumentazione necessaria al monitoraggio delle funzioni psicofisiologiche dei residenti nelle strutture residenziali e soprattutto ha fornito la formazione ed il know-how necessari ad un loro corretto utilizzo ed un'accurata interpretazione dei risultati. Di ritorno, grazie al progetto di Dottorato, sono stati forniti all'azienda feedback pratici su come utilizzare al meglio i loro dispositivi, su quali siano le difficoltà pratiche relative al loro impiego (dai problemi logistici all'iniziale diffidenza degli ospiti delle strutture) e sulle soluzioni adottate. Infine, il progetto di Dottorato ha contribuito ad aumentare la consapevolezza degli ospiti, del personale sanitario e dei direttori delle strutture residenziali riguardo il potenziale di tali strumenti. Le cooperative sociali COOSS Marche e AssCoop hanno fornito i partecipanti allo studio sul campo, garantendo l'accesso alle strutture nella massima sicurezza, nonostante la complessa situazione che case di riposo e residenze protette hanno vissuto a causa della pandemia da COVID-19 negli ultimi tre anni. Entrambe le cooperative hanno mostrato grande interesse sia verso la possibilità di fornire ai loro ospiti trattamenti e sistemi di monitoraggio di ultima generazione, sia verso la ricerca scientifica in sé. Anche strutture dell'entroterra che difficilmente hanno la possibilità di partecipare a tali progetti hanno mostrato entusiasmo e proattività in tal senso. Grazie a ciò, sono venute a conoscenza di nuovi strumenti da poter impiegare nelle valutazioni di routine e di nuovi trattamenti di gruppo da poter inserire nel resto delle attività; in sostanza, hanno potuto innovare le proprie pratiche cliniche.

Nel corso del programma di Dottorato, sono stati dunque prodotti risultati scientifici rilevanti, è stata perfezionata la formazione presso l'Università degli Studi di Padova e l'Institut Guttmann di Barcellona, ed è stata instaurata la collaborazione con enti privati locali producendo ricadute pratiche nel tessuto marchigiano. Alla luce di tutto questo, si ritengono pienamente soddisfatti gli obiettivi alla base del Dottorato Innovativo a Caratterizzazione Industriale.

## **Ringraziamenti**

Un ringraziamento al prof. Gianmarco Altoè per il suo supporto nella conduzione della revisione sistematica e meta-analisi.

Un ringraziamento ai referenti ed agli operatori delle strutture AssCoop COOSS Marche per la loro disponibilità e supporto. A tutte le persone anziane che hanno partecipato alla ricerca. Ad Aditech srl per aver fornito la formazione ed i dispositivi necessari alle rilevazioni psicofisiologiche. Al Dott. Luca Menghini per il suo aiuto nel processamento dei dati raccolti con il dispositivo Empatica E4. All'INRCA per il suo sostegno nel disegno dello studio sperimentale.

## BIBLIOGRAFIA

- Abbott, J. H. (2014). The Distinction Between Randomized Clinical Trials (RCTs) and Preliminary Feasibility and Pilot Studies: What They Are and Are Not. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 44(8), 555–558. <https://doi.org/10.2519/jospt.2014.0110>
- AccessIT. (2009). "What is assistive technology." Retrieved from [www.washington.edu/accessit/articles?109](http://www.washington.edu/accessit/articles?109)
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 165–178. <https://doi.org/10.1038/nrn1056>
- Agassandian, K., Fazan, V. P. S., Adanina, V., & Talman, W. T. (2002). Direct projections from the cardiovascular nucleus tractus solitarius to pontine preganglionic parasympathetic neurons: A link to cerebrovascular regulation. *Journal of Comparative Neurology*, 452(3), 242–254. <https://doi.org/10.1002/cne.10372>
- Agelink, M. W., Boz, C., Ullrich, H., & Andrich, J. (2002). Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Research*, 113(1–2), 139–149. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00225-1](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00225-1)
- Aggarwal, N. T., Wilson, R. S., Beck, T. L., Rajan, K. B., Mendes de Leon, C. F., Evans, D. A., & Everson-Rose, S. A. (2014). Perceived Stress and Change in Cognitive Function Among Adults 65 Years and Older. *Psychosomatic Medicine*, 76(1), 80–85. <https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000016>
- Aguirre, E., Hoare, Z., Streater, A., Spector, A., Woods, B., Hoe, J., & Orrell, M. (2013). Cognitive stimulation therapy (CST) for people with dementia-who benefits most? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(3), 284–290. <https://doi.org/10.1002/gps.3823>
- Aguirre, E., Spector, A., & Orrell, M. (2014). Guidelines for adapting cognitive stimulation therapy to other cultures. *Clinical Interventions in Aging*, 1003. <https://doi.org/10.2147/CIA.S61849>
- Ahern, G. L., Sollers, J. J., Lane, R. D., Labiner, D. M., Herring, A. M., Weinand, M. E., ... Thayer, J. F. (2001). Heart Rate and Heart Rate Variability Changes in the Intracarotid Sodium Amobarbital Test. *Epilepsia*, 42(7), 912–921. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042007912.x>
- Alexopoulos, G. S., Abrams, R. C., Young, R. C., & Shamoian, C. . (1988). The Cornell scale for depression in dementia : Administration & Scoring guidelines. *Biological Psychiatry*, 23(3), 271–284.
- Allan, L. M., Kerr, S. R. J., Ballard, C., Allen, J., Murray, A., McLaren, A. T., & Kenny, R. A. (2005). Autonomic Function Assessed by Heart Rate Variability Is Normal in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19(2–3), 140–144. <https://doi.org/10.1159/000082885>
- Alzheimer's Disease International. (2023). *World Alzheimer Report 2023*. Retrieved from <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023.pdf>
- American Academy of Sleep Medicine. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. Wetchester.
- American Psychiatric Association. (2007). *Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition*.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition*. Arlington, VA.
- Ancoli-Israel, S. (2009). Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Medicine*, 10(SUPPL. 1), S7–S11. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.004>

- Ancoli-Israel, S., Klauber, M. R., Butters, N., Parker, L., & Kripke, D. F. (1991). Dementia in Institutionalized Elderly: Relation to Sleep Apnea. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(3), 258–263. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01647.x>
- Apóstolo, J. L. A., Cardoso, D. F. B., Rosa, A. I., & Paúl, C. (2014). The Effect of Cognitive Stimulation on Nursing Home Elders: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Nursing Scholarship*, 46(3), 157–166. <https://doi.org/10.1111/jnu.12072>
- Arai, A., Khaltar, A., Ozaki, T., & Katsumata, Y. (2021). Influence of social interaction on behavioral and psychological symptoms of dementia over 1 year among long-term care facility residents. *Geriatric Nursing*, 42(2), 509–516. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.09.008>
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roqué-Figuls, M., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., ... Cullum, S. (2021). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783.pub3>
- Arking, D. E., Atzmon, G., Arking, A., Barzilai, N., & Dietz, H. C. (2005). Association Between a Functional Variant of the KLOTHO Gene and High-Density Lipoprotein Cholesterol, Blood Pressure, Stroke, and Longevity. *Circulation Research*, 96(4), 412–418. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000157171.04054.30>
- Artuso, C., Palladino, P., Valentini, P., & Belacchi, C. (2021). Definitional Skills as a Bridge towards School Achievement. *Sustainability*, 14(1), 286. <https://doi.org/10.3390/su14010286>
- Astell, A. J., Smith, S. K., Potter, S., & Preston-Jones, E. (2018). Computer Interactive Reminiscence and Conversation Aid groups—Delivering cognitive stimulation with technology. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 4(1), 481–487. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.08.003>
- Astington, J., & Baird, J. (2005). *Why language matters for theory of mind*. Oxford University Press.
- Ausó, E., Gómez-Vicente, V., & Esquivá, G. (2020). Biomarkers for Alzheimer's Disease Early Diagnosis. *Journal of Personalized Medicine*, 10(3), 114. <https://doi.org/10.3390/jpm10030114>
- Bahar-Fuchs, A., Webb, S., Bartsch, L., Clare, L., Rebok, G., Cherbuin, N., & Anstey, K. J. (2017). Tailored and Adaptive Computerized Cognitive Training in Older Adults at Risk for Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(3), 889–911. <https://doi.org/10.3233/JAD-170404>
- Bailey, P. E., & Henry, J. D. (2008). Growing Less Empathic With Age: Disinhibition of the Self-Perspective. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 63(4), P219–P226. <https://doi.org/10.1093/geronb/63.4.P219>
- Baksh, R. A., Abrahams, S., Auyeung, B., & MacPherson, S. E. (2018). The Edinburgh Social Cognition Test (ESCoT): Examining the effects of age on a new measure of theory of mind and social norm understanding. *PLOS ONE*, 13(4), e0195818. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195818>
- Ballard, C., Coope, B., Oyebode, F., & Wilcock, G. (1997). Depression in dementia sufferers - Comparison of diagnostic criteria. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(1), 123–124. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1997.tb00999.x>
- Bär, K. J. (2015). Cardiac autonomic dysfunction in patients with schizophrenia and their healthy relatives - a small review. *Frontiers in Neurology*, 6(JUN), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00139>
- Bär, K. J., Boettger, M. K., Koschke, M., Schulz, S., Chokka, P., Yeragani, V. K., & Voss, A. (2007). Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 118(9), 2009–2015. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.06.012>

- Bär, K. J., Letzsch, A., Jochum, T., Wagner, G., Greiner, W., & Sauer, H. (2005). Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research, 39*(5), 519–527. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.12.007>
- Baran, B., Pace-Schott, E. F., Ericson, C., & Spencer, R. M. C. (2012). Processing of Emotional Reactivity and Emotional Memory over Sleep. *The Journal of Neuroscience, 32*(3), 1035–1042. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2532-11.2012>
- Baranski, J. V., Thompson, M. M., Lichacz, F. M. J., McCann, C., Gil, V., Pastò, L., & Pigeau, R. A. (2007). Effects of Sleep Loss on Team Decision Making: Motivational Loss or Motivational Gain? *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society, 49*(4), 646–660. <https://doi.org/10.1518/001872007X215728>
- Barbieri, M., Bonafè, M., Franceschi, C., & Paolisso, G. (2003). Insulin/IGF-I-signaling pathway: an evolutionarily conserved mechanism of longevity from yeast to humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 285*(5), E1064–E1071. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00296.2003>
- Barnes, C. M., & Hollenbeck, J. R. (2009). Sleep Deprivation and Decision-Making Teams: Burning the Midnight Oil or Playing with Fire? *Academy of Management Review, 34*(1), 56–66. <https://doi.org/10.5465/amr.2009.35713280>
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The “Reading the Mind in the Eyes” Test Revised Version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 42*(2), S0021963001006643. <https://doi.org/10.1017/S0021963001006643>
- Bates, D., Maechler, M., Bolker, B., Walker, S., Christensen, R., Singmann, H., ... Tanaka, E. (2009). *Package ‘lme4’*. Retrieved from <http://lme4.r-forge.r-project.org>
- Baumert, M., Cowie, M. R., Redline, S., Mehra, R., Arzt, M., Pépin, J.-L., & Linz, D. (2022). Sleep characterization with smart wearable devices: a call for standardization and consensus recommendations. *Sleep, 45*(12). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac183>
- Beauchaine, T. P. (2001). Vagal tone, development, and Gray’s motivational theory: Toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. *Development and Psychopathology, 13*(2), 183–214. <https://doi.org/10.1017/S0954579401002012>
- Beffara, B., Bret, A., Vermeulen, N., & Mermillod, M. (2016). Resting high frequency heart rate variability selectively predicts cooperative behavior. *Physiology & Behavior, 164*, 417–428.
- Belacchi, C., & Artuso, C. (2018). How taxonomic and thematic associations in semantic memory modulate recall in young through old-old adults. *Psychology and Aging, 33*(7), 1060–1069. <https://doi.org/10.1037/pag0000297>
- Belacchi, C., & Benelli, B. (2017). A mosaic is not a place where you go to see pictures: On the nature of definitions and the development of definitional skills. *Journal of Applied Psycholinguistics, 17*, 71–91.
- Belacchi, C., & Benelli, B. (2021). *Valutare la competenza definitoria. La Scala Co.De. in ambito clinico e nello sviluppo tipico*. Franco Angeli.
- Belacchi, C., Benelli, B., & Pantaleone, S. (2011). The influence of categorical organization on verbal working memory. *British Journal of Developmental Psychology, 29*(4), 942–960. <https://doi.org/10.1111/j.2044-835X.2011.02030.x>
- Bellelli, G., Pezzini, A., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (2002). Increased Blood Pressure Variability May Be Associated With Cognitive Decline in Hypertensive Elderly Subjects With No Dementia. *Archives of Internal Medicine, 162*(4), 483–486.

- Ben-Shachar, M., Lüdtke, D., & Makowski, D. (2020). effectsize: Estimation of effect size indices and standardized parameters. *Journal of Open Source Software*, 5(56), 2815.
- Benarroch, E. (1993). The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 68(10), 988–1001. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62272-1](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62272-1)
- Benelli, B., Belacchi, C., Gini, G., & Lucangeli, D. (2006). 'To define means to say what you know about things': the development of definitional skills as metalinguistic acquisition. *Journal of Child Language*, 33(1), 71–97. <https://doi.org/10.1017/S0305000905007312>
- Bernini, S., Alloni, A., Panzarasa, S., Picascia, M., Quaglini, S., Tassorelli, C., & Sinforiani, E. (2019). A computer-based cognitive training in Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *NeuroRehabilitation*, 44(4), 555–567. <https://doi.org/10.3233/NRE-192714>
- Berntson, G. G., Quigley, K. S., Jang, J. F., & Boysen, S. T. (1990). An Approach to Artifact Identification: Application to Heart Period Data. *Psychophysiology*, 27(5), 586–598. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1990.tb01982.x>
- Berntson, G. G., Quigley, K. S., Norman, G. J., & Lozano, D. L. (2017). Cardiovascular Psychophysiology. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *The Handbook of Psychophysiology - Fourth Edition* (pp. 183–216). Cambridge University Press.
- Berntson, G. G., Thomas Bigger, J., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., ... Van der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34(6), 623–648. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x>
- Bertoux, M., Funkiewiez, A., O'Callaghan, C., Dubois, B., & Hornberger, M. (2013). Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 9(5S), 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.010>
- Bianco, F., Castelli, I., & Belacchi, C. (2022). Changes of Meta-Representational Skills in Ageing: First Empirical Evidence on the Relation between Metalinguistic Competence and Attributions of Mental States. *Journal of Language and Education*, 8(3), 40–51. <https://doi.org/10.17323/jle.2022.13868>
- Bierman, E. J. M., Comijs, H. C., Jonker, C., & Beekman, A. T. F. (2007). Symptoms of Anxiety and Depression in the Course of Cognitive Decline. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(3), 213–219. <https://doi.org/10.1159/000107083>
- Bikson, M., Name, A., & Rahman, A. (2013). Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00688>
- Biundo, R., Weis, L., Bostantjopoulou, S., Stefanova, E., Falup-Pecurariu, C., Kramberger, M. G., ... Aarsland, D. (2016). MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study. *Journal of Neural Transmission*, 123(4), 431–438. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1517-6>
- Blanco-Silvente, L., Castells, X., Saez, M., Barceló, M. A., Garre-Olmo, J., Vilalta-Franch, J., & Capellà, D. (2017). Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(7), 519–528. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx012>
- Blankevoort, C. G., van Heuvelen, M. J. G., Boersma, F., Luning, H., de Jong, J., & Scherder, E. J. A. (2010). Review of Effects of Physical Activity on Strength, Balance, Mobility and ADL Performance in Elderly Subjects with Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(5), 392–402. <https://doi.org/10.1159/000321357>

- Bloom, H. G., Ahmed, I., Alessi, C. A., Ancoli-Israel, S., Buysse, D. J., Kryger, M. H., ... Zee, P. C. (2009). Evidence-Based Recommendations for the Assessment and Management of Sleep Disorders in Older Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*(5), 761–789. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02220.x>
- Boatman, F., Golden, M., Jin, J., Kim, Y., Law, S., Lu, A., ... Zola, S. (2020). Assistive technology: Visual mapping combined with mobile software can enhance quality of life and ability to carry out activities of daily living in individuals with impaired memory. *Technology and Health Care*, *28*(2), 121–128. <https://doi.org/10.3233/THC-191980>
- Bolton, E., & Rajkumar, C. (2011). The ageing cardiovascular system. *Reviews in Clinical Gerontology*, *21*(2), 99–109. <https://doi.org/10.1017/S0959259810000389>
- Bömmner, I., & Brüne, M. (2006). Social cognition in “pure” delusional disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, *11*(5), 493–503. <https://doi.org/10.1080/13546800500359994>
- Bonnemeier, H., Wiegand, U. K. H., Brandes, A., Kluge, N., Katus, H. A., Richardt, G., & Potratz, J. (2003). Circadian Profile of Cardiac Autonomic Nervous Modulation in Healthy Subjects: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *14*(8), 791–799. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2003.03078.x>
- Bora, E., Walterfang, M., & Velakoulis, D. (2015a). Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *86*(7), 714–719. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309445>
- Bora, E., Walterfang, M., & Velakoulis, D. (2015b). Theory of mind in Parkinson’s disease: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, *292*, 515–520. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.012>
- Borbléy, A., Hayaishi, O., Sejnowski, T., & Altman, J. (2000). *The regulation of sleep*. Strasburgo: HFSP.
- Borella, E., Carbone, E., Pastore, M., De Beni, R., & Carretti, B. (2017). Working Memory Training for Healthy Older Adults: The Role of Individual Characteristics in Explaining Short- and Long-Term Gains. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*(March). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00099>
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J., & Rothstein, H. R. (2009). *Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley & Sons.
- Bosco, A., Spano, G., Caffò, A. O., Lopez, A., Grattagliano, I., Saracino, G., ... Lancioni, G. E. (2017). Italians do it worse. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) optimal cut-off scores for people with probable Alzheimer’s disease and with probable cognitive impairment. *Aging Clinical and Experimental Research*, *29*(6), 1113–1120. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0727-6>
- Bottiroli, S., Cavallini, E., Ceccato, I., Vecchi, T., & Lecce, S. (2016). Theory of Mind in aging: Comparing cognitive and affective components in the faux pas test. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *62*, 152–162. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.09.009>
- Bradshaw, S. A., Playford, E. D., & Riazi, A. (2012). Living well in care homes: A systematic review of qualitative studies. *Age and Ageing*, *41*(4), 429–440. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs069>
- Brinkman, J., Reddy, V., & Sharma, S. (2023). *Physiology of Sleep*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482512/>
- Brodsky, H., Connors, M. H., Xu, J., Woodward, M., & Ames, D. (2014). Predictors of Institutionalization in Dementia: A Three Year Longitudinal Study. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *40*(1), 221–226. <https://doi.org/10.3233/JAD-131850>
- Brooker, D., Fontaine, J. La, Evans, S., Bray, J., & Saad, K. (2014). Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: Alzheimer’s COoperative Valuation in Europe recommendations. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *29*(7), 682–693. <https://doi.org/10.1002/gps.4066>

- Brüne, M. (2005). "Theory of Mind" in Schizophrenia: A Review of the Literature. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1), 21–42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi002>
- Brüne, M., & Bodenstein, L. (2005). Proverb comprehension reconsidered—'theory of mind' and the pragmatic use of language in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 75(2–3), 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.11.006>
- Brüne, M., Schaub, D., Juckel, G., & Langdon, R. (2011). Social skills and behavioral problems in schizophrenia: The role of mental state attribution, neurocognition and clinical symptomatology. *Psychiatry Research*, 190(1), 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.03.015>
- Bruvik, F. K., Ulstein, I. D., Ranhoff, A. H., & Engedal, K. (2012). The Quality of Life of People with Dementia and Their Family Carers. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(1), 7–14. <https://doi.org/10.1159/000341584>
- Buchanan, T. W., Driscoll, D., Mowrer, S. M., Sollers, J. J., Thayer, J. F., Kirschbaum, C., & Tranel, D. (2010). Medial prefrontal cortex damage affects physiological and psychological stress responses differently in men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.09.006>
- Buchheit, M., & Gindre, C. (2006). Cardiac parasympathetic regulation: respective associations with cardiorespiratory fitness and training load. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 291(1), H451–H458. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00008.2006>
- Burley, C. V., Burns, K., Lam, B. C. P., & Brodaty, H. (2022). Nonpharmacological approaches reduce symptoms of depression in dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 79, 101669. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101669>
- Buysse, D. J. (2014). Sleep health: can we define it? does it matter? *Sleep*, 37(1), 9–17. <https://doi.org/10.5665/sleep.3298>
- Cacioppo, J., Tassinary, L. G., & Berntson, G. G. (2017). *The Handbook of Psychophysiology - Fourth Edition*. New York: Cambridge University Press.
- Cahill, L. (2000). Neurobiological mechanisms of emotionally influenced, long-term memory. *Progress in Brain Research*, 126, 29–37. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)26004-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)26004-4)
- Caldwell, Y. T., & Steffen, P. R. (2018). Adding HRV biofeedback to psychotherapy increases heart rate variability and improves the treatment of major depressive disorder. *International Journal of Psychophysiology*, 131, 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.01.001>
- Cantarella, A., Borella, E., & De Beni, R. (2019). *Valutare la qualità della vita nelle residenze per anziani: Guida all'uso dell'intervista standardizzata Quality\_VIA*. Franco Angeli.
- Cantarero-Prieto, D., Leon, P. L., Blazquez-Fernandez, C., Juan, P. S., & Cobo, C. S. (2020). The economic cost of dementia: A systematic review. *Dementia*, 19(8), 2637–2657. <https://doi.org/10.1177/1471301219837776>
- Capotosto, E., Belacchi, C., Gardini, S., Faggian, S., Piras, F., Mantoan, V., ... Borella, E. (2017). Cognitive stimulation therapy in the Italian context: its efficacy in cognitive and non-cognitive measures in older adults with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(3), 331–340. <https://doi.org/10.1002/gps.4521>
- Carbone, E., Gardini, S., Pastore, M., Piras, F., Vincenzi, M., & Borella, E. (2021). Cognitive Stimulation Therapy for Older Adults With Mild-to-Moderate Dementia in Italy: Effects on Cognitive Functioning, and on Emotional and Neuropsychiatric Symptoms. *The Journals of Gerontology: Series B*, 76(9), 1700–1710. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbab007>

- Carroll, R., & Nordholm, L. (1975). Sampling characteristics of Kelley's and Hays'. *Educational and Psychological Measurement*, 35, 541–554.
- Carskadon, M. A., & Dement, W. (2005). Normal human sleep: an overview. In M. H. Kryger, T. Roth, & W. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine. 4th Edition* (pp. 13–23). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Carter, E. C., Schönbrodt, F. D., Gervais, W. M., & Hilgard, J. (2019). Correcting for Bias in Psychology: A Comparison of Meta-Analytic Methods. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*, 2(2), 115–144. <https://doi.org/10.1177/2515245919847196>
- Casagrande, M., Martella, D., Di Pace, E., Pirri, F., & Guadalupi, F. (2006). Orienting and alerting: effect of 24 h of prolonged wakefulness. *Experimental Brain Research*, 171(2), 184–193. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0269-6>
- Castaneda, D., Esparza, A., Ghamari, M., Soltanpur, C., & Nazeran, H. (2018). A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care. *International Journal of Biosensors & Bioelectronics*, 4(4), 195.
- Castelli, I., Baglio, F., Blasi, V., Alberoni, M., Falini, A., Liverta-Sempio, O., ... Marchetti, A. (2010). Effects of aging on mindreading ability through the eyes: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 48(9), 2586–2594. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.005>
- Castle, M., Comoli, E., & Loewy, A. D. (2005). Autonomic brainstem nuclei are linked to the hippocampus. *Neuroscience*, 134(2), 657–669. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.031>
- Cavallini, E., Lecce, S., Bottiroli, S., Palladino, P., & Pagnin, A. (2013). Beyond False Belief: Theory of Mind in Young, Young-Old, and Old-Old Adults. *The International Journal of Aging and Human Development*, 76(3), 181–198. <https://doi.org/10.2190/AG.76.3.a>
- Cavallo, M., Hunter, E. M., van der Hiele, K., & Angilletta, C. (2016). Computerized Structured Cognitive Training in Patients Affected by Early-Stage Alzheimer's Disease is Feasible and Effective: A Randomized Controlled Study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(8), 868–876. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw072>
- Cavuoto, M. G., Ong, B., Pike, K. E., Nicholas, C. L., Bei, B., & Kinsella, G. J. (2016). Objective but not subjective sleep predicts memory in community-dwelling older adults. *Journal of Sleep Research*, 25(4), 475–485. <https://doi.org/10.1111/jsr.12391>
- Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Frontiers in Neurology*, 3, 1–21. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>
- Chalmers, J. A., Quintana, D. S., Abbott, M. J. A., & Kemp, A. H. (2014). Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: A meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 5(JUL). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00080>
- Chan, W. C., Lam, L. C. W., Tam, C. W. C., Lui, V. W. C., Leung, G. T. Y., Lee, A. T. C., ... Chan, W. M. (2011). Neuropsychiatric symptoms are associated with increased risks of progression to dementia: a 2-year prospective study of 321 Chinese older persons with mild cognitive impairment. *Age and Ageing*, 40(1), 30–35. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq151>
- Chandler, M. J., Locke, D. E. C., Duncan, N., Hanna, S., Cuc, A., Fields, J. A., ... Smith, G. E. (2017). Computer versus Compensatory Calendar Training in Individuals with Mild Cognitive Impairment: Functional Impact in a Pilot Study. *Brain Sciences*, 7(12), 112. <https://doi.org/10.3390/brainsci7090112>
- Chang, J. S., Yoo, C. S., Yi, S. H., Hong, K. H., Oh, H. S., Hwang, J. Y., ... Kim, Y. S. (2009). Differential pattern of heart rate variability in patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(6), 991–995. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.05.004>

- Charlton, R. A., Barrick, T. R., Markus, H. S., & Morris, R. G. (2009). Theory of mind associations with other cognitive functions and brain imaging in normal aging. *Psychology and Aging, 24*(2), 338–348. <https://doi.org/10.1037/a0015225>
- Chee, M. W. L., Chuah, L. Y. M., Venkatraman, V., Chan, W. Y., Philip, P., & Dinges, D. F. (2006). Functional imaging of working memory following normal sleep and after 24 and 35 h of sleep deprivation: Correlations of fronto-parietal activation with performance. *NeuroImage, 31*(1), 419–428. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.001>
- Chen, W., & Wang, H. (2013). Mild cognitive impairment: a concept useful for early detection and intervention of dementia. *Shanghai Arch Psychiatry, 25*(2), 119–120.
- Cheng, Y.-C., Huang, Y.-C., & Huang, W.-L. (2022). Heart rate variability in patients with dementia or neurocognitive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 56*(1), 16–27. <https://doi.org/10.1177/0004867420976853>
- Chudoba, L. A., Church, A. S., Dahmen, J. B., Brown, K. D., & Schmitter-Edgecombe, M. (2020). The development of a manual-based digital memory notebook intervention with case study illustrations. *Neuropsychological Rehabilitation, 30*(9), 1829–1851. <https://doi.org/10.1080/09602011.2019.1611606>
- Clare, L., Quinn, C., Hoare, Z., Whitaker, R., & Woods, R. T. (2014). Care staff and family member perspectives on quality of life in people with very severe dementia in long-term care: a cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes, 12*(1), 175. <https://doi.org/10.1186/s12955-014-0175-3>
- 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. <https://doi.org/10.1080/09602010443000074>
- Clements-Cortes, A., Ahonen, H., Evans, M., Freedman, M., & Bartel, L. (2016). Short-Term Effects of Rhythmic Sensory Stimulation in Alzheimer's Disease: An Exploratory Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease, 52*(2), 651–660. <https://doi.org/10.3233/JAD-160081>
- Coelho, T., Marques, C., Moreira, D., Soares, M., Portugal, P., Marques, A., ... Fernandes, L. (2020). Promoting Reminiscences with Virtual Reality Headsets: A Pilot Study with People with Dementia. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 17*(24), 9301. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249301>
- Coen, R. F., Flynn, B., Rigney, E., O'Connor, E., Fitzgerald, L., Murray, C., ... Edgeworth, J. (2011). Efficacy of a cognitive stimulation therapy programme for people with dementia. *Irish Journal of Psychological Medicine, 28*(3), 145–147. <https://doi.org/10.1017/S0790966700012131>
- Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Mittelman, I., Osher, Y., & Bersudsky, Y. (2003). Impaired heart rate variability in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders, 5*(2), 138–143. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00027.x>
- Collins, O., Dillon, S., Finucane, C., Lawlor, B., & Kenny, R. A. (2012). Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging, 33*(10), 2324–2333. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.017>
- Colzato, L. S., & Steenbergen, L. (2017). High vagally mediated resting-state heart rate variability is associated with superior action cascading. *Neuropsychologia, 106*(September), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.08.030>
- Conte, F., Arzilli, C., Errico, B. M., Giganti, F., Iovino, D., & Ficca, G. (2014). Sleep Measures Expressing 'Functional Uncertainty' in Elderlies' Sleep. *Gerontology, 60*(5), 448–457. <https://doi.org/10.1159/000358083>

- Cove, J., Jacobi, N., Donovan, H., Orrell, M., Stott, J., & Spector, A. (2014). Effectiveness of weekly cognitive stimulation therapy for people with dementia and the additional impact of enhancing cognitive stimulation therapy with a carer training program. *Clinical Interventions in Aging, 9*, 2143. <https://doi.org/10.2147/CIA.S66232>
- Cross, N. E., Lagopoulos, J., Duffy, S. L., Cockayne, N. L., Hickie, I. B., Lewis, S. J. G., & Naismith, S. L. (2013). Sleep quality in healthy older people: Relationship with <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy markers of glial and neuronal integrity. *Behavioral Neuroscience, 127*(5), 803–810. <https://doi.org/10.1037/a0034154>
- Cummings, J. (2020). The Neuropsychiatric Inventory: Development and Applications. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 33*(2), 73–84. <https://doi.org/10.1177/0891988719882102>
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology, 44*(12), 2308–2308. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.12.2308>
- Cusso, M. E., Donald, K. J., & Khoo, T. K. (2016). The impact of physical activity on non-motor symptoms in Parkinson's disease: A systematic review. *Frontiers in Medicine, 3*(AUG), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00035>
- Czaja, S. J., Charness, N., Fisk, A. D., Hertzog, C., Nair, S. N., Rogers, W. A., & Sharit, J. (2006). Factors predicting the use of technology: Findings from the center for research and education on aging and technology enhancement (create). *Psychology and Aging, 21*(2), 333–352. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.2.333>
- D' Cunha, N. M., Isbel, S. T., Frost, J., Fearon, A., McKune, A. J., Naumovski, N., & Kellett, J. (2020). Effects of a virtual group cycling experience on people living with dementia: A mixed method pilot study. *Dementia, 20*(5), 1518–1535. <https://doi.org/10.1177/1471301220951328>
- D' Cunha, N. M., Nguyen, D., Naumovski, N., McKune, A. J., Kellett, J., Georgousopoulou, E. N., ... Isbel, S. T. (2019). A Mini-Review of Virtual Reality-Based Interventions to Promote Well-Being for People Living with Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Gerontology, 65*(4), 430–440. <https://doi.org/10.1159/000500040>
- da Silva, V. P., Ramalho Oliveira, B. R., Tavares Mello, R. G., Moraes, H., Deslandes, A. C., & Laks, J. (2018). Heart Rate Variability Indexes in Dementia: A Systematic Review with a Quantitative Analysis. *Current Alzheimer Research, 15*(1), 80–88. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170531082352>
- Dalack, G., & Roose, S. (1990). Perspectives on the relationship between cardiovascular disease and affective disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry, 51*, 4–9.
- Dalise, A. M., Prestano, R., Fasano, R., Gambardella, A., Barbieri, M., & Rizzo, M. R. (2020). Autonomic Nervous System and Cognitive Impairment in Older Patients: Evidence From Long-Term Heart Rate Variability in Real-Life Setting. *Frontiers in Aging Neuroscience, 12*(March), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00040>
- Damant, J., Knapp, M., Freddolino, P., & Lombard, D. (2017). Effects of digital engagement on the quality of life of older people. *Health & Social Care in the Community, 25*(6), 1679–1703. <https://doi.org/10.1111/hsc.12335>
- Davison, T. E., Nayer, K., Coxon, S., de Bono, A., Eppingstall, B., Jeon, Y.-H., ... O'Connor, D. W. (2016). A personalized multimedia device to treat agitated behavior and improve mood in people with dementia: A pilot study. *Geriatric Nursing, 37*(1), 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2015.08.013>
- De Gennaro, L., Ferrara, M., & Bertini, M. (2000). Topographical distribution of spindles: Variations between and within NREM sleep cycles. *Sleep Research Online, 3*(4), 155–160.

- de Jong-Gierveld, J., & Kamphuls, F. (1985). The Development of a Rasch-Type Loneliness Scale. *Applied Psychological Measurement*, 9(3), 289–299. <https://doi.org/10.1177/014662168500900307>
- De Jong Gierveld, J., & Van Tilburg, T. (2010). The De Jong Gierveld short scales for emotional and social loneliness: tested on data from 7 countries in the UN generations and gender surveys. *European Journal of Ageing*, 7(2), 121–130. <https://doi.org/10.1007/s10433-010-0144-6>
- de Vilhena Toledo, M. A., & Junqueira, L. F. (2008). Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatrics & Gerontology International*, 8(2), 109–118. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2008.00456.x>
- Dement, W. (1978). *Some must watch while some must sleep*. New York: Norton.
- Demichelis, O. P., Coundouris, S. P., Grainger, S. A., & Henry, J. D. (2020). Empathy and Theory of Mind in Alzheimer's Disease: A Meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 26(10), 963–977. <https://doi.org/10.1017/S1355617720000478>
- Department of health Australia. (2008). *Dementia Resources Guide*. Retrieved from [www.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/ageing-dementia-resource-guide2009-toc.htm](http://www.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/ageing-dementia-resource-guide2009-toc.htm)
- Dimitriev, D. A., Saperova, E. V., & Dimitriev, A. D. (2016). State anxiety and nonlinear dynamics of heart rate variability in students. *PLoS ONE*, 11(1), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146131>
- Dinges, D., & Kribbs, N. (1991). Performing while sleepy: Effects of experimentally-induced sleepiness. In T. H. Monk (Ed.), *Sleep, sleepiness and performance* (pp. 97–127). New York: Wiley.
- Djabelkhir, L., Wu, Y.-H., Boubaya, M., Marlats, F., Lewis, M., Vidal, J.-S., ... Rigaud, A.-S. (2018). Differential effects of a computerized cognitive stimulation program on older adults with mild cognitive impairment according to the severity of white matter hyperintensities. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 1543–1554. <https://doi.org/10.2147/CIA.S152225>
- Djabelkhir, L., Wu, Y.-H., Vidal, J.-S., Cristancho-Lacroix, V., Marlats, F., Lenoir, H., ... Rigaud, A.-S. (2017). Computerized cognitive stimulation and engagement programs in older adults with mild cognitive impairment: comparing feasibility, acceptability, and cognitive and psychosocial effects. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 12, 1967–1975. <https://doi.org/10.2147/CIA.S145769>
- Dodge, H. H., Zhu, J., Mattek, N. C., Bowman, M., Ybarra, O., Wild, K. V., ... Kaye, J. (2015). Web-enabled conversational interactions as a method to improve cognitive functions: Results of a 6-week randomized controlled trial. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 1(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2015.01.001>
- Domenicucci, R., Ferrandes, F., Sarlo, M., Borella, E., & Belacchi, C. (2022). Efficacy of ICT-based interventions in improving psychological outcomes among older adults with MCI and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 82(August), 101781. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101781>
- Dong, Y., Sharma, V. K., Chan, B. P.-L., Venketasubramanian, N., Teoh, H. L., Seet, R. C. S., ... Chen, C. (2010). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 299(1–2), 15–18. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.08.051>
- Donner, A., Birkett, N., & Buck, C. (1981). Randomization by cluster: sample size requirements and analysis. *American Journal of Epidemiology*, 114(6), 906–914.
- dos Santos, S. B., Rocha, G. P., Fernandez, L. L., de Padua, A. C., & Reppold, C. T. (2018). Association of Lower Spiritual Well-Being, Social Support, Self-Esteem, Subjective Well-Being, Optimism and Hope Scores With Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia. *Frontiers in Psychology*, 9(APR), 1–10.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00371>

- Dubois, B., Padovani, A., Scheltens, P., Rossi, A., & Dell'Agnello, G. (2015). Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *Journal of Alzheimer's Disease, 49*(3), 617–631. <https://doi.org/10.3233/JAD-150692>
- Dunn, B. D., Evans, D., Makarova, D., White, J., & Clark, L. (2012). Gut feelings and the reaction to perceived inequity: The interplay between bodily responses, regulation, and perception shapes the rejection of unfair offers on the ultimatum game. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 12*(3), 419–429. <https://doi.org/10.3758/s13415-012-0092-z>
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). Age effects on different components of theory of mind. *Consciousness and Cognition, 20*(3), 627–642. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.10.025>
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). Trim and Fill: A Simple Funnel-Plot-Based Method of Testing and Adjusting for Publication Bias in Meta-Analysis. *Biometrics, 56*(2), 455–463. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2000.00455.x>
- Eggenberger, P., Annaheim, S., Kündig, K. A., Rossi, R. M., Münzer, T., & de Bruin, E. D. (2020). Heart Rate Variability Mainly Relates to Cognitive Executive Functions and Improves Through Exergame Training in Older Adults: A Secondary Analysis of a 6-Month Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience, 12*(July). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00197>
- Elamin, M., Pender, N., Hardiman, O., & Abrahams, S. (2012). Social cognition in neurodegenerative disorders: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 83*(11), 1071–1079. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302817>
- Ellis, R. J., & Thayer, J. F. (2010). Music and Autonomic Nervous System (Dys)Function. *Music Perception, 27*(4), 317–326. <https://doi.org/10.1525/mp.2010.27.4.317>
- Enache, D., Winblad, B., & Aarsland, D. (2011). Depression in dementia. *Current Opinion in Psychiatry, 24*(6), 461–472. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32834bb9d4>
- Enders, C. K., Mistler, S. A., & Keller, B. T. (2016). Multilevel multiple imputation: A review and evaluation of joint modeling and chained equations imputation. *Psychological Methods, 21*(2), 222–240. <https://doi.org/10.1037/met0000063>
- Espiritu, J. R. D. (2008). Aging-Related Sleep Changes. *Clinics in Geriatric Medicine, 24*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.08.007>
- Etkin, A., Egner, T., Peraza, D. M., Kandel, E. R., & Hirsch, J. (2006). Resolving Emotional Conflict: A Role for the Rostral Anterior Cingulate Cortex in Modulating Activity in the Amygdala. *Neuron, 51*(6), 871–882. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.07.029>
- Etters, L., Goodall, D., & Harrison, B. E. (2008). Caregiver burden among dementia patient caregivers: A review of the literature. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, 20*(8), 423–428. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2008.00342.x>
- Evans, I. E. M., Martyr, A., Collins, R., Brayne, C., & Clare, L. (2019). Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease, 70*(s1), S119–S144. <https://doi.org/10.3233/JAD-180501>
- Fabes, R. A., & Eisenberg, N. (1997). Regulatory control and adults' stress-related responses to daily life events. *Journal of Personality and Social Psychology, 73*(5), 1107–1117. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.73.5.1107>
- Fabes, R. A., Eisenberg, N., & Eisenbud, L. (1993). Behavioral and physiological correlates of children's

reactions to others in distress. *Developmental Psychology*, 29(4), 655–663.  
<https://doi.org/10.1037/0012-1649.29.4.655>

- Factor, S. A., McAlarney, T., Sanchez-Ramos, J. R., & Weiner, W. J. (1990). Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 5(4), 280–285. <https://doi.org/10.1002/mds.870050404>
- Faubel, R., López-García, E., Guallar-Castillón, P., Graciani, A., Banegas, J. R., & Rodríguez-Artalejo, F. (2009). Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *Journal of Sleep Research*, 18(4), 427–435. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00759.x>
- Feinberg, I., & Carlson, V. (1968). Sleep Variables as a Function of Age in Man. *Archives of General Psychiatry*, 18(2), 239. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1968.01740020111014>
- Feinberg, I., & Floyd, T. C. (1979). Systematic Trends Across the Night in Human Sleep Cycles. *Psychophysiology*, 16(3), 283–291. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1979.tb02991.x>
- Fekedulegn, D., Andrew, M. E., Shi, M., Violanti, J. M., Knox, S., & Innes, K. E. (2020). Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters. *Annals of Work Exposures and Health*, 64(4), 350–367. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa007>
- Femminella, G. D., Rengo, G., Komici, K., Iacotucci, P., Petraglia, L., Pagano, G., ... Ferrara, N. (2014). Autonomic Dysfunction in Alzheimer's Disease: Tools for Assessment and Review of the Literature. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(2), 369–377. <https://doi.org/10.3233/JAD-140513>
- Ferrie, J. E., Shipley, M. J., Akbaraly, T. N., Marmot, M. G., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2011). Change in sleep duration and cognitive function: Findings from the Whitehall II study. *Sleep*, 34(5), 565–573. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.565>
- Finn, M., & McDonald, S. (2011). Computerised Cognitive Training for Older Persons With Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study Using a Randomised Controlled Trial Design. *Brain Impairment*, 12(3), 187–199. <https://doi.org/10.1375/brim.12.3.187>
- Finn, M., & McDonald, S. (2014). A single case study of computerised cognitive training for older persons with mild cognitive impairment. *NeuroRehabilitation*, 35(2), 261–270. <https://doi.org/10.3233/NRE-141121>
- Fischer, A. L., O'Rourke, N., & Loken Thornton, W. (2017). Age Differences in Cognitive and Affective Theory of Mind: Concurrent Contributions of Neurocognitive Performance, Sex, and Pulse Pressure. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 72(1), 71–81. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw088>
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
- Forbes, D., Blake, C. M., Thiessen, E. J., Peacock, S., & Hawranik, P. (2014). Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003946.pub4>
- Ford, J. H., Dodds, D., Hyland, J., & Potteiger, M. (2019). Evaluating the Impact of Music & Memory's Personalized Music and Tablet Engagement Program in Wisconsin Assisted Living Communities: Pilot Study. *JMIR Aging*, 2(1), e11599. <https://doi.org/10.2196/11599>
- Formiga, F., Fort, I., Robles, M. J., Riu, S., Sabartes, O., Barranco, E., & Catena, J. (2009). Comorbidity and clinical features in elderly patients with dementia: Differences according to dementia severity. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 13(5), 423–427. <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0078-x>
- Forte, G., Favieri, F., & Casagrande, M. (2019). Heart Rate Variability and Cognitive Function: A Systematic

Review. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00710>

- Freedman, M., Binns, M. A., Black, S. E., Murphy, C., & Stuss, D. T. (2013). Theory of Mind and Recognition of Facial Emotion in Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 27(1), 56–61. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31824ea5db>
- Freitas, S., Simões, M. R., Alves, L., Duro, D., & Santana, I. (2012). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Validation study for Frontotemporal Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25(3), 146–154. <https://doi.org/10.1177/0891988712455235>
- Frewen, J., Finucane, C., Savva, G. M., Boyle, G., Coen, R. F., & Kenny, R. A. (2013). Cognitive function is associated with impaired heart rate variability in ageing adults: the Irish longitudinal study on ageing wave one results. *Clinical Autonomic Research*, 23(6), 313–323. <https://doi.org/10.1007/s10286-013-0214-x>
- Friedman, B. H. (2007). An autonomic flexibility–neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biological Psychology*, 74(2), 185–199. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.08.009>
- Frisoni, G., Rozzini, R., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1993). Principal Lifetime Occupation and MMSE Score in Elderly Persons. *Journal of Gerontology: Social Sciences*, 48(6), S310–S314.
- Gabriel, E. T., Oberger, R., Schmoeger, M., Deckert, M., Vockh, S., Auff, E., & Willinger, U. (2021). Cognitive and affective Theory of Mind in adolescence: developmental aspects and associated neuropsychological variables. *Psychological Research*, 85(2), 533–553. <https://doi.org/10.1007/s00426-019-01263-6>
- Gaebler, M., Daniels, J. K., Lamke, J. P., Fydrich, T., & Walter, H. (2013). Heart rate variability and its neural correlates during emotional face processing in social anxiety disorder. *Biological Psychology*, 94(2), 319–330. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.06.009>
- Gagnon, J.-F., Petit, D., Latreille, V., & Montplaisir, J. (2008). Neurobiology of Sleep Disturbances in Neurodegenerative Disorders. *Current Pharmaceutical Design*, 14(32), 3430–3445. <https://doi.org/10.2174/138161208786549353>
- Gagnon, L. G., & Belleville, S. (2012). Training of attentional control in mild cognitive impairment with executive deficits: Results from a double-blind randomised controlled study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 22(6), 809–835. <https://doi.org/10.1080/09602011.2012.691044>
- Galluzzi, S., Nicosia, F., Geroldi, C., Alicandri, A., Bonetti, M., Romanelli, G., ... Frisoni, G. B. (2009). Cardiac Autonomic Dysfunction Is Associated With White Matter Lesions in Patients With Mild Cognitive Impairment. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 64A(12), 1312–1315. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp105>
- Garavaglia, L., Gulich, D., Defeo, M. M., Thomas Mailland, J., & Irurzun, I. M. (2021). The effect of age on the heart rate variability of healthy subjects. *PLOS ONE*, 16(10), e0255894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255894>
- García-Casal, J. A., Loizeau, A., Csipke, E., Franco-Martín, M., Perea-Bartolomé, M. V., & Orrell, M. (2017). Computer-based cognitive interventions for people living with dementia: a systematic literature review and meta-analysis. *Ageing & Mental Health*, 21(5), 454–467. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1132677>
- Gatti, F. M., Brivio, E., & Galimberti, C. (2017). “The future is ours too”: A training process to enable the learning perception and increase self-efficacy in the use of tablets in the elderly. *Educational Gerontology*, 43(4), 209–224. <https://doi.org/10.1080/03601277.2017.1279952>
- Geisler, F. C. M., Vennewald, N., Kubiak, T., & Weber, H. (2010). The impact of heart rate variability on subjective well-being is mediated by emotion regulation. *Personality and Individual Differences*, 49(7),

723–728. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.06.015>

- Gibbons, R. D., Hedeker, D. R., & Davis, J. M. (1993). Estimation of Effect Size From a Series of Experiments Involving Paired Comparisons. *Journal of Educational Statistics, 18*(3), 271–279. <https://doi.org/10.3102/10769986018003271>
- Giblin, L., De Leon, L., Smith, L., Sztynka, T., & Lal, S. (2013). Heart rate variability, blood pressure and cognitive function: Assessing age effects. *Journal of Green Engineering, 3*(3), 347–361.
- Gigler, K. L., Blomeke, K., Shatil, E., Weintraub, S., & Reber, P. J. (2013). Preliminary evidence for the feasibility of at-home online cognitive training with older adults. *Gerontechnology, 12*(1), 26–35. <https://doi.org/10.4017/gt.2013.12.1.007.00>
- Gillie, B. L., Vasey, M. W., & Thayer, J. F. (2014). Heart Rate Variability Predicts Control Over Memory Retrieval. *Psychological Science, 25*(2), 458–465. <https://doi.org/10.1177/0956797613508789>
- Gini, G., Benelli, B., & Belacchi, C. (2004). Children’s definitional skills and their relations with metalinguistic awareness and school achievement. *School Psychology, 2*, 239–267.
- Ginsberg, J. P., Berry, M., & Powell, D. (2010). Cardiac coherence and posttraumatic stress disorder in combat veterans. *Alternative Therapies in Health and Medicine, 16*(4), 52–60.
- Giubilei, F., Strano, S., Imbimbo, B. P., Tisei, P., Calcagnini, G., Lino, S., ... Fieschi, C. (1998). Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Alzheimer Disease: Possible Pathogenetic Mechanisms. *Alzheimer Disease & Associated Disorders, 12*(4), 356–361. <https://doi.org/10.1097/00002093-199812000-00017>
- Gjerstad, M. D., Alves, G., Wentzel-Larsen, T., Aarland, D., & Larsen, J. P. (2006). Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: Is it the drugs or the disease? *Neurology, 67*(5), 853–858. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233980.25978.9d>
- Goessl, V. C., Curtiss, J. E., & Hofmann, S. G. (2017). The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: A meta-analysis. *Psychological Medicine, 47*(15), 2578–2586. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001003>
- Goldman, S. E., Stone, K. L., Ancoli-Israel, S., Blackwell, T., Ewing, S. K., Boudreau, R., ... Newman, A. B. (2007). Poor sleep is associated with poorer physical performance and greater functional limitations in older women. *Sleep, 30*(10), 1317–1324. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.10.1317>
- Gomez-Angelats, E., de La Sierra, A., Sierra, C., Parati, G., Mancia, G., & Coca, A. (2004). Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension. *American Journal of Hypertension, 17*(8), 696–700. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.05.002>
- González-Palau, F., Franco, M., Bamidis, P., Losada, R., Parra, E., Papageorgiou, S. G., & Vivas, A. B. (2014). The effects of a computer-based cognitive and physical training program in a healthy and mildly cognitive impaired aging sample. *Aging & Mental Health, 18*(7), 838–846. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.899972>
- Gonzalez, J., Mayordomo, T., Torres, M., Sales, A., & Meléndez, J. C. (2015). Reminiscence and dementia: a therapeutic intervention. *International Psychogeriatrics, 27*(10), 1731–1737. <https://doi.org/10.1017/S1041610215000344>
- Gooding, A. L., Choi, J., Fiszdon, J. M., Wilkins, K., Kirwin, P. D., van Dyck, C. H., ... Rivera Mindt, M. (2016). Comparing three methods of computerised cognitive training for older adults with subclinical cognitive decline. *Neuropsychological Rehabilitation, 26*(5–6), 810–821. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1118389>
- Grady, C. L., & Keightley, M. L. (2002). Studies of Altered Social Cognition in Neuropsychiatric Disorders

Using Functional Neuroimaging. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 47(4), 327–336.  
<https://doi.org/10.1177/070674370204700403>

- Graham, S. A., Jeste, D. V., Lee, E. E., Wu, T.-C., Tu, X., Kim, H.-C., & Depp, C. A. (2019). Associations Between Heart Rate Variability Measured With a Wrist-Worn Sensor and Older Adults' Physical Function: Observational Study. *JMIR MHealth and UHealth*, 7(10), e13757. <https://doi.org/10.2196/13757>
- Grainger, S. A., Henry, J. D., Phillips, L. H., Vanman, E. J., & Allen, R. (2015). Age Deficits in Facial Affect Recognition: The Influence of Dynamic Cues. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 72(4), gbv100. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbv100>
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzincliglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., & Hodges, J. R. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, 125(4), 752–764. <https://doi.org/10.1093/brain/awf079>
- Greimas, A. (1976). *Sémiotique et sciences sociales*. Paris: Editions du Seuil.
- Grund, S., Lüdtke, O., & Robitzsch, A. (2016). Multiple imputation of missing covariate values in multilevel models with random slopes: a cautionary note. *Behavior Research Methods*, 48(2), 640–649. <https://doi.org/10.3758/s13428-015-0590-3>
- Grund, S., Lüdtke, O., & Robitzsch, A. (2018). Multiple Imputation of Missing Data at Level 2: A Comparison of Fully Conditional and Joint Modeling in Multilevel Designs. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 43(3), 316–353. <https://doi.org/10.3102/1076998617738087>
- Guarnieri, B., Adorni, F., Musicco, M., Appollonio, I., Bonanni, E., Caffarra, P., ... Sorbi, S. (2012). Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: A multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(1), 50–58. <https://doi.org/10.1159/000335363>
- Gulpers, B., Ramakers, I., Hamel, R., Köhler, S., Oude Voshaar, R., & Verhey, F. (2016). Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(10), 823–842. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.05.015>
- Gutierrez-Cleflén, V. F., & DeCurtis, L. (1999). Word Definition Skills in Spanish-Speaking Children with Language Impairment. *Communication Disorders Quarterly*, 21(1), 23–31. <https://doi.org/10.1177/152574019902100104>
- Haack, M., & Mullington, J. M. (2005). Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. *Pain*, 119(1–3), 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.09.011>
- Hage, B., Sinacore, J., Heilman, K., Porges, S. W., & Halaris, A. (2017). Heart Rate Variability Predicts Treatment Outcome in Major Depression. *Journal of Psychiatry and Brain Science*, 2(6), 1. <https://doi.org/10.20900/jpbs.20170017>
- Hagovská, M., Dzvonič, O., & Olekszyová, Z. (2017). Comparison of Two Cognitive Training Programs With Effects on Functional Activities and Quality of Life. *Research in Gerontological Nursing*, 10(4), 172–180. <https://doi.org/10.3928/19404921-20170524-01>
- Hall, L., Orrell, M., Stott, J., & Spector, A. (2013). Cognitive stimulation therapy (CST): neuropsychological mechanisms of change. *International Psychogeriatrics*, 25(3), 479–489. <https://doi.org/10.1017/S1041610212001822>
- Hallman, D. M., Olsson, E. M. G., Von Scheéle, B., Melin, L., & Lyskov, E. (2011). Effects of heart rate variability biofeedback in subjects with stress-related chronic neck pain: A pilot study. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 36(2), 71–80. <https://doi.org/10.1007/s10484-011-9147-0>
- Han, E., Park, J., Kim, H., Jo, G., Do, H.-K., & Lee, B. I. (2020). Cognitive Intervention with Musical Stimuli

Using Digital Devices on Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Healthcare*, 8(1), 45.  
<https://doi.org/10.3390/healthcare8010045>

- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2003). Vagal influence on working memory and attention. *International Journal of Psychophysiology*, 48(3), 263–274. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00073-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00073-4)
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2009). Relationship between heart rate variability and cognitive function during threat of shock. *Anxiety, Stress and Coping*, 22(1), 77–89.  
<https://doi.org/10.1080/10615800802272251>
- Happè, F. G. E. (1994). An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(2), 129–1554.
- Happe, S., Anderer, P., Gruber, G., Klösch, G., Saletu, B., & Zeitlhofer, J. (2002). Scalp topography of the spontaneous K-complex and of delta-waves in human sleep. *Brain Topography*, 15(1), 43–49.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1023/A:1019992523246>
- Harrison, Y., & Espelid, E. (2004). Loss of negative priming following sleep deprivation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 57(3), 437–446.  
<https://doi.org/10.1080/02724980343000224>
- Harrison, Y., & Horne, J. A. (1997). Sleep Deprivation Affects Speech. *Sleep*, 20(10), 871–877.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/20.10.871>
- Harrison, Y., & Horne, J. A. (1998). Sleep loss impairs short and novel language tasks having a prefrontal focus. *Journal of Sleep Research*, 7(2), 95–100. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1998.00104.x>
- Harrison, Y., & Horne, J. A. (1999). One Night of Sleep Loss Impairs Innovative Thinking and Flexible Decision Making. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 78(2), 128–145.  
<https://doi.org/10.1006/obhd.1999.2827>
- Harrison, Y., & Horne, J. A. (2000a). Sleep Loss and Temporal Memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 53(1), 271–279. <https://doi.org/10.1080/713755870>
- Harrison, Y., & Horne, J. A. (2000b). The impact of sleep deprivation on decision making: A review. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 6(3), 236–249. <https://doi.org/10.1037/1076-898X.6.3.236>
- Hartmann, R., Schmidt, F. M., Sander, C., & Hegerl, U. (2019). Heart rate variability as indicator of clinical state in depression. *Frontiers in Psychiatry*, 10(JAN), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00735>
- Hattink, B. J. J., Meiland, F. J. M., Overmars-Marx, T., de Boer, M., Ebben, P. W. G., van Blanken, M., ... Dröes, R.-M. (2016). The electronic, personalizable Rosetta system for dementia care: Exploring the user-friendliness, usefulness and impact. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, 11(1), 61–71. <https://doi.org/10.3109/17483107.2014.932022>
- Hayano, J., & Yuda, E. (2019). Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *Journal of Physiological Anthropology*, 38(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40101-019-0193-2>
- Hedges, L. V., & Olkin, I. (2014). *Statistical methods for meta-analysis*. Academic Press.
- Henriques, G., Keffer, S., Abrahamson, C., & Horst, S. J. (2011). Exploring the effectiveness of a computer-based heart rate variability biofeedback program in reducing anxiety in college students. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 36(2), 101–112. <https://doi.org/10.1007/s10484-011-9151-4>
- Henry, B. L., Minassian, A., Paulus, M. P., Geyer, M. A., & Perry, W. (2010). Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 44(3), 168–176.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsy.2009.07.011>

- Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M., & Welch, V. A. (2021). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 [updated February 2021]*. Retrieved from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
- Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J., & Di Lazzaro, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation, 3*(2), 95–118. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>
- Horton, W. S., & Brennan, S. E. (2016). The Role of Metarepresentation in the Production and Resolution of Referring Expressions. *Frontiers in Psychology, 7*(JUL), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01111>
- Hsieh, C.-C., Lin, P.-S., Hsu, W.-C., Wang, J.-S., Huang, Y.-C., Lim, A.-Y., & Hsu, Y.-C. (2018). The Effectiveness of a Virtual Reality-Based Tai Chi Exercise on Cognitive and Physical Function in Older Adults with Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 46*(5–6), 358–370. <https://doi.org/10.1159/000494659>
- Hu, C., Yu, D., Sun, X., Zhang, M., Wang, L., & Qin, H. (2017). The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: a systematic review and meta-analysis. *International Psychogeriatrics, 29*(10), 1595–1608. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000473>
- Huck, N. O., McBride, S. A., Kendall, A. P., Grugle, N. L., & Killgore, W. D. S. (2008). The Effects of Modafinil, Caffeine, and Dextroamphetamine on Judgments of Simple Versus Complex Emotional Expressions Following Sleep Deprivation. *International Journal of Neuroscience, 118*(4), 487–502. <https://doi.org/10.1080/00207450601125907>
- Hughes, J. M., Song, Y., Fung, C. H., Dzierzewski, J. M., Mitchell, M. N., Jouldjian, S., ... Martin, J. L. (2018). Measuring Sleep in Vulnerable Older Adults: A Comparison of Subjective and Objective Sleep Measures. *Clinical Gerontologist, 41*(2), 145–157. <https://doi.org/10.1080/07317115.2017.1408734>
- Huikuri, H. V., Valkama, J. O., Airaksinen, K. E., Seppänen, T., Kessler, K. M., Takkunen, J. T., & Myerburg, R. J. (1993). Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation, 87*(4), 1220–1228. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.4.1220>
- Huntley, J. D., Gould, R. L., Liu, K., Smith, M., & Howard, R. J. (2015). Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open, 5*(4), e005247–e005247. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005247>
- Hussain, Z., Sheng, Q. Z., Zhang, W. E., Ortiz, J., & Pouriyeh, S. (2022). Non-invasive Techniques for Monitoring Different Aspects of Sleep: A Comprehensive Review. *ACM Transactions on Computing for Healthcare, 3*(2), 1–26. <https://doi.org/10.1145/3491245>
- Hwang, Y., Massimo, L., & Hodgson, N. (2020). Modifiable factors associated with anxiety in persons with dementia: An integrative review. *Geriatric Nursing, 41*(6), 852–862. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.06.003>
- Hynes, C. A., Baird, A. A., & Grafton, S. T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia, 44*(3), 374–383. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.06.011>
- Iacobucci, D., Popovich, D. L., Moon, S., & Román, S. (2023). How to calculate, use, and report variance explained effect size indices and not die trying. *Journal of Consumer Psychology, 33*(1), 45–61. <https://doi.org/10.1002/jcpy.1292>
- Infarinato, F., Jansen-Kosterink, S., Romano, P., van Velsen, L., op den Akker, H., Rizza, F., ... Hermens, H. J. (2020). Acceptance and Potential Impact of the eWALL Platform for Health Monitoring and Promotion

in Persons with a Chronic Disease or Age-Related Impairment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), 7893. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217893>

- Iracleous, P., Nie, J. X., Tracy, C. S., Moineddin, R., Ismail, Z., Shulman, K. I., & Upshur, R. E. G. (2009). Primary care physicians' attitudes towards cognitive screening: findings from a national postal survey. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(1), n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/gps.2293>
- Ishaque, S., Khan, N., & Krishnan, S. (2021). Trends in Heart-Rate Variability Signal Analysis. *Frontiers in Digital Health*, 3. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2021.639444>
- Istituto Superiore di Sanità. (2024). *Comunicato Stampa N° 07/2024 - Demenze: forti differenze regionali nell'assistenza, al Nord test diagnostici e centri aperti più a lungo*. Retrieved from <https://www.iss.it/-/comunicato-stampa-n-07/2023-demenze-forti-differenze-regionali-nell-assistenza-al-nord-test-diagnostici-e-centri-aperti-piu-a-lungo>
- Jones, K., & Harrison, Y. (2001). Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 5(6), 463–475. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0203>
- Jouvet, M., Michel, F., & Courjon, J. (1959). On a stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep. *Comptes Rendus Des Seances de La Societe de Biologie et de Ses Filiales*, 153, 1024–1028.
- Ju, Y.-E. S., Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nature Reviews Neurology*, 10(2), 115–119. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2013.269>
- Julayanont, P., & Nasreddine, Z. S. (2017). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and Clinical Review. In *Cognitive Screening Instruments* (pp. 139–195). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-44775-9\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-44775-9_7)
- Kahn-Greene, E. T., Lipizzi, E. L., Conrad, A. K., Kamimori, G. H., & Killgore, W. D. S. (2006). Sleep deprivation adversely affects interpersonal responses to frustration. *Personality and Individual Differences*, 41(8), 1433–1443. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2006.06.002>
- Kahn, M., Sheppes, G., & Sadeh, A. (2013). Sleep and emotions: Bidirectional links and underlying mechanisms. *International Journal of Psychophysiology*, 89(2), 218–228. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.05.010>
- Kales, A., Wilson, T., Kales, J., Jacobson, A., Paulson, M., Kollar, E., & Walter, R. (1967). Measurements of all-night sleep in normal elderly persons: effects of aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 15, 405–414.
- Kales, H. C., Gitlin, L. N., & Lyketsos, C. G. (2014). Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia in Clinical Settings: Recommendations from a Multidisciplinary Expert Panel. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(4), 762–769. <https://doi.org/10.1111/jgs.12730>
- Kanemaru, A., Kanemaru, K., & Kuwajima, I. (2001). The Effects of Short-Term Blood Pressure Variability and Nighttime Blood Pressure Levels on Cognitive Function. *Hypertension Research*, 24(1), 19–24. <https://doi.org/10.1291/hypres.24.19>
- Karavidas, M. K., Lehrer, P. M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Marin, H., Buyske, S., ... Hassett, A. (2007). Preliminary Results of an Open Label Study of Heart Rate Variability Biofeedback for the Treatment of Major Depression. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 32(1), 19–30. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9029-z>
- Karmiloff-Smith, A. (1992). *Beyond modularity. A developmental perspective on cognitive development*. The MIT Press.
- Karttunen, K., Karppi, P., Hiltunen, A., Vanhanen, M., Välimäki, T., Martikainen, J., ... Pirttilä, T. (2011).

Neuropsychiatric symptoms and Quality of Life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(5), 473–482.  
<https://doi.org/10.1002/gps.2550>

- Kaufers, D. I., Cummings, J. L., Christine, D., Bray, T., Castellon, S., Masterman, D., ... DeKosky, S. T. (1998). Assessing the Impact of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: The Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(2), 210–215.  
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb02542.x>
- Kaufmann, C. N., Canham, S. L., Mojtabei, R., Gum, A. M., Dautovich, N. D., Kohn, R., & Spira, A. P. (2013). Insomnia and health services utilization in middle- Aged and older adults: Results from the health and retirement study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(12 A), 1512–1517. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt050>
- Kaufmann, T., Sütterlin, S., Schulz, S. M., & Vögele, C. (2011). ARTiiFACT: a tool for heart rate artifact processing and heart rate variability analysis. *Behavior Research Methods*, 43(4), 1161–1170.  
<https://doi.org/10.3758/s13428-011-0107-7>
- Keightley, M. L., Winocur, G., Burianova, H., Hongwanishkul, D., & Grady, C. L. (2006). Age effects on social cognition: Faces tell a different story. *Psychology and Aging*, 21(3), 558–572.  
<https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.3.558>
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Felmingham, K. L., Matthews, S., & Jelinek, H. F. (2012). Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: Implications for cardiovascular risk. *PLoS ONE*, 7(2), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030777>
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. M. (2010). Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1067–1074. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>
- Kemp, J., Després, O., Sellal, F., & Dufour, A. (2012). Theory of Mind in normal ageing and neurodegenerative pathologies. *Ageing Research Reviews*, 11(2), 199–219.  
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.12.001>
- Keselman, H. J. (1975). A Monte Carlo investigation of three estimates of treatment magnitude: Epsilon squared, eta squared, and omega squared. *Canadian Psychological Review / Psychologie Canadienne*, 16(1), 44–48. <https://doi.org/10.1037/h0081789>
- Kholghi, M., Szollosi, I., Hollamby, M., Bradford, D., & Zhang, Q. (2022). A validation study of a ballistocardiograph sleep tracker against polysomnography. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 18(4), 1203–1210. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9754>
- Khosravi, P., Rezvani, A., & Wiewiora, A. (2016). The impact of technology on older adults' social isolation. *Computers in Human Behavior*, 63, 594–603. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2016.05.092>
- Killgore, W. D. S., & McBride, S. A. (2006). Odor identification accuracy declines following 24 h of sleep deprivation. *Journal of Sleep Research*, 15(2), 111–116. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00502.x>
- Kim, D. H., Lipsitz, L. A., Ferrucci, L., Varadhan, R., Guralnik, J. M., Carlson, M. C., ... Chaves, P. H. M. (2006). Association Between Reduced Heart Rate Variability and Cognitive Impairment in Older Disabled Women in the Community: Women's Health and Aging Study I. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(11), 1751–1757. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00940.x>
- Kim, J.-H., Han, J.-Y., Park, G.-C., & Lee, J.-S. (2020). Cognitive Improvement Effects of Electroacupuncture Combined with Computer-Based Cognitive Rehabilitation in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Brain Sciences*, 10(12), 984. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120984>

- Kim, K., Lee, S., & Kim, J. H. (2016). Diminished autonomic neurocardiac function in patients with generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 3111–3118. <https://doi.org/10.2147/NDT.S121533>
- Kim, S., Park, E., Cha, H., Jung, J.-C., Jung, T.-D., & Chang, Y. (2020). Effects of Cognitive Training in Mild Cognitive Impairment measured by Resting State Functional Imaging. *Behavioral Sciences*, *10*(11), 175. <https://doi.org/10.3390/bs10110175>
- Kimhy, D., Crowley, O. V., McKinley, P. S., Burg, M. M., Lachman, M. E., Tun, P. A., ... Sloan, R. P. (2013). The association of cardiac vagal control and executive functioning - Findings from the MIDUS study. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(5), 628–635. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.018>
- Kitwood, T. (1997). *Dementia reconsidered: The person comes first*. Buckingham, UK: Open University Press.
- Kleiman, E. (2021). *EMAtools: Data Management Tools for Real-Time Monitoring/Ecological Momentary Assessment Data*. Retrieved from <https://cran.r-project.org/web/packages/EMAtools/index.html>
- Klerman, E. B., & Dijk, D.-J. (2008). Age-Related Reduction in the Maximal Capacity for Sleep—Implications for Insomnia. *Current Biology*, *18*(15), 1118–1123. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.06.047>
- Knight, J., & Nigam, Y. (2017). Anatomy and physiology of ageing 1: the cardiovascular system. *Nursing Times*, *113*, 22–24.
- Kobayashi, H., Ohnishi, T., Nakagawa, R., & Yoshizawa, K. (2016). The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *31*(8), 892–904. <https://doi.org/10.1002/gps.4405>
- Kogan, A., Oveis, C., Carr, E., Gruber, J., Mauss, I., Shallcross, A., ... Keltner, D. (2014). Vagal activity is quadratically related to prosocial traits, prosocial emotions, and observer perceptions of prosociality. *Journal of Personality and Social Psychology*, *107*(6), 1051.
- Kong, Q., Currie, N., Du, K., & Ruffman, T. (2022). General cognitive decline does not account for older adults' worse emotion recognition and theory of mind. *Scientific Reports*, *12*(1), 6808. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10716-9>
- Kononova, A., Li, L., Kamp, K., Bowen, M., Rikard, R., Cotten, S., & Peng, W. (2019). The Use of Wearable Activity Trackers Among Older Adults: Focus Group Study of Tracker Perceptions, Motivators, and Barriers in the Maintenance Stage of Behavior Change. *JMIR MHealth and UHealth*, *7*(4), e9832. <https://doi.org/10.2196/mhealth.9832>
- Kørner, A., Lauritzen, L., Abelskov, K., Gulmann, N., Marie Brodersen, A., Wedervang-Jensen, T., & Marie Kjeldgaard, K. (2006). The Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia. A validity study. *Nordic Journal of Psychiatry*, *60*(5), 360–364. <https://doi.org/10.1080/08039480600937066>
- Kronholm, E., Sallinen, M., Suutama, T., Sulkava, R., Era, P., & Partonen, T. (2009). Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *Journal of Sleep Research*, *18*(4), 436–446. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00765.x>
- Kukla, C., Sander, D., Schwarze, J., Wittich, I., & Klingelhöfer, J. (1998). Changes of Circadian Blood Pressure Patterns Are Associated With the Occurrence of Lacunar Infarction. *Archives of Neurology*, *55*(5), 683. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.5.683>
- Kurita, A., Takase, B., Okada, K., Horiguchi, Y., Abe, S., Kusama, Y., & Atarasi, H. (2006). Effects of Music Therapy on Heart Rate Variability in Elderly Patients with Cerebral Vascular Disease and Dementia. *Journal of Arrhythmia*, *22*(3), 161–166. [https://doi.org/10.1016/S1880-4276\(06\)80014-1](https://doi.org/10.1016/S1880-4276(06)80014-1)

- Laborde, S., Mosley, E., & Thayer, J. F. (2017). Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in Psychology, 08*, 1–18. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>
- Lai, F. H., Yan, E. W., Yu, K. K., Tsui, W.-S., Chan, D. T., & Yee, B. K. (2020). The Protective Impact of Telemedicine on Persons With Dementia and Their Caregivers During the COVID-19 Pandemic. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 28*(11), 1175–1184. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.019>
- Laird, E. A., Ryan, A., McCauley, C., Bond, R. B., Mulvenna, M. D., Curran, K. J., ... Gibson, A. (2018). Using Mobile Technology to Provide Personalized Reminiscence for People Living With Dementia and Their Carers: Appraisal of Outcomes From a Quasi-Experimental Study. *JMIR Mental Health, 5*(3), e57. <https://doi.org/10.2196/mental.9684>
- Lakusic, N., Fuckar, K., Mahovic, D., Cerovec, D., Majsec, M., & Stancin, N. (2007). Characteristics of heart rate variability in war veterans with post-traumatic stress disorder after myocardial infarction. *Military Medicine, 172*(11), 1190–1193. <https://doi.org/10.7205/MILMED.172.11.1190>
- Lanctôt, K. L., Herrmann, N., Yau, K. K., Khan, L. R., Liu, B. A., LouLou, M. M., & Einarson, T. R. (2003). Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Cmaj, 169*(6), 557–564.
- Landolt, H.-P., Dijk, D.-J., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Research, 738*(2), 205–212. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)00770-6](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)00770-6)
- Lane, R., McRae, K., Reiman, E., Chen, K., Ahern, G. L., & Thayer, J. F. (2009). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *NeuroImage, 44*(1), 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.056>
- Lara, E., Caballero, F. F., Rico-Urbe, L. A., Olaya, B., Haro, J. M., Ayuso-Mateos, J. L., & Miret, M. (2019). Are loneliness and social isolation associated with cognitive decline? *International Journal of Geriatric Psychiatry, 34*(11), 1613–1622. <https://doi.org/10.1002/gps.5174>
- Lauriks, S., Reinersmann, A., Van der Roest, H. G., Meiland, F. J. M., Davies, R. J., Moelaert, F., ... Dröes, R. M. (2007). Review of ICT-based services for identified unmet needs in people with dementia. *Ageing Research Reviews, 6*(3), 223–246. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.07.002>
- Lazar, A., Demiris, G., & Thompson, H. J. (2016). Evaluation of a multifunctional technology system in a memory care unit: Opportunities for innovation in dementia care. *Informatics for Health and Social Care, 41*(4), 373–386. <https://doi.org/10.3109/17538157.2015.1064428>
- Lee, G. Y., Yip, C. C. K., Yu, E. C. S., & Manheim, D. (2013). Evaluation of a computer-assisted errorless learning-based memory training program for patients with early Alzheimer's disease in Hong Kong: a pilot study. *Clinical Interventions in Aging, 8*, 623. <https://doi.org/10.2147/CIA.S45726>
- Lee, J. S., Kim, B., Hong, Y., & Joo, Y. H. (2012). Heart rate variability in the subsyndromal depressive phase of bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 66*(4), 361–366. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2012.02335.x>
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology, 125*(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology, 128*(1), 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>

- Lehrer, P. M., & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Frontiers in Psychology, 5*, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756>
- Leistedt, S. J. J., Linkowski, P., Lanquart, J. P., Mietus, J. E., Davis, R. B., Goldberger, A. L., & Costa, M. D. (2011). Decreased neuroautonomic complexity in men during an acute major depressive episode: Analysis of heart rate dynamics. *Translational Psychiatry, 1*(June), 1–7. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.23>
- Li, X., Wang, K., Wang, F., Tao, Q., Xie, Y., & Cheng, Q. (2013). Aging of theory of mind: The influence of educational level and cognitive processing. *International Journal of Psychology, 48*(4), 715–727. <https://doi.org/10.1080/00207594.2012.673724>
- Lieberman, H. R., Niro, P., Tharion, W. J., Nindl, B. C., Castellani, J. W., & Montain, S. J. (2006). Cognition during sustained operations: Comparison of a laboratory simulation to field studies. *Aviation Space and Environmental Medicine, 77*(9), 929–935.
- Lim, J., & Dinges, D. F. (2008). Sleep Deprivation and Vigilant Attention. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1129*(1), 305–322. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.002>
- Lin, F., Heffner, K. L., Ren, P., & Tadin, D. (2017). A Role of the Parasympathetic Nervous System in Cognitive Training. *Current Alzheimer Research, 14*(7), 784–789. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170203095128>
- Lin, F. V., Tao, Y., Chen, Q., Anthony, M., Zhang, Z., Tadin, D., & Heffner, K. L. (2020). Processing speed and attention training modifies autonomic flexibility: A mechanistic intervention study. *NeuroImage, 213*, 116730. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116730>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet, 396*(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Livingston, G., Kelly, L., Lewis-Holmes, E., Baio, G., Morris, S., Patel, N., ... Cooper, C. (2014). Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry, 205*(6), 436–442. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.141119>
- Lloyd, A., Brett, D., & Wesnes, K. (2010). Coherence training in children with attention-deficit hyperactivity disorder: cognitive functions and behavioral changes. *Alternative Therapies in Health and Medicine, 16*(4), 34–42.
- Lobbia, A., Carbone, E., Faggian, S., Gardini, S., Piras, F., Spector, A., & Borella, E. (2019). The Efficacy of Cognitive Stimulation Therapy (CST) for People With Mild-to-Moderate Dementia. *European Psychologist, 24*(3), 257–277. <https://doi.org/10.1027/1016-9040/a000342>
- Lobo, A., López-Antón, R., De-La-Cámara, C., Quintanilla, M. Á., Campayo, A., & Saz, P. (2008). Non-cognitive psychopathological symptoms associated with incident mild cognitive impairment and dementia, alzheimer's type. *Neurotoxicity Research, 14*(2–3), 263–272. <https://doi.org/10.1007/BF03033815>
- Loerbroks, A., Debling, D., Amelang, M., & Stürmer, T. (2009). Nocturnal sleep duration and cognitive impairment in a population-based study of older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 25*(1). <https://doi.org/10.1002/gps.2305>
- 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*, 21–32.
- Lombardi, F., Malliani, A., Pagani, M., & Cerutti, S. (1996). Heart Rate Variability and Its Sympatho-Vagal Modulation. *Cardiovascular Research, 32*, 208–216.

- Lorenz, K., Freddolino, P. P., Comas-Herrera, A., Knapp, M., & Damant, J. (2017). Technology-based tools and services for people with dementia and carers: Mapping technology onto the dementia care pathway. *Dementia*, 1–17. <https://doi.org/10.1177/1471301217691617>
- Lövdén, M., Brehmer, Y., Li, S. C., & Lindenberger, U. (2012). Training-induced compensation versus magnification of individual differences in memory performance. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6(MAY 2012), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00141>
- Lucena, A. T. De, Bhalla, R. K., Belfort Almeida Dos Santos, T. T., & Dourado, M. C. N. (2020). The relationship between theory of mind and cognition in Alzheimer’s disease: A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 42(3), 223–239. <https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1710112>
- Lykkeslet, E., Gjengedal, E., Skrandal, T., & Storjord, M. B. (2014). Sensory stimulation-A way of creating mutual relations in dementia care. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-Being*, 9(1), 23888. <https://doi.org/10.3402/qhw.v9.23888>
- MacDonald, P. M., Kirkpatrick, S. W., & Sullivan, L. A. (1996). Production of Facial Expressions of Emotion in Preschool Children. *Perceptual and Motor Skills*, 82(1), 76–78. <https://doi.org/10.2466/pms.1996.82.1.76>
- MacPherson, S. E., Phillips, L. H., & Della Sala, S. (2002). Age, executive function and social decision making: A dorsolateral prefrontal theory of cognitive aging. *Psychology and Aging*, 17(4), 598–609. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.4.598>
- Maddaluno, O., Aiello, E. N., Roncoroni, C., Prunas, A., & Bolognini, N. (2022). The Reading the Mind in the Eyes Test, Iowa Gambling Task and Interpersonal Reactivity Index: Normative Data in an Italian Population Sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 37(5), 929–938. <https://doi.org/10.1093/arclin/acab100>
- Mager, D. E., Wan, R., Brown, M., Cheng, A., Wareski, P., Abernethy, D. R., & Mattson, M. P. (2006). Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *The FASEB Journal*, 20(6), 631–637. <https://doi.org/10.1096/fj.05-5263com>
- Magni, E., Binetti, G., Bianchetti, A., Rozzini, R., & Trabucchi, M. (1996). Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *European Journal of Neurology*, 3(3), 198–202. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1996.tb00423.x>
- Mahinrad, S., Jukema, J. W., Van Heemst, D., MacFarlane, P. W., Clark, E. N., De Craen, A. J. M., & Sabayan, B. (2016). 10-Second heart rate variability and cognitive function in old age. *Neurology*, 86(12), 1120–1127. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002499>
- Mahy, C. E. V., Vetter, N., Kühn-Popp, N., Löcher, C., Krauschuk, S., & Kliegel, M. (2014). The influence of inhibitory processes on affective theory of mind in young and old adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 21(2), 129–145. <https://doi.org/10.1080/13825585.2013.789096>
- Malik, M., & Camm, A. J. (1995). *Heart Rate Variability*. New York: Futura.
- Mancioppi, G., Fiorini, L., Timpano Sportiello, M., & Cavallo, F. (2019). Novel Technological Solutions for Assessment, Treatment, and Assistance in Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Neuroinformatics*, 13, 1–23. <https://doi.org/10.3389/fninf.2019.00058>
- Manenti, R., Gobbi, E., Baglio, F., Macis, A., Ferrari, C., Pagnoni, I., ... Cotelli, M. (2020). Effectiveness of an Innovative Cognitive Treatment and Telerehabilitation on Subjects With Mild Cognitive Impairment: A Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.585988>
- Manippa, V., Palmisano, A., Nitsche, M. A., Filardi, M., Vilella, D., Logroscino, G., & Rivolta, D. (2024).

Cognitive and Neuropathophysiological Outcomes of Gamma-tACS in Dementia: A Systematic Review. *Neuropsychology Review*, 34(1), 338–361. <https://doi.org/10.1007/s11065-023-09589-0>

- Mann, S. L., Selby, E. A., Bates, M. E., & Contrada, R. J. (2015). Integrating affective and cognitive correlates of heart rate variability: A structural equation modeling approach. *International Journal of Psychophysiology*, 98(1), 76–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.07.003>
- Marino, M., Li, Y., Rueschman, M. N., Winkelman, J. W., Ellenbogen, J. M., Solet, J. M., ... Buxton, O. M. (2013). Measuring Sleep: Accuracy, Sensitivity, and Specificity of Wrist Actigraphy Compared to Polysomnography. *Sleep*, 36(11), 1747–1755. <https://doi.org/10.5665/sleep.3142>
- Marion, M.-H., Qurashi, M., Marshall, G., & Foster, O. (2008). Is REM sleep Behaviour Disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *Journal of Neurology*, 255(2), 192–196. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0629-9>
- Marshall, M. J., & Hutchinson, S. A. (2001). A critique of research on the use of activities with persons with Alzheimer's disease: a systematic literature review. *Journal of Advanced Nursing*, 35(4), 488–496. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2001.01887.x>
- Marshall, W. (1997). State of the Art in Dementia Care, Centre for Policy on Ageing. *London*, 43(4), 556–567.
- Martin, J. L., & Ancoli-Israel, S. (2008). Sleep Disturbances in Long-Term Care. *Clinics in Geriatric Medicine*, 24(1), 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.08.001>
- Maselli, M., Fiorini, L., Cecchi, F., Castro, E., Esposito, R., Cavallo, F., ... Laschi, C. (2019). Can physical and cognitive training based on episodic memory be combined in a new protocol for daily training? *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(11), 1615–1623. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1107-6>
- Maslow, A. H. (1962). *Toward a Psychology of Being*. New York: Van Nostrand.
- Masoumzadeh, S., & Moussavi, Z. (2020). Does Practicing with a Virtual Reality Driving Simulator Improve Spatial Cognition in Older Adults? A Pilot Study. *Neuroscience Insights*, 15, 1–9. <https://doi.org/10.1177/2633105520967930>
- Mather, M., & Thayer, J. F. (2018). How heart rate variability affects emotion regulation brain networks. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 19, 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.017>
- Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55(11), 1613–1620. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000434309.85312.19>
- Maxwell, S. E., Camp, C. J., & Arvey, R. D. (1981). Measures of strength of association: A comparative examination. *Journal of Applied Psychology*, 66(5), 525–534. <https://doi.org/10.1037/0021-9010.66.5.525>
- Maylor, E. A., Moulson, J. M., Muncer, A.-M., & Taylor, L. A. (2002). Does performance on theory of mind tasks decline in old age? *British Journal of Psychology*, 93(4), 465–485. <https://doi.org/10.1348/000712602761381358>
- McCarron, H. R., Zmora, R., & Gaugler, J. E. (2019). A web-based mobile app with a smartwatch to support social engagement in persons with memory loss: Pilot randomized controlled trial. *JMIR Aging*, 2(1), 1–15. <https://doi.org/10.2196/13378>
- McCarthy, C., Pradhan, N., Redpath, C., & Adler, A. (2016). Validation of the Empatica E4 wristband. *2016 IEEE EMBS International Student Conference (ISC)*, 1–4. <https://doi.org/10.1109/EMBSISC.2016.7508621>
- McCarthy, M. E., & Waters, W. F. (1997). Decreased Attentional Responsivity During Sleep Deprivation:

Orienting Response Latency, Amplitude, and Habituation. *Sleep*, 20(2), 115–123.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/20.2.115>

- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, 102(3), 419–457.  
<https://doi.org/10.1037/0033-295X.102.3.419>
- McCormick, L., Nielsen, T., Nicolas, A., Ptito, M., & Montplaisir, J. (1997). Topographical Distribution of Spindles and K-complexes in Normal Subjects. *Sleep*, 20(11), 939–941.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/20.11.939>
- McCraty, R., & Shaffer, F. (2015). Heart rate variability: New perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Global Advances In Health and Medicine*, 4(1), 46–61. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2014.073>
- McCraty, R., & Zayas, M. A. (2014). Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01090>
- McCurry, S. M., Pike, K. C., Vitiello, M. V., Logsdon, R. G., Larson, E. B., & Teri, L. (2011). Increasing Walking and Bright Light Exposure to Improve Sleep in Community-Dwelling Persons with Alzheimer's Disease: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(8), 1393–1402. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03519.x>
- McDermott, O., Charlesworth, G., Hogervorst, E., Stoner, C., Moniz-Cook, E., Spector, A., ... Orrell, M. (2019). Psychosocial interventions for people with dementia: a synthesis of systematic reviews. *Aging & Mental Health*, 23(4), 393–403. <https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1423031>
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 1–28.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157>
- Melis, C., & van Boxtel, A. (2001). Differences in autonomic physiological responses between good and poor inductive reasoners. *Biological Psychology*, 58(2), 121–146. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(01\)00112-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(01)00112-0)
- Menardi, A., Rossi, S., Koch, G., Hampel, H., Vergallo, A., Nitsche, M. A., ... Santarnecchi, E. (2022). Toward noninvasive brain stimulation 2.0 in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 75(June 2021), 101555. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101555>
- Menghini, L., Gianfranchi, E., Cellini, N., Patron, E., Tagliabue, M., & Sarlo, M. (2019). Stressing the accuracy: Wrist-worn wearable sensor validation over different conditions. *Psychophysiology*, 56(11), 1–15.  
<https://doi.org/10.1111/psyp.13441>
- Miguel Cruz, A., Daum, C., Comeau, A., Salamanca, J. D. G., McLennan, L., Neubauer, N., & Liu, L. (2020). Acceptance, adoption, and usability of information and communication technologies for people living with dementia and their care partners: a systematic review. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, 1–15. <https://doi.org/10.1080/17483107.2020.1864671>
- Milne, A., Culverwell, A., Guss, R., Tuppen, J., & Whelton, R. (2008). Screening for dementia in primary care: a review of the use, efficacy and quality of measures. *International Psychogeriatrics*, 20(05), 911–926.  
<https://doi.org/10.1017/S1041610208007394>
- Ministero della salute. (2021). *Decreto 23 dicembre 2021 - Individuazione dei criteri e delle modalita' di riparto del Fondo per l'Alzheimer e le demenze. (22A01996)*. Retrieved from <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/03/30/22A01996/sg>
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2006). The Addenbrooke's Cognitive

Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1078–1085. <https://doi.org/10.1002/gps.1610>

- Mishra, V., Pope, G., Lord, S., Lewia, S., Lowens, B., Caine, K., ... Kotz, D. (2020). Continuous Detection of Physiological Stress with Commodity Hardware. *ACM Transactions on Computing for Healthcare*, 1(2), 1–30. <https://doi.org/10.1145/3361562>
- Mitolo, M., Tonon, C., La Morgia, C., Testa, C., Carelli, V., & Lodi, R. (2018). Effects of Light Treatment on Sleep, Cognition, Mood, and Behavior in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 46(5–6), 371–384. <https://doi.org/10.1159/000494921>
- Mondini, S., Mapelli, D., Vestri, A., Arcara, G., & Bisiacchi, P. S. (2011). *Esame Neuropsicologico Breve 2*. Raffaello Cortina Editore.
- Moniz-Cook, E., Vernooij-Dassen, M., Woods, B., Orrell, M., & Interdem Network. (2011). Psychosocial interventions in dementia care research: The INTERDEM manifesto. *Aging & Mental Health*, 15(3), 283–290. <https://doi.org/10.1080/13607863.2010.543665>
- Moon, S., & Park, K. (2020). The effect of digital reminiscence therapy on people with dementia: a pilot randomized controlled trial. *BMC Geriatrics*, 20(1), 166. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01563-2>
- Moore, K., O'Shea, E., Kenny, L., Barton, J., Tedesco, S., Sica, M., ... Timmons, S. (2021). Older Adults' Experiences With Using Wearable Devices: Qualitative Systematic Review and Meta-synthesis. *JMIR MHealth and UHealth*, 9(6), e23832. <https://doi.org/10.2196/23832>
- Moran, J. M. (2013). Lifespan development: The effects of typical aging on theory of mind. *Behavioural Brain Research*, 237(1), 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.020>
- Moran, M., Lynch, C. A., Walsh, C., Coen, R., Coakley, D., & Lawlor, B. A. (2005). Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Medicine*, 6(4), 347–352. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.12.005>
- Mordkoff, J. T. (2019). A Simple Method for Removing Bias From a Popular Measure of Standardized Effect Size: Adjusted Partial Eta Squared. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*, 2(3), 228–232. <https://doi.org/10.1177/2515245919855053>
- Morgan-Brown, M., Ormerod, M., Newton, R., & Manley, D. (2011). An Exploration of Occupation in Nursing Home Residents with Dementia. *British Journal of Occupational Therapy*, 74(5), 217–225. <https://doi.org/10.4276/030802211X13046730116452>
- Morris, S. B. (2008). Estimating Effect Sizes From Pretest-Posttest-Control Group Designs. *Organizational Research Methods*, 11(2), 364–386. <https://doi.org/10.1177/1094428106291059>
- Moyle, W., Venturto, L., Griffiths, S., Grimbeek, P., McAllister, M., Oxlade, D., & Murfielda, J. (2011). Factors influencing quality of life for people with dementia: A qualitative perspective. *Aging and Mental Health*, 15(8), 970–977. <https://doi.org/10.1080/13607863.2011.583620>
- Naismith, S. L., Glozier, N., Burke, D., Carter, P. E., Scott, E., & Hickie, I. B. (2009). Early intervention for cognitive decline: is there a role for multiple medical or behavioural interventions? *Early Intervention in Psychiatry*, 3(1), 19–27. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7893.2008.00102.x>
- Naismith, S. L., Hickie, I. B., & Lewis, S. J. G. (2010). The Role of Mild Depression in Sleep Disturbance and Quality of Life in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(4), 384–389. <https://doi.org/10.1176/jnp.2010.22.4.384>
- Naismith, S. L., Norrie, L., Lewis, S. J., Rogers, N. L., Scott, E. M., & Hickie, I. B. (2009). Does sleep disturbance mediate neuropsychological functioning in older people with depression? *Journal of Affective Disorders*, 116(1–2), 139–143. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.017>

- Naismith, S. L., Rogers, N. L., Lewis, S. J. G., Terpening, Z., Ip, T., Diamond, K., ... Hickie, I. B. (2011). Sleep disturbance relates to neuropsychological functioning in late-life depression. *Journal of Affective Disorders*, *132*(1–2), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.02.027>
- Nakanishi, M., Endo, K., Hirooka, K., Granvik, E., Minthon, L., Nägga, K., & Nishida, A. (2018). Psychosocial behaviour management programme for home-dwelling people with dementia: A cluster-randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(3), 495–503. <https://doi.org/10.1002/gps.4784>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695–699.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2018). *Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers*. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/chapter/Recommendations#interventions-to-promote-cognition-independence-and-wellbeing>
- Neal, I., du Toit, S. H. J., & Lovarini, M. (2020). The use of technology to promote meaningful engagement for adults with dementia in residential aged care: a scoping review. *International Psychogeriatrics*, *32*(8), 913–935. <https://doi.org/10.1017/S1041610219001388>
- Neikrug, A. B., & Ancoli-Israel, S. (2010). Sleep disorders in the older adult - A mini-review. *Gerontology*, *56*(2), 181–189. <https://doi.org/10.1159/000236900>
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., ... Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet*, *385*(9984), 2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)
- Nicolini, P., Mari, D., Abbate, C., Inglese, S., Bertagnoli, L., Tomasini, E., ... Lombardi, F. (2020). Autonomic function in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment: spectral heart rate variability analysis provides evidence for a brain–heart axis. *Scientific Reports*, *10*(1), 11661. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68131-x>
- Nofzinger, E. A. (2005). Functional Neuroimaging of Sleep. *Seminars in Neurology*, *25*(01), 9–18. <https://doi.org/10.1055/s-2005-867070>
- O'Brien, M., Miner Weaver, J., Nelson, J. A., Calkins, S. D., Leerkes, E. M., & Marcovitch, S. (2011). Longitudinal associations between children's understanding of emotions and theory of mind. *Cognition & Emotion*, *25*(6), 1074–1086. <https://doi.org/10.1080/02699931.2010.518417>
- O'Caomh, R., Mannion, H., Sezgin, D., O'Donovan, M. R., Liew, A., & Molloy, D. W. (2019). Non-pharmacological treatments for sleep disturbance in mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, *127*, 82–94. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.06.007>
- O'Neil, M. E., Freeman, M., Christensen, V., Telerant, R., Addleman, A., & Kansagara, D. (2011). A Systematic Evidence Review of Non-pharmacological Interventions for Behavioral Symptoms of Dementia. In *Health Services Research & Development Service*. Washington: Department of Veterans Affairs.
- Obrist, P. (2012). *Cardiovascular Psychophysiology: A Perspective*. New York: Springer Science & Business Media.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255–1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>

- Ohayon, M. M., & Vecchierini, M.-F. (2002). Daytime Sleepiness and Cognitive Impairment in the Elderly Population. *Archives of Internal Medicine*, *162*(2), 201–208. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.2.201>
- Ohayon, M. M., & Vecchierini, M. F. (2005). Normative Sleep Data, Cognitive Function and Daily Living Activities in Older Adults in the Community. *Sleep*, *28*(8), 981–989. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.8.981>
- Okada, K. (2013). Is Omega Squared Less Biased? a Comparison of Three Major Effect Size Indices in One-Way Anova. *Behaviormetrika*, *40*(2), 129–147. <https://doi.org/10.2333/bhmk.40.129>
- Optale, G., Urgesi, C., Busato, V., Marin, S., Piron, L., Priftis, K., ... Bordin, A. (2010). Controlling Memory Impairment in Elderly Adults Using Virtual Reality Memory Training: A Randomized Controlled Pilot Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *24*(4), 348–357. <https://doi.org/10.1177/1545968309353328>
- Orgeta, V., Leung, P., Yates, L., Kang, S., Hoare, Z., Henderson, C., ... Orrell, M. (2015). Individual cognitive stimulation therapy for dementia: a clinical effectiveness and cost-effectiveness pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Health Technology Assessment*, *19*(64), 1–108. <https://doi.org/10.3310/hta19640>
- Orrell, M., Yates, L., Leung, P., Kang, S., Hoare, Z., Whitaker, C., ... Orgeta, V. (2017). The impact of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) on cognition, quality of life, caregiver health, and family relationships in dementia: A randomised controlled trial. *PLOS Medicine*, *14*(3), e1002269. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002269>
- Orosio, R. S., Pirraglia, E., Agüera-Ortiz, L. F., During, E. H., Sacks, H., Ayappa, I., ... De Leon, M. J. (2011). Greater risk of Alzheimer's disease in older adults with insomnia. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(3), 559–562. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03288.x>
- Ottaviani, C., Zingaretti, P., Petta, A. M., Antonucci, G., Thayer, J. F., & Spitoni, G. F. (2019). Resting Heart Rate Variability Predicts Inhibitory Control Above and Beyond Impulsivity. *Journal of Psychophysiology*, *33*(3), 198–206. <https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000222>
- Padala, K. P., Padala, P. R., Lensing, S. Y., Dennis, R. A., Bopp, M. M., Roberson, P. K., & Sullivan, D. H. (2017). Home-Based Exercise Program Improves Balance and Fear of Falling in Community-Dwelling Older Adults with Mild Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *59*(2), 565–574. <https://doi.org/10.3233/JAD-170120>
- Paddick, S. M., Mkenda, S., Mbowe, G., Kisoli, A., Gray, W. K., Dotchin, C. L., ... Walker, R. W. (2017). Cognitive stimulation therapy as a sustainable intervention for dementia in sub-Saharan Africa: Feasibility and clinical efficacy using a stepped-wedge design. *International Psychogeriatrics*, *29*(6), 979–989. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000163>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal of Surgery*, *88*, 105906. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2021.105906>
- Palmer, C. A., & Alfano, C. A. (2017). Sleep and emotion regulation: An organizing, integrative review. *Sleep Medicine Reviews*, *31*, 6–16. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.12.006>
- Pardini, M., & Nichelli, P. F. (2009). Age-Related Decline in Mentalizing Skills Across Adult Life Span. *Experimental Aging Research*, *35*(1), 98–106. <https://doi.org/10.1080/03610730802545259>
- Park, G., Van Bavel, J. J., Vasey, M. W., & Thayer, J. F. (2012). Cardiac vagal tone predicts inhibited attention to fearful faces. *Emotion*, *12*(6), 1292–1302. <https://doi.org/10.1037/a0028528>
- Park, G., Vasey, M. W., Van Bavel, J. J., & Thayer, J. F. (2013). Cardiac vagal tone is correlated with selective

attention to neutral distractors under load. *Psychophysiology*, 50(4), 398–406.  
<https://doi.org/10.1111/psyp.12029>

- Park, J.-H., & Park, J.-H. (2018). Does cognition-specific computer training have better clinical outcomes than non-specific computer training? A single-blind, randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 32(2), 213–222. <https://doi.org/10.1177/0269215517719951>
- Parlamento Italiano. (2023). *LEGGE 30 dicembre 2023, n. 213 - Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2024 e bilancio pluriennale per il triennio 2024-2026. (23G00223) - Comma 247*. Retrieved from <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/12/30/23G00223/sg>
- Paterniti, S., Verdier-Taillefer, M.-H., Dufouil, C., & Alépovitch, A. (2002). Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people. *British Journal of Psychiatry*, 181(5), 406–410.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.181.5.406>
- Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2012). The vagus nerve and the inflammatory reflex - Linking immunity and metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(12), 743–754.  
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.189>
- Peigneux, P., Urbain, C., & Schmitz, R. (2012). Sleep and the Brain. In C. M. Morin & C. A. Espie (Eds.), *The Oxford Handbook of Sleep and Sleep Disorders*.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195376203.013.0002>
- Perner, J., & Wimmer, H. (1985). “John thinks that Mary thinks that...” attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39(3), 437–471.  
[https://doi.org/10.1016/0022-0965\(85\)90051-7](https://doi.org/10.1016/0022-0965(85)90051-7)
- Petersen, J. D., Larsen, E. L., la Cour, K., von Bülow, C., Skouboe, M., Christensen, J. R., & Waldorff, F. B. (2020). Motion-based technology for people with dementia training at home: Three-phase pilot study assessing feasibility and efficacy. *JMIR Mental Health*, 7(8), 1–16. <https://doi.org/10.2196/19495>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment - Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), 198–202. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.015>
- Phillips, L. H., Bull, R., Allen, R., Inch, P., Burr, K., & Ogg, W. (2011). Lifespan aging and belief reasoning: Influences of executive function and social cue decoding. *Cognition*, 120(2), 236–247.  
<https://doi.org/10.1016/j.cognition.2011.05.003>
- Phillips, L. H., MacLean, R. D. J., & Allen, R. (2002). Age and the Understanding of Emotions: Neuropsychological and Sociocognitive Perspectives. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(6), P526–P530.  
<https://doi.org/10.1093/geronb/57.6.P526>
- Pigliatile, M., Ricci, M., Ercolani, S., Radicchi, R., Mangialasche, F., Monastero, R., ... Mecocci, P. (2012). Studio di validazione dell'ACE-R in lingua italiana nella popolazione degli young-old e degli old-old. *Giornale Di Gerontologia*, 60(3), 134–141.
- Pilotto, A., D'Onofrio, G., Benelli, E., Zanesco, A., Cabello, A., Margelí, M. C., ... Kiliyas, D. (2011). Information and Communication Technology Systems to Improve Quality of Life and Safety of Alzheimer's Disease Patients: A Multicenter International Survey. *Journal of Alzheimer's Disease*, 23(1), 131–141.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101164>

- Pini, L., Manenti, R., Cotelli, M., Pizzini, F. B., Frisoni, G. B., & Pievani, M. (2018). Non-Invasive Brain Stimulation in Dementia: A Complex Network Story. *Neuro-Degenerative Diseases*, 18(5–6), 281–301. <https://doi.org/10.1159/000495945>
- Pinto-Bruno, Á. C., García-Casal, J. A., Cspike, E., Jenaro-Río, C., & Franco-Martín, M. (2017). ICT-based applications to improve social health and social participation in older adults with dementia. A systematic literature review. *Aging & Mental Health*, 21(1), 58–65. <https://doi.org/10.1080/13607863.2016.1262818>
- Pinto, T. C. C., Machado, L., Bulgacov, T. M., Rodrigues-Júnior, A. L., Costa, M. L. G., Ximenes, R. C. C., & Sougey, E. B. (2019). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *International Psychogeriatrics*, 31(04), 491–504. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>
- Pirani, A., Tulipani, C., & Neri, M. (2006). *Italian translation of MoCA test and of its instructions*. Retrieved from [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)
- Poletti, M., Enrici, I., & Adenzato, M. (2012). Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2147–2164. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.004>
- Pollak, C. P., & Perlick, D. (1991). Sleep Problems and Institutionalization of the Elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 4(4), 204–210. <https://doi.org/10.1177/089198879100400405>
- Pons, F., Harris, P. L., & de Rosnay, M. (2004). Emotion comprehension between 3 and 11 years: Developmental periods and hierarchical organization. *European Journal of Developmental Psychology*, 1(2), 127–152. <https://doi.org/10.1080/17405620344000022>
- Porges, S. (1995). Cardiac Vagal Tone: A Physiological Index of Stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 19(2), 225–233. [https://doi.org/10.1007/978-981-16-4546-4\\_19](https://doi.org/10.1007/978-981-16-4546-4_19)
- Potter, R., Ellard, D., Rees, K., & Thorogood, M. (2011). A systematic review of the effects of physical activity on physical functioning, quality of life and depression in older people with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(10), 1000–1011. <https://doi.org/10.1002/gps.2641>
- Power, G. (2014). *Dementia beyond disease: Enhancing well-being*. Health Professions Press, Incorporated.
- Prasko, J., Latalova, K., Diveky, T., Grambal, A., Kamaradova, D., Velartova, H., ... Silhan, P. (2011). Panic disorder, autonomic nervous system and dissociation - Changes during therapy. *Neuroendocrinology Letters*, 32(5), 641–651.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515–526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Pruessner, J. C., Lord, C., Meaney, M., & Lupien, S. (2004). Effects of Self-Esteem on Age-Related Changes in Cognition and the Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032(1), 186–194. <https://doi.org/10.1196/annals.1314.017>
- Ptomey, L. T., Vidoni, E. D., Montenegro-Montenegro, E., Thompson, M. A., Sherman, J. R., Gorczyca, A. M., ... Donnelly, J. E. (2019). The Feasibility of Remotely Delivered Exercise Session in Adults With Alzheimer's Disease and Their Caregivers. *Journal of Aging and Physical Activity*, 27(5), 670–677. <https://doi.org/10.1123/japa.2018-0298>
- Pulopulos, M. M., Vanderhasselt, M.-A., & De Raedt, R. (2018). Association between changes in heart rate variability during the anticipation of a stressful situation and the stress-induced cortisol response. *Psychoneuroendocrinology*, 94, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.004>

- Pusswald, G., Tropper, E., Kryspin-Exner, I., Moser, D., Klug, S., Auff, E., ... Lehrner, J. (2015). Health-Related Quality of Life in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment and its Relation to Activities of Daily Living. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(2), 479–486. <https://doi.org/10.3233/JAD-150284>
- R Core Team. (2020). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <https://www.r-project.org/>
- Raffin, J., Barthélémy, J.-C., Dupré, C., Pichot, V., Berger, M., Féasson, L., ... Hupin, D. (2019). Exercise Frequency Determines Heart Rate Variability Gains in Older People: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Sports Medicine*, 49(5), 719–729. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01097-7>
- Rahman, J. S., Gedeon, T., Caldwell, S., Jones, R., & Jin, Z. (2021). Towards Effective Music Therapy for Mental Health Care Using Machine Learning Tools: Human Affective Reasoning and Music Genres. *Journal of Artificial Intelligence and Soft Computing Research*, 11(1), 5–20. <https://doi.org/10.2478/jaiscr-2021-0001>
- Raimo, S., Cropano, M., Roldán-Tapia, M. D., Ammendola, L., Malangone, D., & Santangelo, G. (2022). Cognitive and Affective Theory of Mind across Adulthood. *Brain Sciences*, 12(7), 899. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070899>
- Ramos, A. R., Dong, C., Elkind, M. S. V., Boden-Albala, B., Sacco, R. L., Rundek, T., & Wright, C. B. (2013). Association between sleep duration and the mini-mental score: The northern manhattan study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 9(7), 669–673. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2834>
- Ranpuria, R., Hall, M., Chan, C. T., & Unruh, M. (2008). Heart rate variability (HRV) in kidney failure: Measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(2), 444–449. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm634>
- Ranta, J., Aittokoski, T., Tenhunen, M., & Alasaukko-oja, M. (2019). EMFIT QS heart rate and respiration rate validation. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 5(2), 025016. Retrieved from <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/2057-1976/aafbc8>
- Rapaport, P., Livingston, G., Murray, J., Mulla, A., & Cooper, C. (2017). Systematic review of the effective components of psychosocial interventions delivered by care home staff to people with dementia. *BMJ Open*, 7(2), e014177. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014177>
- Redline, S., Kirchner, H. L., Quan, S. F., Gottlieb, D. J., Kapur, V., & Newman, A. (2004). The Effects of Age, Sex, Ethnicity, and Sleep-Disordered Breathing on Sleep Architecture. *Archives of Internal Medicine*, 164(4), 406. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.406>
- Regan, B., & Varanelli, L. (2013). Adjustment, depression, and anxiety in mild cognitive impairment and early dementia: a systematic review of psychological intervention studies. *International Psychogeriatrics*, 25(12), 1963–1984. <https://doi.org/10.1017/S104161021300152X>
- Rodakowski, J., Saghafi, E., Butters, M. A., & Skidmore, E. R. (2015). Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Molecular Aspects of Medicine*, 43–44(412), 38–53. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.003>
- Rongve, A., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2010). Frequency and Correlates of Caregiver-Reported Sleep Disturbances in a Sample of Persons with Early Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(3), 480–486. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02733.x>
- Rosell-Clari, V., & Valles González, B. (2016). Theory of Mind (ToM) and language: stimulating metalinguistic skills in people with dementia. *CoDAS*, 28(3), 252–260. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20162015295>
- Rouse, H. J., Small, B. J., & Faust, M. E. (2019). Assessment of Cognitive Training & Social Interaction in

- People with Mild to Moderate Dementia: A Pilot Study. *Clinical Gerontologist*, 42(4), 421–434. <https://doi.org/10.1080/07317115.2019.1590489>
- Ruffman, T., & Keenan, T. R. (1996). The belief-based emotion of surprise: The case for a lag in understanding relative to false belief. *Developmental Psychology*, 32(1), 40–49. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.32.1.40>
- Ruiz-Padial, E., Sollers, J. J., Vila, J., & Thayer, J. F. (2003). The rhythm of the heart in the blink of an eye: Emotion-modulated startle magnitude covaries with heart rate variability. *Psychophysiology*, 40(2), 306–313. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00032>
- Ryu, S.-H., Ha, J. H., Park, D.-H., Yu, J., & Livingston, G. (2011). Persistence of neuropsychiatric symptoms over six months in mild cognitive impairment in community-dwelling Korean elderly. *International Psychogeriatrics*, 23(2), 214–220. <https://doi.org/10.1017/S1041610210001766>
- Sadowsky, C. H., & Galvin, J. E. (2012). Guidelines for the management of cognitive and behavioral problems in dementia. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 25(3), 350–366. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2012.03.100183>
- Sakaki, M., Yoo, H. J., Nga, L., Lee, T.-H., Thayer, J. F., & Mather, M. (2016). Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. *NeuroImage*, 139, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.076>
- Salthouse, T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and Aging*, 34(1), 17–24. <https://doi.org/10.1037/pag0000288>
- Saltzman, J., Strauss, E., Hunter, M., & Archibald, S. (2000). Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6(7), 781–788. <https://doi.org/10.1017/S1355617700677056>
- Sandercock, G., Bromley, P., & Brodie, D. (2005). Effects of Exercise on Heart Rate Variability: Inferences from Meta-Analysis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 37(3), 433–439. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000155388.39002.9D>
- Saredakis, D., Szpak, A., Birkhead, B., Keage, H. A. D., Rizzo, A., & Loetscher, T. (2020). Factors Associated With Virtual Reality Sickness in Head-Mounted Displays: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14(March). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00096>
- Sautter, S. W., Ord, A. S., Azher, A., Chidester, A., & Aravich, P. F. (2021). Benefits of Computer Engagement in Older Adults with Dementia. *Gerontology and Geriatric Medicine*, 7, 1–11. <https://doi.org/10.1177/2333721421992996>
- Savulich, G., Piercy, T., Fox, C., Suckling, J., Rowe, J. B., O'Brien, J. T., & Sahakian, B. J. (2017). Cognitive Training Using a Novel Memory Game on an iPad in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 624–633. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx040>
- Sawyer, A. G., & Ball, A. D. (1981). Statistical Power and Effect Size in Marketing Research. *Journal of Marketing Research*, 18(3), 275–290. <https://doi.org/10.1177/002224378101800302>
- Sazanov, E., & Neuman, M. R. (2014). *Wearable Sensors: Fundamentals, Implementation and Applications*. London: Academic Press.
- Schmutte, T., Harris, S., Levin, R., Zweig, R., Katz, M., & Lipton, R. (2007). The relation between cognitive functioning and self-reported sleep complaints in nondemented older adults: Results from the Bronx Aging Study. *Behavioral Sleep Medicine*, 5(1), 39–56. [https://doi.org/10.1207/s15402010bsm0501\\_3](https://doi.org/10.1207/s15402010bsm0501_3)
- Schulz, S., Koschke, M., Bär, K. J., & Voss, A. (2010). The altered complexity of cardiovascular regulation in

depressed patients. *Physiological Measurement*, 31(3), 303–321. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/31/3/003>

- Schünemann, H. J., Brożek, J., Guyatt, G., & Oxman, A. (2013). *Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach [updated October 2013]*. The GRADE Working Group.
- Schütz, N., Saner, H., Botros, A., Pais, B., Santschi, V., Buluscek, P., ... Nef, T. (2021). Contactless Sleep Monitoring for Early Detection of Health Deteriorations in Community-Dwelling Older Adults: Exploratory Study. *JMIR MHealth and UHealth*, 9(6), e24666. <https://doi.org/10.2196/24666>
- Schwarck, S., Busse, N., Ziegler, G., Glanz, W., Becke, A., & Düzel, E. (2021). Heart Rate Variability During Physical Exercise Is Associated With Improved Cognitive Performance in Alzheimer's Dementia Patients—A Longitudinal Feasibility Study. *Frontiers in Sports and Active Living*, 3, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fspor.2021.684089>
- Seidel, K., Mahlke, J., Siswanto, S., Krüger, R., Heinsen, H., Auburger, G., ... Rüb, U. (2015). The Brainstem Pathologies of Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *Brain Pathology*, 25(2), 121–135. <https://doi.org/10.1111/bpa.12168>
- Sella, E., Miola, L., Toffalini, E., & Borella, E. (2023). The relationship between sleep quality and quality of life in aging: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychology Review*, 17(1), 169–191. <https://doi.org/10.1080/17437199.2021.1974309>
- Selye, H. (1956). *The Stress of Life*. New York: Mc Gran-Hill Book Company Inc.
- Serafin, M., & Surian, L. (2004). Il test degli Occhi: Uno strumento per valutare la teoria della mente. *Giornale Italiano Di Psicologia*, 31(4), 839–862.
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5(September), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, 5(September), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>
- Shamay-Tsoory, S. G., & Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia*, 45(13), 3054–3067. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.021>
- Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., Goldsher, D., Berger, B. D., & Aharon-Peretz, J. (2004). Impairment in Cognitive and Affective Empathy in Patients with Brain Lesions: Anatomical and Cognitive Correlates. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(8), 1113–1127. <https://doi.org/10.1080/13803390490515531>
- Shochat, T., Martin, J., Marler, M., & Ancoli-Israel, S. (2000). Illumination levels in nursing home patients: Effects on sleep and activity rhythms. *Journal of Sleep Research*, 9(4), 373–379. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00221.x>
- Siciliano, M., Raimo, S., Tufano, D., Basile, G., Grossi, D., Santangelo, F., ... Santangelo, G. (2016). The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) and its sub-scores: normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 37(3), 385–392. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2410-z>
- Siepmann, M., Aykac, V., Unterdörfer, J., Petrowski, K., & Mueck-Weymann, M. (2008). A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, 33(4), 195–201. <https://doi.org/10.1007/s10484-008-9064-z>

- Sin, N. L., Sloan, R. P., McKinley, P. S., & Almeida, D. M. (2016). Linking Daily Stress Processes and Laboratory-Based Heart Rate Variability in a National Sample of Midlife and Older Adults. *Psychosomatic Medicine*, 78(5), 573–582. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000306>
- Slessor, G., Phillips, L. H., & Bull, R. (2007). Exploring the specificity of age-related differences in theory of mind tasks. *Psychology and Aging*, 22(3), 639–643. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.3.639>
- Sloan, R. P., DeMeersman, R. E., Shapiro, P. A., Bagiella, E., Chernikhova, D., Kuhl, J. P., ... Myers, M. M. (1997). Blood pressure variability responses to tilt are buffered by cardiac autonomic control. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 273(3), H1427–H1431. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.273.3.H1427>
- Sloan, R. P., Shapiro, P. A., Bagiella, E., Myers, M. M., & Gorman, J. M. (1999). Cardiac Autonomic Control Buffers Blood Pressure Variability Responses to Challenge. *Psychosomatic Medicine*, 61(1), 58–68. <https://doi.org/10.1097/00006842-199901000-00010>
- So, T. Y., Li, M. Y. E., & Lau, H. (2021). Between-subject correlation of heart rate variability predicts movie preferences. *PLOS ONE*, 16(2), e0247625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247625>
- Solernó, J. I., Pérez Chada, D., Guinjoan, S. M., Pérez Lloret, S., Hedderwick, A., Vidal, M. F., ... Vigo, D. E. (2012). Cardiac autonomic activity predicts dominance in verbal over spatial reasoning tasks: Results from a preliminary study. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 167(1–2), 78–80. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2011.10.008>
- Spector, A., Orrell, M., Davies, S., & Woods, B. (2001). Can reality orientation be rehabilitated? Development and piloting of an evidence-based programme of cognition-based therapies for people with dementia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11(3–4), 377–397. <https://doi.org/10.1080/09602010143000068>
- Spector, A., Orrell, M., & Hall, L. (2012). Systematic Review of Neuropsychological Outcomes in Dementia from Cognition-Based Psychological Interventions. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(3–4), 244–255. <https://doi.org/10.1159/000343931>
- Spector, A., Orrell, M., & Woods, B. (2010). Cognitive Stimulation Therapy (CST): Effects on different areas of cognitive function for people with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(12), 1253–1258. <https://doi.org/10.1002/gps.2464>
- Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., & Orrell, M. (2003). Efficacy of a cognitive stimulation therapy programme for people with dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 183, 248–254. <https://doi.org/10.1192/03-23>
- Spira, A. P., Chen-Edinboro, L. P., Wu, M. N., & Yaffe, K. (2014). Impact of sleep on the risk of cognitive decline and dementia. *Current Opinion in Psychiatry*, 27(6), 478–483. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000106>
- Spira, A. P., Covinsky, K., Rebok, G. W., Stone, K. L., Redline, S., & Yaffe, K. (2012). Objectively Measured Sleep Quality and Nursing Home Placement in Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(7), 1237–1243. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04044.x>
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, 99(3), 582–582. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.99.3.582>
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13515–13522. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13515>

- Stein, P. K., Carney, R. M., Freedland, K. E., Skala, J. A., Jaffe, A. S., Kleiger, R. E., & Rottman, J. N. (2000). Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *Journal of Psychosomatic Research*, *48*(4–5), 493–500. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(99\)00085-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(99)00085-9)
- Stepnowsky, C. J., & Ancoli-Israel, S. (2008). Sleep and Its Disorders in Seniors. *Sleep Medicine Clinics*, *3*(2), 281–293. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2008.01.011>
- Sternberg, D. A., Ballard, K., Hardy, J. L., Katz, B., Doraiswamy, P. M., & Scanlon, M. (2013). The largest human cognitive performance dataset reveals insights into the effects of lifestyle factors and aging. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*(JUN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00292>
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, *366*(l4898), l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Sterne, J., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., ... Higgins, J. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Stewart, D. B., Berg-Weger, M., Tebb, S., Sakamoto, M., Roselle, K., Downing, L., ... Hayden, D. (2017). Making a Difference: A Study of Cognitive Stimulation Therapy for Persons with Dementia. *Journal of Gerontological Social Work*, *60*(4), 300–312. <https://doi.org/10.1080/01634372.2017.1318196>
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal Lobe Contributions to Theory of Mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*(5), 640–656. <https://doi.org/10.1162/089892998562942>
- Stuart, K. E., & Padgett, C. (2020). A Systematic Review of the Association Between Psychological Stress and Dementia Risk in Humans. *Journal of Alzheimer's Disease*, *78*(1), 335–352. <https://doi.org/10.3233/JAD-191096>
- Stuyck, H., Dalla Costa, L., Cleeremans, A., & Van den Bussche, E. (2022). Validity of the Empatica E4 wristband to estimate resting-state heart rate variability in a lab-based context. *International Journal of Psychophysiology*, *182*, 105–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2022.10.003>
- Sullivan, S., & Ruffman, T. (2004). Social Understanding in Advancing Ages. *British Journal of Psychology*, *95*, 1–18.
- Svensson, E., Beiske, A. G., Loge, J. H., Beiske, K. K., & Sivertsen, B. (2012). Sleep problems in Parkinson's disease: A community-based study in Norway. *BMC Neurology*, *12*, 2–7. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-71>
- Swinnen, N., Vandenbulcke, M., de Bruin, E. D., Akkerman, R., Stubbs, B., Firth, J., & Vancampfort, D. (2021). The efficacy of exergaming in people with major neurocognitive disorder residing in long-term care facilities: a pilot randomized controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, *13*(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00806-7>
- Taljaard, M., Donner, A., & Klar, N. (2008). Imputation Strategies for Missing Continuous Outcomes in Cluster Randomized Trials. *Biometrical Journal*, *50*(3), 329–345. <https://doi.org/10.1002/bimj.200710423>
- Tandberg, E., Larsen, J. P., & Karlsen, K. (1998). A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *13*(6), 895–899. <https://doi.org/10.1002/mds.870130606>
- Task force of the European society of cardiology and the north American society of pacing and Electrophysiology, . (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, *93*, 1043–1065.

- Taylor, C. B. (2010). Depression, heart rate related variables and cardiovascular disease. *International Journal of Psychophysiology*, *78*(1), 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.04.006>
- Teng, E., Lu, P. H., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric Symptoms Are Associated with Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *24*(4), 253–259. <https://doi.org/10.1159/000107100>
- Testad, I., Corbett, A., Aarsland, D., Lexow, K., Fossey, J., Woods, B., & Ballard, C. (2014). The value of personalized psychosocial interventions to address behavioral and psychological symptoms in people with dementia living in care home settings: a systematic review. *International Psychogeriatrics*, *26*(7), 1083–1098.
- Thayer, J F, Friedman, B. H., & Borkovec, T. D. (1996). Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biological Psychiatry*, *39*(4), 255–266. Retrieved from [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L26083149%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00136-0](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L26083149%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(95)00136-0)
- Thayer, Julian F., Åhs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(2), 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>
- Thayer, Julian F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, *61*(3), 201–216. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00338-4)
- Thayer, Julian F., & Lane, R. D. (2007). The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biological Psychology*, *74*(2), 224–242. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.013>
- Thayer, Julian F., & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *33*(2), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>
- Thayer, Julian F., Yamamoto, S. S., & Brosschot, J. F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, *141*(2), 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>
- Theleritis, C., Siarkos, K., Politis, A. A., Katirtzoglou, E., & Politis, A. (2018). A systematic review of non-pharmacological treatments for apathy in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(2), e177–e192. <https://doi.org/10.1002/gps.4783>
- Thorpe, J., Forchhammer, B. H., & Maier, A. M. (2019). Adapting mobile and wearable technology to provide support and monitoring in rehabilitation for dementia: feasibility case series. *JMIR Formative Research*, *3*(4), 1–18. <https://doi.org/10.2196/12346>
- Titz, C., & Karbach, J. (2014). Working memory and executive functions: effects of training on academic achievement. *Psychological Research*, *78*(6), 852–868. <https://doi.org/10.1007/s00426-013-0537-1>
- Tomasello, M. (1999). *The cultural origins of human cognition*. University Press.
- Tomasello, M. (2001). Perceiving intentions and learning words in the second year of life. In M. Tomasello & E. Bates (Eds.), *Language development: The essential readings* (pp. 111–128). Blackwell Publishing.
- Tonga, J. B., Eilertsen, D.-E., Solem, I. K. L., Arnevik, E. A., Korsnes, M. S., & Ulstein, I. D. (2020). Effect of Self-Efficacy on Quality of Life in People With Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: The Mediating Roles of Depression and Anxiety. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, *35*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1177/1533317519885264>

- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Research Bulletin*, *62*(2), 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.09.004>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, *10*(1), 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002>
- Trinh, N.-H., Hoblyn, J., Mohanty, S., & Yaffe, K. (2003). Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms and Functional Impairment in Alzheimer Disease. *JAMA*, *289*(2), 210. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.210>
- Tschanz, J. T., Welsh-Bohmer, K. A., Lyketsos, C. G., Corcoran, C., Green, R. C., Hayden, K., ... Breitner, J. C. S. (2006). Conversion to dementia from mild cognitive disorder: The Cache County Study. *Neurology*, *67*(2), 229–234. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000224748.48011.84>
- Tsuji, H., Larson, M. G., Venditti, F. J., Manders, E. S., Evans, J. C., Feldman, C. L., & Levy, D. (1996). Impact of Reduced Heart Rate Variability on Risk for Cardiac Events. *Circulation*, *94*(11), 2850–2855. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.11.2850>
- Tulen, J. H. M., Bruijn, J. A., De Man, K. J., Van Der Velden, E., Peplinkhuizen, L., & Man In 't Veld, A. J. (1996). Anxiety and autonomic regulation in major depressive disorder: An exploratory study. *Journal of Affective Disorders*, *40*(1–2), 61–71. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(96\)00042-0](https://doi.org/10.1016/0165-0327(96)00042-0)
- Tupitsa, E., Egbuniwe, I., Lloyd, W. K., Puertollano, M., Macdonald, B., Joanknecht, K., ... van Reekum, C. M. (2023). Heart rate variability covaries with amygdala functional connectivity during voluntary emotion regulation. *NeuroImage*, *274*(April), 120136. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120136>
- Tworoger, S. S., Lee, S., Schernhammer, E. S., & Grodstein, F. (2006). The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *20*(1), 41–48. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000201850.52707.80>
- Tyack, C., & Camic, P. M. (2017). Touchscreen interventions and the well-being of people with dementia and caregivers: a systematic review. *International Psychogeriatrics*, *29*(8), 1261–1280. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000667>
- Tyack, C., Camic, P. M., Heron, M. J., & Hulbert, S. (2017). Viewing Art on a Tablet Computer: A Well-Being Intervention for People with Dementia and Their Caregivers. *Journal of Applied Gerontology*, *36*(7), 864–894. <https://doi.org/10.1177/0733464815617287>
- Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R., & Atkinson, M. (1998). Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *Journal of the American College of Cardiology*, *31*(3), 593–601. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00554-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00554-8)
- Vacas, S. M., Stella, F., Loureiro, J. C., Simões do Couto, F., Oliveira-Maia, A. J., & Forlenza, O. V. (2019). Noninvasive brain stimulation for behavioural and psychological symptoms of dementia: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *34*(9), 1336–1345. <https://doi.org/10.1002/gps.5003>
- Valles González, B., & Rosell-Clari, V. (2014). Programa de Estimulación Metalingüística en Teoría de la Mente para personas con demencia. In *Calidad de vida, cuidadores e intervención para la mejora de la salud en el envejecimiento*. Almería: Universidad de Almería.
- Van Buuner. (2011). Multiple Imputation of Multilevel Data. In J. Hox & J. Roberts (Eds.), *The Handbook of Advanced Multilevel Analysis* (pp. 173–196). Milton Park, UK: Routledge.
- Van Cauter, E., & Knutson, K. L. (2008). Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *European Journal of Endocrinology*, *159*(suppl\_1), S59–S66. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0298>
- Van Cauter, E., Leproult, R., & Plat, R. (2000). Age-Related Changes in Slow Wave Sleep and REM Sleep and

- Relationship With Growth Hormone and Cortisol Levels in Healthy Men. *JAMA*, 284(7), 861–868. <https://doi.org/10.1001/jama.284.7.861>
- van de Water, A., Holmes, A., & Hurley, D. (2011). Objective measurements of sleep for non-laboratory settings as alternatives to polysomnography - a systematic review. *Journal of Sleep Research*, 20, 183–200. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00814.x>
- van Maanen, A., Meijer, A. M., van der Heijden, K. B., & Oort, F. J. (2016). The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 29, 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.08.009>
- Vellante, M., Baron-Cohen, S., Melis, M., Marrone, M., Petretto, D. R., Masala, C., & Preti, A. (2013). The “Reading the Mind in the Eyes” test: Systematic review of psychometric properties and a validation study in Italy. *Cognitive Neuropsychiatry*, 18(4), 326–354. <https://doi.org/10.1080/13546805.2012.721728>
- Vendette, M., Gagnon, J. F., Decary, A., Massicotte-Marquez, J., Postuma, R. B., Doyon, J., ... Montplaisir, J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 69(19), 1843–1849. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278114.14096.74>
- Ventegodt, S., Merrick, J., & Andersen, N. J. (2003). Quality of Life Theory III. Maslow Revisited. *The Scientific World JOURNAL*, 3, 1050–1057. <https://doi.org/10.1100/tsw.2003.84>
- Vetter, N. C., Altgassen, M., Phillips, L., Mahy, C. E. V., & Kliegel, M. (2013). Development of Affective Theory of Mind Across Adolescence: Disentangling the Role of Executive Functions. *Developmental Neuropsychology*, 38(2), 114–125. <https://doi.org/10.1080/87565641.2012.733786>
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>
- Vienne, J., Spann, R., Guo, F., & Rosbash, M. (2016). Age-Related Reduction of Recovery Sleep and Arousal Threshold in Drosophila. *Sleep*, 39(8), 1613–1624. <https://doi.org/10.5665/sleep.6032>
- Vila, J., Guerra, P., Munoz, M., Vico, C., Jesus, M., Delgado, L., ... Rodriguez, S. (2007). Cardiac defense: From attention to action. *International Journal of Psychophysiology*, 66, 169–182.
- Volkers, K. M., & Scherder, E. J. A. (2011). Impoverished environment, cognition, aging and dementia. *Revneuro*, 22(3), 259–266. <https://doi.org/10.1515/rns.2011.026>
- Voss, A., Heitmann, A., Schroeder, R., Peters, A., & Perz, S. (2012). Short-term heart rate variability—age dependence in healthy subjects. *Physiological Measurement*, 33(8), 1289–1311. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/33/8/1289>
- Vroman, K. G., Arthanat, S., & Lysack, C. (2015). “Who over 65 is online?” Older adults’ dispositions toward information communication technology. *Computers in Human Behavior*, 43, 156–166. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2014.10.018>
- Wager, T. D., Waugh, C. E., Lindquist, M., Noll, D. C., Fredrickson, B. L., & Taylor, S. F. (2009). Brain mediators of cardiovascular responses to social threat. *NeuroImage*, 47(3), 821–835. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.043>
- Walker, M. P. (2009). The Role of Sleep in Cognition and Emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1), 168–197. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04416.x>
- Walker, M. P., & van der Helm, E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological Bulletin*, 135(5), 731–748. <https://doi.org/10.1037/a0016570>
- Wang, Z., & Su, Y. (2013). Age-related differences in the performance of theory of mind in older adults: A dissociation of cognitive and affective components. *Psychology and Aging*, 28(1), 284–291.

<https://doi.org/10.1037/a0030876>

- Webb, W., & Campbell, S. (1979). The first night effect revisited with age as a variable. *Waking Sleeping*, 3, 319–324.
- Weiss, R. S. (1973). *Loneliness: the experience of emotional and social isolation*. Cambridge: The MIT Press.
- Wellman, H. M., & Liu, D. (2004). Scaling of Theory-of-Mind Tasks. *Child Development*, 75(2), 523–541. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00691.x>
- Wennberg, A., Wu, M., Rosenberg, P., & Spira, A. (2017). Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Seminars in Neurology*, 37(4), 395–406. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604351>
- Wild, K. V., Howieson, D., Webbe, F., Seelye, A., & Kaye, J. (2008). Status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review. *Alzheimer's & Dementia*, 4(6), 428–437. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.07.003>
- Wilson, R. S., Boyle, P. A., Segawa, E., Yu, L., Begeny, C. T., Anagnos, S. E., & Bennett, D. A. (2013). The influence of cognitive decline on well-being in old age. *Psychology and Aging*, 28(2), 304–313. <https://doi.org/10.1037/a0031196>
- Wimmer, F., Hoffmann, R., Bonato, R., & Moffitt, A. (1992). The effects of sleep deprivation on divergent thinking and attention processes. *Journal of Sleep Research*, 1(4), 223–230. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1992.tb00043.x>
- Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13(1), 103–128. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(83\)90004-5](https://doi.org/10.1016/0010-0277(83)90004-5)
- Winsky-Sommerer, R., de Oliveira, P., Loomis, S., Wafford, K., Dijk, D.-J., & Gilmour, G. (2019). Disturbances of sleep quality, timing and structure and their relationship with other neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and schizophrenia: Insights from studies in patient populations and animal models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 97, 112–137. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.027>
- Wolf, F., Brüne, M., & Assion, H. (2010). Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12(6), 657–666. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00854.x>
- Wong, G. H. Y., Yek, O. P. L., Zhang, A. Y., Lum, T. Y. S., & Spector, A. (2018). Cultural adaptation of cognitive stimulation therapy (CST) for Chinese people with dementia: multicentre pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(6), 841–848. <https://doi.org/10.1002/gps.4663>
- Woods, B., Aguirre, E., Spector, A., & Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 15, CD005562. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562.pub2.www.cochranelibrary.com>
- World Health Organization. (2004). *The World Health Organization quality of life (WHOQOL) – BREF, 2012 revision*. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/77773>
- World Health Organization. (2020). Dementia. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Xu, L., Jiang, C. Q., Lam, T. H., Liu, B., Jin, Y. L., Zhu, T., ... Thomas, G. N. (2011). Short or long sleep duration is associated with memory impairment in older chinese: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Sleep*, 34(5), 575–580. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.575>
- Yaggi, H. K., Araujo, A. B., & McKinlay, J. B. (2006). Sleep Duration as a Risk Factor for the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 29(3), 657–661. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-0879>

- Yamanaka, K., Kawano, Y., Noguchi, D., Nakaaki, S., Watanabe, N., Amano, T., & Spector, A. (2013). Effects of cognitive stimulation therapy Japanese version (CST-J) for people with dementia: a single-blind, controlled clinical trial. *Aging & Mental Health*, *17*(5), 579–586. <https://doi.org/10.1080/13607863.2013.777395>
- Yi, Z., Zhao, P., Zhang, H., Shi, Y., Shi, H., Zhong, J., & Pan, P. (2020). Theory of mind in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurological Sciences*, *41*(5), 1027–1039. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04215-5>
- Yu, F., Mathiason, M. A., Johnson, K., Gaugler, J. E., & Klassen, D. (2019). Memory matters in dementia: Efficacy of a mobile reminiscing therapy app. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *5*(1), 644–651. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.09.002>
- Zadikoff, C., Fox, S. H., Tang-Wai, D. F., Thomsen, T., de Bie, R. M. A., Wadia, P., ... Marras, C. (2008). A comparison of the mini mental state exam to the montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23*(2), 297–299. <https://doi.org/10.1002/mds.21837>
- Zammuto, M., Ottaviani, C., Laghi, F., & Lonigro, A. (2021). The Heart in the Mind: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Theory of Mind and Cardiac Vagal Tone. *Frontiers in Physiology*, *12*, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.611609>
- Zeki Al Hazzouri, A., Haan, M. N., Deng, Y., Neuhaus, J., & Yaffe, K. (2014). Reduced heart rate variability is associated with worse cognitive performance in elderly Mexican Americans. *Hypertension*, *63*(1), 181–187. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01888>
- Zepelin, H., McDonald, C. S., & Zammit, G. K. (1984). Effects of Age on Auditory Awakening Thresholds. *Journal of Gerontology*, *39*(3), 294–300. <https://doi.org/10.1093/geronj/39.3.294>
- Zhang, J., Zhu, Y., Zhan, G., Fenik, P., Panossian, L., Wang, M. M., ... Veasey, S. (2014). Extended Wakefulness: Compromised Metabolics in and Degeneration of Locus Ceruleus Neurons. *The Journal of Neuroscience*, *34*(12), 4418–4431. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5025-12.2014>
- Zhao, S. Z., Wang, M. P., Viswanath, K., Lai, A., Fong, D. Y. T., Lin, C.-C., ... Lam, T. H. (2019). Short Sleep Duration and Insomnia Symptoms were Associated with Lower Happiness Levels in Chinese Adults in Hong Kong. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(12), 2079. <https://doi.org/10.3390/ijerph16122079>
- Ziemssen, T., & Siepmann, T. (2019). The investigation of the cardiovascular and sudomotor autonomic nervous system - A review. *Frontiers in Neurology*, *10*(FEB). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00053>
- Zisberg, A., Gur-Yaish, N., & Shochat, T. (2010). Contribution of Routine to Sleep Quality in Community Elderly. *Sleep*, *33*(4), 509–514. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.4.509>
- Zoccollella, S., Savarese, M., Lamberti, P., Manni, R., Pacchetti, C., & Logroscino, G. (2011). Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease: The contribution of epidemiological studies. *Sleep Medicine Reviews*, *15*(1), 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2010.02.004>
- Zulfiqar, U., Jurivich, D. A., Gao, W., & Singer, D. H. (2010). Relation of High Heart Rate Variability to Healthy Longevity. *American Journal of Cardiology*, *105*(8), 1181–1185. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.022>
- Zygouris, S., & Tsolaki, M. (2015). Computerized Cognitive Testing for Older Adults. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, *30*(1), 13–28. <https://doi.org/10.1177/1533317514522852>

## APPENDICE A

Tabella 35. Livelli e regole definienti Scala Co-De

LIVELLI DELLA SCALA E RELATIVA PROPRIETÀ DEFINIENTE	REGOLE CARATTERIZZANTI I DIVERSI LIVELLI
<p>LIVELLO 0 NON DEFINITORIO – 0 punti</p> <p>Assenza di risposta</p>	<p>Regola di Forma: Assenza di linguaggio verbale per l'individuazione del significato (uso esclusivo di gesti descrittivi o rappresentativi).</p> <p>Regola di Contenuto: O assenza completa di rappresentazione (Non risposte o risposte "Non so") o contenuto in forma implicita non verbale (corretta individuazione del referente).</p>
<p>LIVELLO I PRE-DEFINITORIO – 1 punto</p> <p>Risposta verbale (una sola parola)</p> <p>Es. gioia → "contento"</p>	<p>Regola di Forma: Definire una parola richiede di usare parole (anche la sola ripetizione della parola-stimolo = tautologia) e non gesti.</p> <p>Regola di Contenuto: Il contenuto può essere anche scorretto.</p>
<p>LIVELLO II QUASI-DEFINITORIO – 2 punti</p> <p>Risposta perifrastica formalmente inadeguata</p> <p>Es. gioia → "è quando sei contento"</p>	<p>Regola di Forma: Definire comporta estendere la risposta verbale, per espandere il contenuto. Può essere presente la tautologia. La non adeguatezza formale non consente un'effettiva esplicitazione del significato.</p> <p>Regola di Contenuto: Il contenuto, di tipo soggettivo-esperienziale, può essere corretto o scorretto.</p>
<p>LIVELLO III DEFINITORIO NARRATIVO/DESCRITTIVO – 3 punti</p> <p>Risposta perifrastica morfosintatticamente autonoma e corretta</p> <p>Es. gioia → "è bella"</p>	<p>Regola di Forma: L'autonomia strutturale e la correttezza morfosintattica del definiens sono i requisiti formali ed espressivi che consentono di accedere al significato del definiendum, che altrimenti resterebbe ambiguo. Possono essere presenti tautologie.</p> <p>Regola di Contenuto: Il contenuto, che può essere anche scorretto, è ancora centrato su aspetti concreti/esperienziali.</p>
<p>LIVELLO IV DEFINITORIO CATEGORIZZANTE/SINONIMICO – 4 punti</p> <p>Risposta centrata su semplici categorizzazioni</p> <p>Es. gioia → "felicità"</p>	<p>Regola di Forma: utilizzo di una sola parola, ma costituita da termini di tipo Superordinato o Sinonimico sintagmaticamente uniti al definiendum dalla copula ("Un X è un Y" = struttura minima della formula aristotelica).</p> <p>Regola di Contenuto: il contenuto può ancora essere scorretto, ma introduce un livello di considerazione generale-astratto che individua la tassonomia o l'ambito concettuale-semantic, convenzionali, di riferimento.</p>

<p>LIVELLO V DEFINITORIO NON INTEGRATO – 5 punti</p> <p>Risposta perifrastica categorizzante, con specificazione</p> <p>Es. gioia → <i>“è una cosa bella”</i></p>	<p>Regola di Forma: comparsa della formula aristotelica completa: “X è un Y che Z”. Il termine Superordinato o Sinonimico deve essere in prima posizione nel definiens, ottemperando al principio della massima rilevanza informativa, per delimitare l’ambito delle possibili predicazioni sul definiendum. Le specificazioni che hanno la funzione di individuare gli aspetti caratterizzanti del definiendum, non sono ancora completamente discriminanti. Possono ancora essere presenti tautologie.</p> <p>Regola di Contenuto: Il contenuto espresso non consente la univoca individuazione del significato del definiendum, in quanto può essere o totalmente scorretto o incompleto.</p>
<p>LIVELLO VI DEFINITORIO METALINGUISTICO – 6 punti</p> <p>Risposta perifrastica categorizzante con specificazione discriminante</p> <p>Es. gioia → <i>“emozione piacevole di felicità”</i></p>	<p>Regola di Forma: uso della formula aristotelica: “X è un Y che Z”.</p> <p>Regola di Contenuto: Il contenuto espresso dal definiens, sempre corretto, consente l’univoca individuazione del significato, attraverso l’adeguata informatività delle specificazioni aggiunte ai termini introduttivi adeguati di diverso grado di astrazione. A questo livello non può essere più presente la tautologia. Si realizza l’integrazione tra la correttezza formale e la correttezza del contenuto, che consente la piena equivalenza tra definiendum e definiens, cioè la loro reciproca e bidirezionale sostituibilità sia semantica che sintattica.</p>

## APPENDICE B

### Approfondimento analisi

**Tabella 36.** Differenze in tutte le variabili indagate tra i partecipanti che hanno partecipato alla fase post-intervento e quelli che hanno lasciato lo studio dopo la fase pre-intervento.

	Partecipanti effettivi (N=30)	Partecipanti esclusi (N=8)	Confronto fra gruppi
	<i>M; DS; min-max</i>	<i>M; DS; min-max</i>	
Età	86.6±5.96 [75-97]	81.3±1.39 [79-83]	<b>t (Welch) = -4.51; p &lt; .001***</b>
Scolarità	6.73±4.06 [3-18]	7.75±3.77 [3-13]	U = 98.5; p = .42
Anni in residenza	2.37±2.24 [0-8]	2.38±3.16 [1-10]	U = 104; p = .54
MoCA	14.5±1.50 [13-17]	14.3±1.58 [13-17]	U = 109; p = .69
MMSE	23.9±2.60 [18-29]	22.9±3.09 [18-27]	t = -.90; p = .38
ACE-R	74.5±7.08 [62-90]	76.7±12.30 [57-96]	t (Welch) = .49; p = .64
Fluenza	4.62±2.09 [1-9]	4.71±3.03 [2-11]	t = .09; p = .93
Scala Co-De	3.14±.60 [2-4]	2.92±.80 [2-4]	t = -.85; p = .40
RMET	14.5±3.36 [8-21]	12.7±2.83 [9-19]	t = -1.33; p = .19
PST	7.53±12.3 [0-58]	11.33±13.1 [0-36]	U = 66; p = .31
Q-VIA	95.9±14.2 [57-120]	87.3±12.5 [68-102]	t = -1.56; p = .13
de Jong Gierveld Loneliness Scale	18.8±3.28 [13-25]	17.3±3.15 [11-21]	t = -1.17; p = .25
Qualità del sonno	92.4±11.23 [53-100]	91.9±9.53 [76-100]	U = 87.5; p = .67
Durata sonno REM (h)	2.25±.64 [1-3]	2.30±.16 [2-3]	t (Welch) = .21; p = .83
Durata sonno NREM leggero (h)	5.29±1.17 [3-7]	5.49±1.05 [4-7]	t = .40; p = .70
Durata sonno NREM profondo (h)	1.53±.39 [1-2]	1.55±.36 [1-2]	t = .14; p = .89
Numero di uscite dal letto	3.47±2.94 [0-10]	4.93±3.31 [1-10]	U = 71; p = .23
Numero di risvegli	2.23±1.39 [0-6]	3.71±2.34 [1-7]	t (Welch) = 1.60; p = .15
Numero di rigiramenti	98.6±90.7 [14-366]	160.6±120.5 [74-398]	U = 57.5; p = .08
Attività motoria notturna	94.9±60.1 [20-272]	223.9±202.9 [48-653]	<b>U = 49; p = .038*</b>

FR	16.6±2.91 [12-25]	16.6±3.09 [13-23]	t = -.05; p = .96
FC	63±5.24 [54-77]	62.1±9.26 [49-78]	t (Welch) = -.26; p = .80
RMSSD	27±8.08 [17-49]	22.9±6.47 [16-31]	U = 33; p = .36
<b>Sesso (F-M)</b>	25-5	5-3	Fisher p = .33
<b>Gruppo (Exp-Ctr)</b>	16-14	4-4	Fisher p = 1

*t = t test per campioni indipendenti; t (Welch) = t test per campioni indipendenti con correzione di Welch in caso di eteroschedasticità; U = U test di Mann-Whitney per campioni indipendenti; Fisher = test esatto di Fisher.*

**Tabella 37.** Differenze demografiche tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo.

	<b>Gruppo sperimentale (N=16)</b>	<b>Gruppo di controllo (N=14)</b>	<b>Confronto tra gruppi</b>
	<i>M; DS; min-max</i>	<i>M; DS; min-max</i>	
<b>Età</b>	86.3±6.7 [78-96]	87±5.22 [78-97]	t = .31; p = .76
<b>Scolarità</b>	6.63±3.75 [4-18]	6.86±4.54 [3-18]	U = 97.5; p = .52
<b>Anni in residenza</b>	2.25±2.14 [0-8]	2.5±2.41 [1-8]	U = 102; p = .66
<b>MoCA</b>	14.7±1.70 [13-17]	14.2±1.25 [13-16]	U = 94.5; p = .46
<b>Sesso (F-M)</b>	13-3	12-2	Fisher p = 1

*t = t test per campioni indipendenti; U = U test di Mann-Whitney per campioni indipendenti; Fisher = test esatto di Fisher.*

**Tabella 38.** Differenze demografiche tra i due sessi.

	<b>Femmine (N=25)</b>	<b>Maschi (N=5)</b>	<b>Confronto tra gruppi</b>
	<i>M; DS; min-max</i>	<i>M; DS; min-max</i>	
<b>Età</b>	87.3±5.68 [77-97]	83.4±6.99 [75-91]	t = 1.35; p = .19
<b>Scolarità</b>	6.24±3.52 [3-18]	9.20±6.02 [5-18]	U = 41.5; p = .21
<b>Anni in residenza</b>	2.56±2.36 [0-8]	1.40±1.14 [0-3]	U = 46; p = .35
<b>MoCA</b>	14.3±1.44 [13-17]	15.2±1.79 [13-17]	U = 42; p = .25

*t = t test per campioni indipendenti; U = U test di Mann-Whitney per campioni indipendenti.*

**Tabella 39.** Differenze demografiche tra i tipi di residenza (casa di riposo vs. residenza protetta).

	<b>Casa di riposo (N=19; 17 F)</b>	<b>Residenza protetta (N=11; 8 F)</b>	<b>Confronto tra gruppi</b>
	<i>M; DS; min-max</i>	<i>M; DS; min-max</i>	
<b>Età</b>	86.7±5.77 [77-96]	86.5±6.56 [75-97]	t = .06; p = .95
<b>Scolarità</b>	6.95±4.2 [3-18]	6.36±3.98 [4-18]	U = 104; p = .98
<b>Anni in residenza</b>	1.84±1.77 [0-8]	3.27±2.72 [0-8]	U = 66.5; p = .09
<b>MoCA</b>	14.8±1.40 [13-17]	13.9±1.58 [13-17]	U = 66.5; p = .09
<b>Sesso (F-M)</b>	17-2	8-3	Fisher p = .33

*t = t test per campioni indipendenti; U = U test di Mann-Whitney per campioni indipendenti; Fisher = test esatto di Fisher.*

**Tabella 40.** Differenze demografiche tra le singole strutture residenziali.

	<b>1 casa di riposo (N=5; 4 F)</b>	<b>2 casa di riposo (N=6; 5 F)</b>	<b>3 casa di riposo (N=8; 8 F)</b>	<b>4 residenza protetta (N=3; 3 F)</b>	<b>5 residenza protetta (N=4; 3 F)</b>	<b>6 residenza protetta (N=4; 2 F)</b>	<b>Confronto tra gruppi</b>
	<i>M; DS; min-max</i>	<i>M; DS; min-max</i>	<i>M; DS; min-max</i>	<i>M; DS; min-max</i>	<i>M; DS; min-max</i>	<i>M; DS; min-max</i>	
<b>Età</b>	84.6±6.8 8 [77-93]	87.2±7.0 3 [78-96]	87.6±4.3 7 [84-96]	86.3±3.0 6 [83-89]	89±5.42 [85-97]	84.3±9.6 4 [75-94]	F = .38; p = .86
<b>Scolarità</b>	5.6±1.34 [5-8]	8.67±4.7 6 [4-13]	6.5±4.9 [3-18]	6±1.73 [5-8]	4.75±.5 [4-5]	8.25±6.5 [5-18]	$\chi^2(K-W) = 2.07$ ; p = .84
<b>Anni in residenza</b>	2.4±1.14 [1-4]	1±0 [1-1]	2.13±2.5 3 [0-8]	3.33±2.0 8 [1-5]	3.25±3.2 [1-8]	3.25±3.4 [0-8]	$\chi^2(K-W) = 6.89$ ; p = .23
<b>MoCA</b>	14.4±1.9 5 [13-17]	14.7±1.0 3 [13-16]	15.1±1.3 6 [13-17]	14.3±2.3 1 [13-17]	13±0 [13- 13]	14.5±1.7 3 [13-17]	$\chi^2(K-W) = 6.89$ ; p = .23
<b>Sesso (F-M)</b>	4-1	5-1	8-0	3-0	3-1	2-2	Fisher p = .31

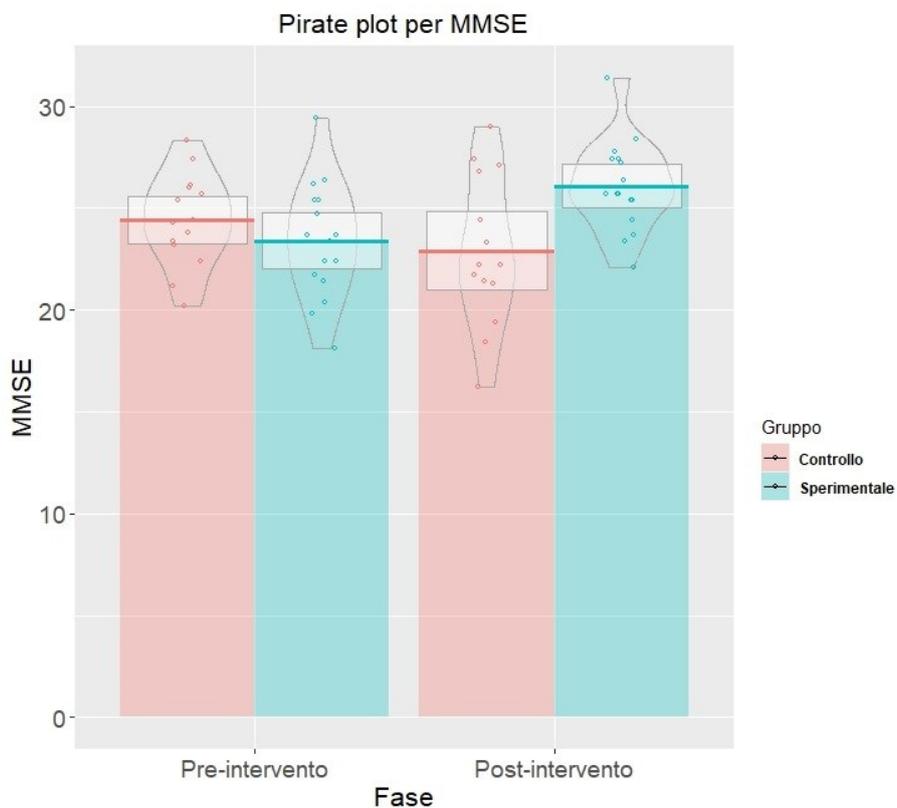
*F = test F di ANOVA a una via;  $\chi^2(K-W)$  = test del  $\chi^2$  di Kruskal-Wallis; Fisher = test esatto di Fisher.*

**Tabella 41.** Differenze demografiche tra i singoli cluster.

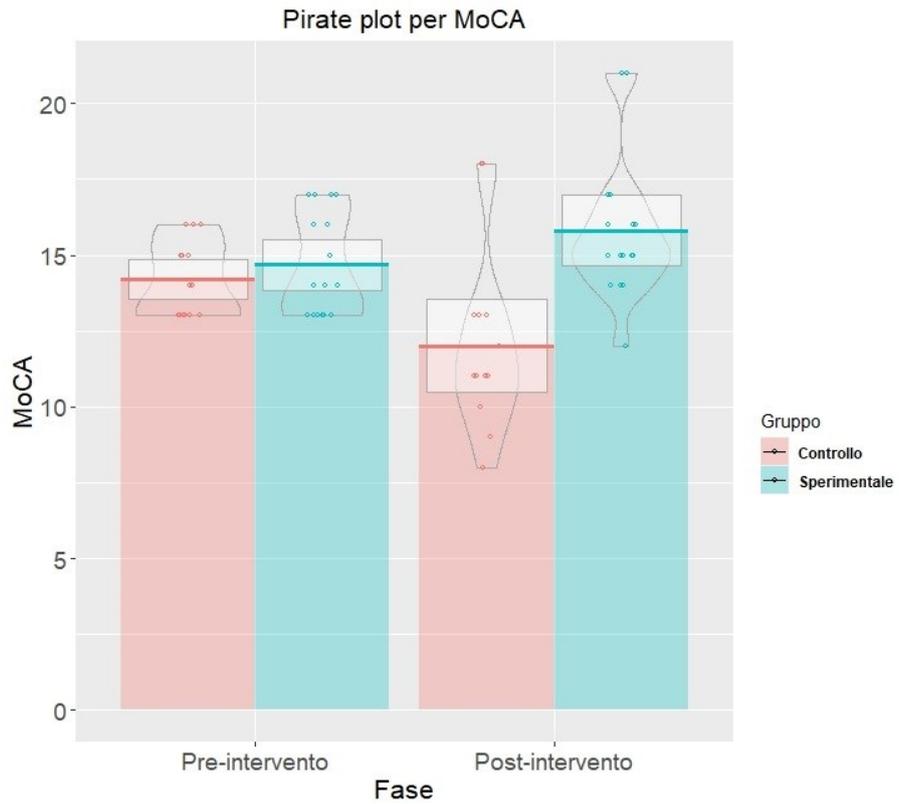
	<b>Cluster 1</b>	<b>Cluster 2</b>	<b>Cluster 3</b>	<b>Cluster 4</b>	<b>Cluster 5</b>	<b>Cluster 6</b>	<b>Cluster 7</b>	<b>Cluster 8</b>	<b>Cluster 9</b>	<b>Confronto tra gruppi</b>
	<i>M; DS; min- max</i>									
<b>Età</b>	84.3±9. 64 [75- 94]	86.3±3. 06 [83- 89]	89±5.4 2 [85- 97]	85±11. 31 [77- 93]	84.3±5. 51 [79- 90]	86.3±8. 02 [78- 94]	88±7.5 5 [81- 96]	87.5±3. 51 [84- 91]	87.8±5. 68 [84- 96]	F = .22; p = .98

<b>Scolarità</b>	8.25±6. 5 [5- 18]	6±1.73 [5-8]	4.75±.5 [4-5]	5±0 [5- 5]	6±1.73 [5-8]	10±5.2 0 [5- 13]	7.33±4. 93 [4- 13]	7.25±7. 23 [3- 18]	5.75±1. 50 [5- 8]	$\chi^2(K-W) =$ 3.48; p = .90
<b>Anni in residenza</b>	3.25±3. 40 [0- 8]	3.33±2. 08 [1- 5]	3.25±3. 20 [1- 8]	3.50±.7 1 [3-4]	1.67±.5 8 [1-2]	1±0 [1- 1]	1±0 [1- 1]	3.50±3. 11 [1- 8]	.75±.50 [0-1]	$\chi^2(K-W) =$ 12.9; p = .12
<b>MoCA</b>	14.5±1. 73 [13- 17]	14.3±2. 31 [13- 17]	13±0 [13-13]	15±2.8 3 [13- 17]	14±1.7 3 [13- 16]	14.7±.5 8 [14- 15]	14.7±1. 53 [13- 16]	15.3±.9 6 [14- 16]	15±1.8 3 [13- 17]	$\chi^2(K-W) =$ 7.50; p = .48
<b>Sesso (F- M)</b>	2-2	3-0	3-1	1-1	3-0	2-1	3-0	4-0	4-0	Fisher p = .38

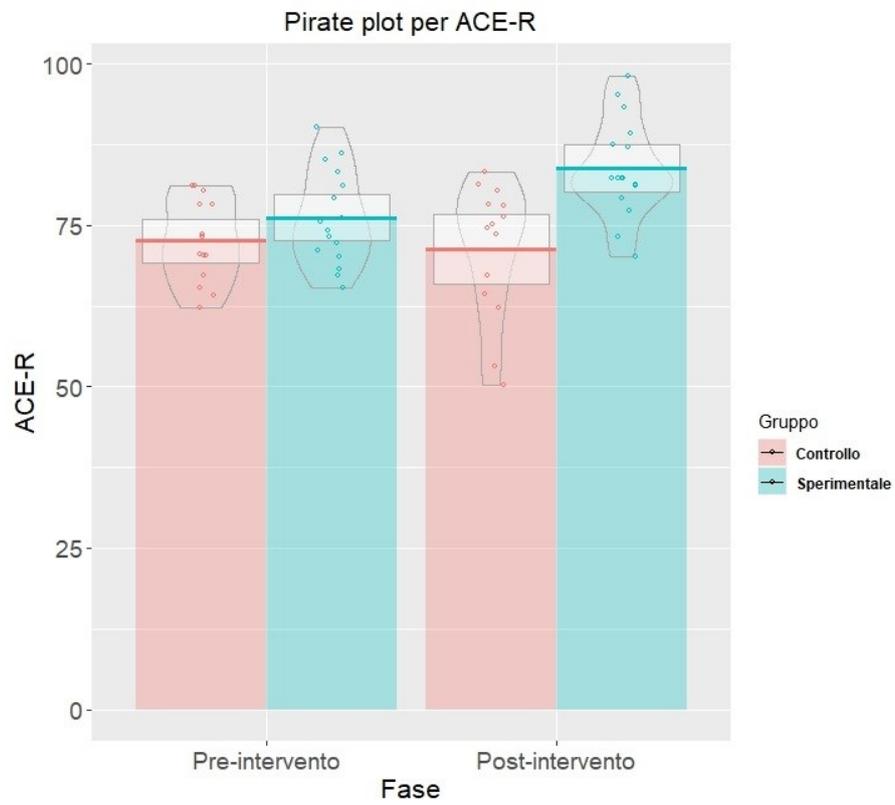
F = test F di ANOVA a una via;  $\chi^2(K-W)$  = test del  $\chi^2$  di Kruskal-Wallis; Fisher = test esatto di Fisher.



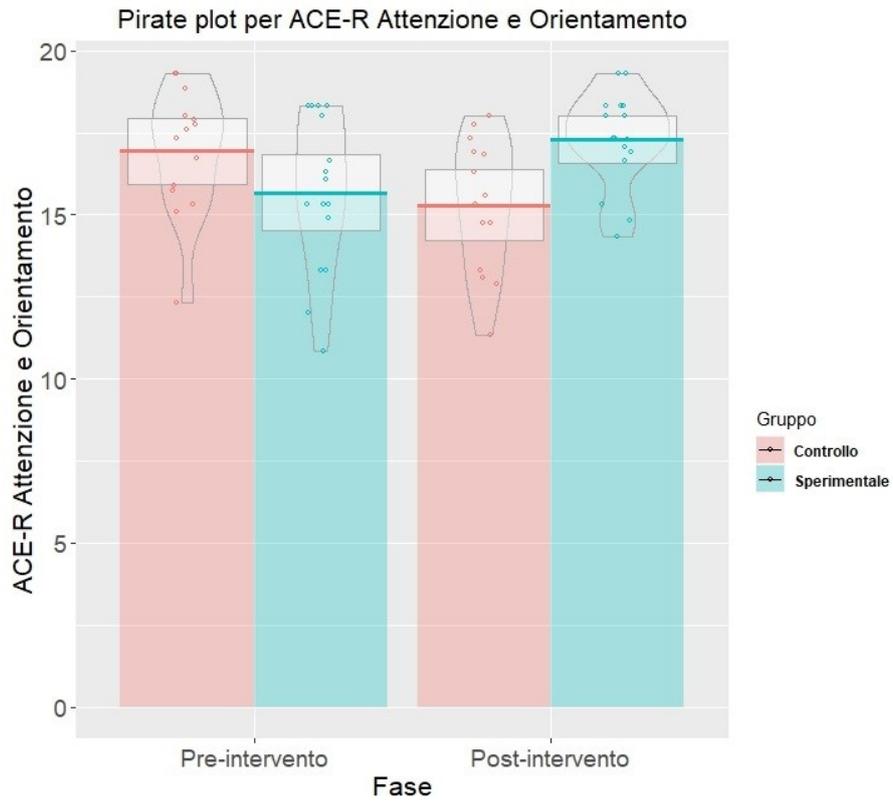
**Figura 31.** Pirate plot per MMSE.



**Figura 32.** Pirate plot per MoCA.



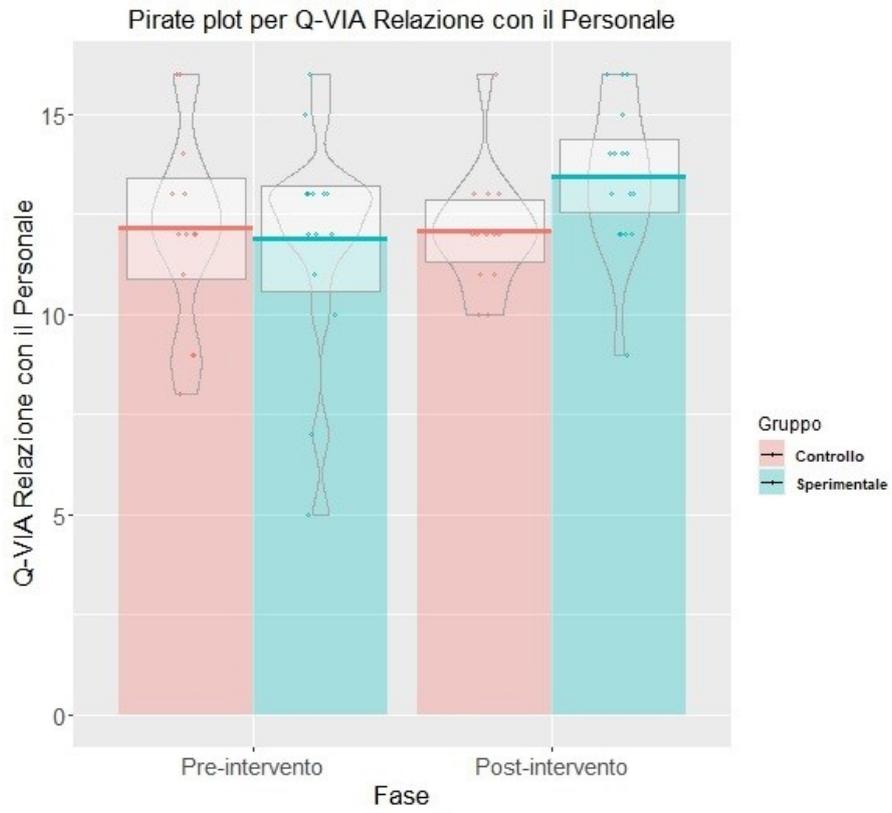
**Figura 33.** Pirate plot per ACE-R.



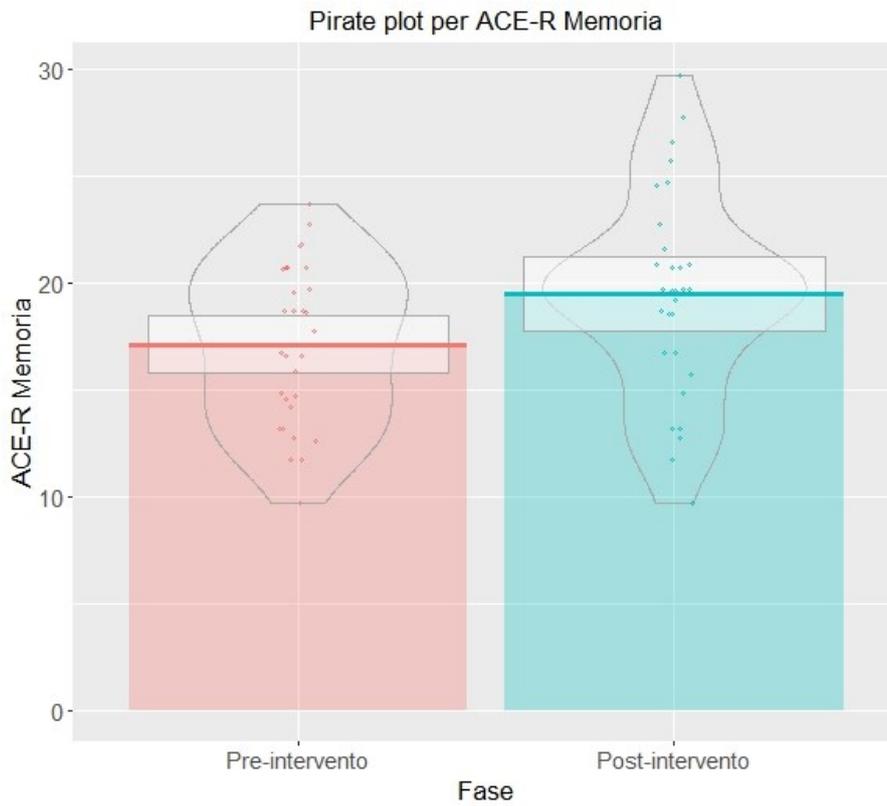
**Figura 34.** Pirate plot per ACE-R: Attenzione e Orientamento.



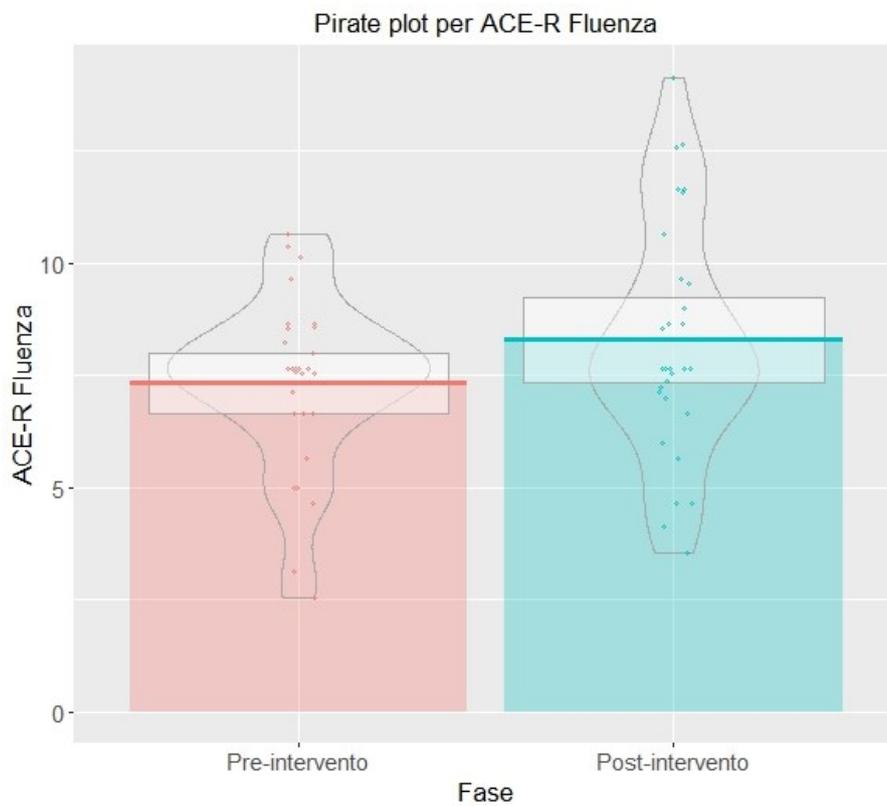
**Figura 35.** Pirate plot per ACE-R: Linguaggio.



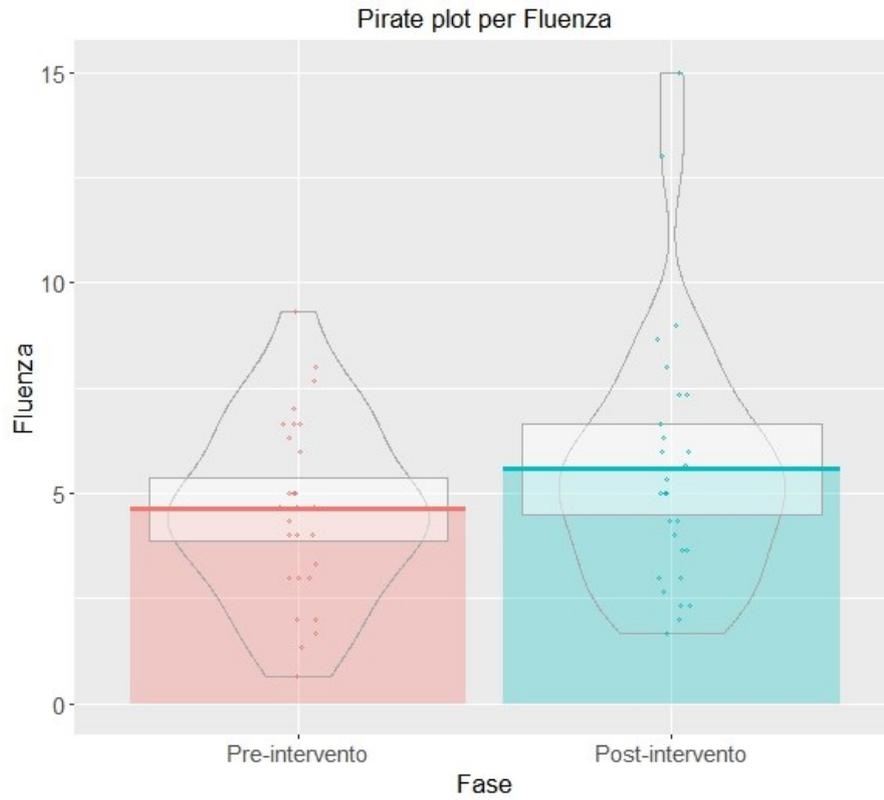
**Figura 36.** Pirate plot per Q-VIA: Relazione con il personale.



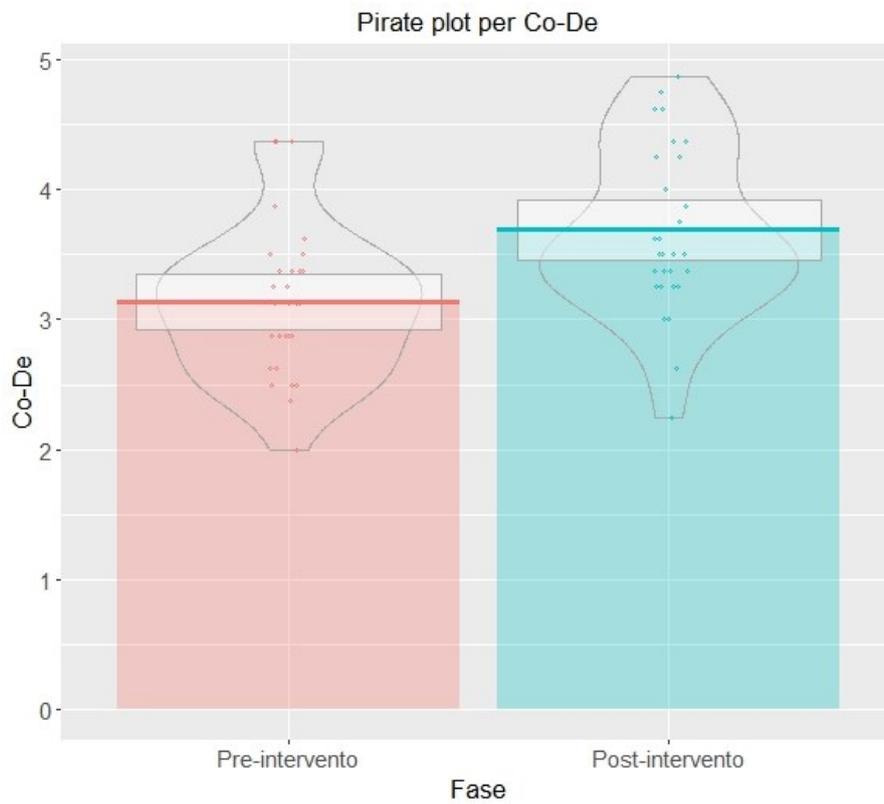
**Figura 37.** Pirate plot per ACE-R: Memoria.



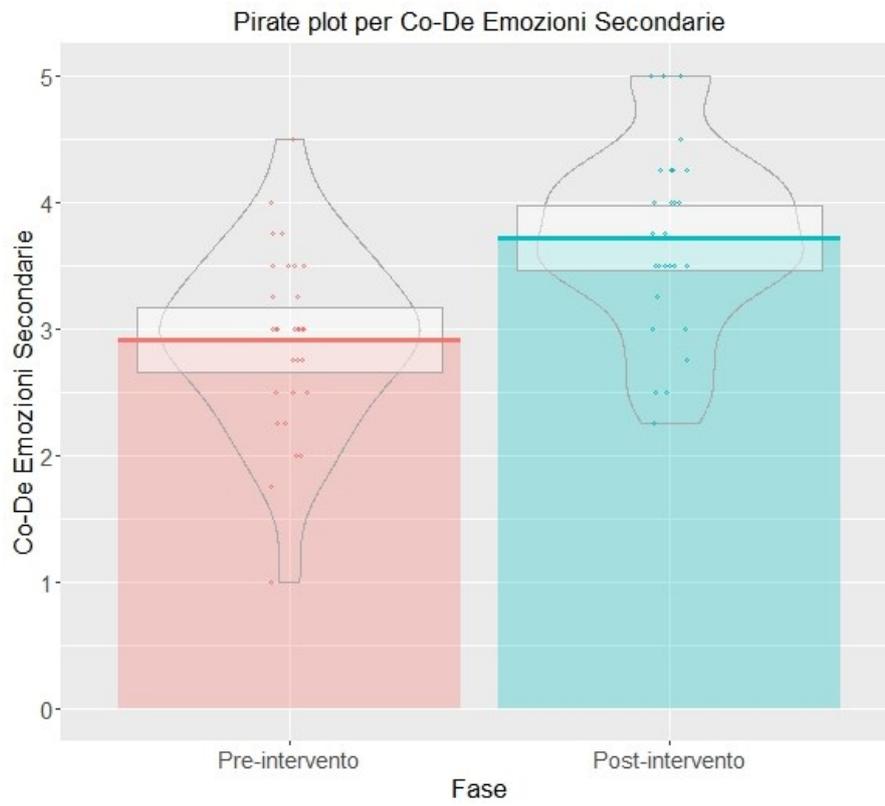
**Figura 38.** Pirate plot per ACE-R: Fluenza.



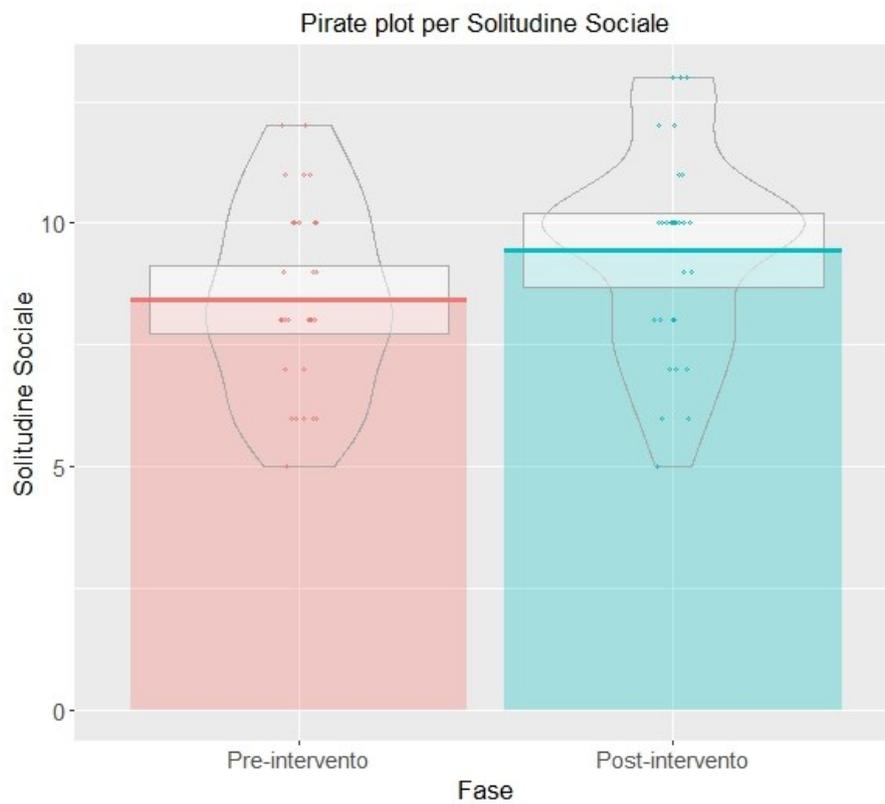
**Figura 39.** Pirate plot per Fluenza.



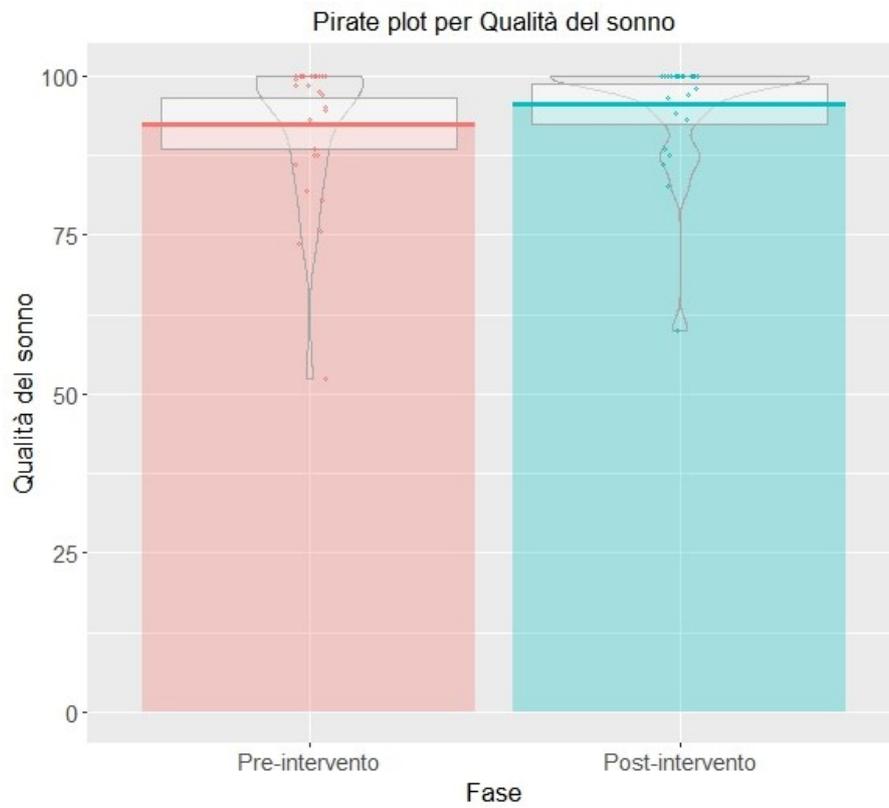
**Figura 40.** Pirate plot per Scala Co-De.



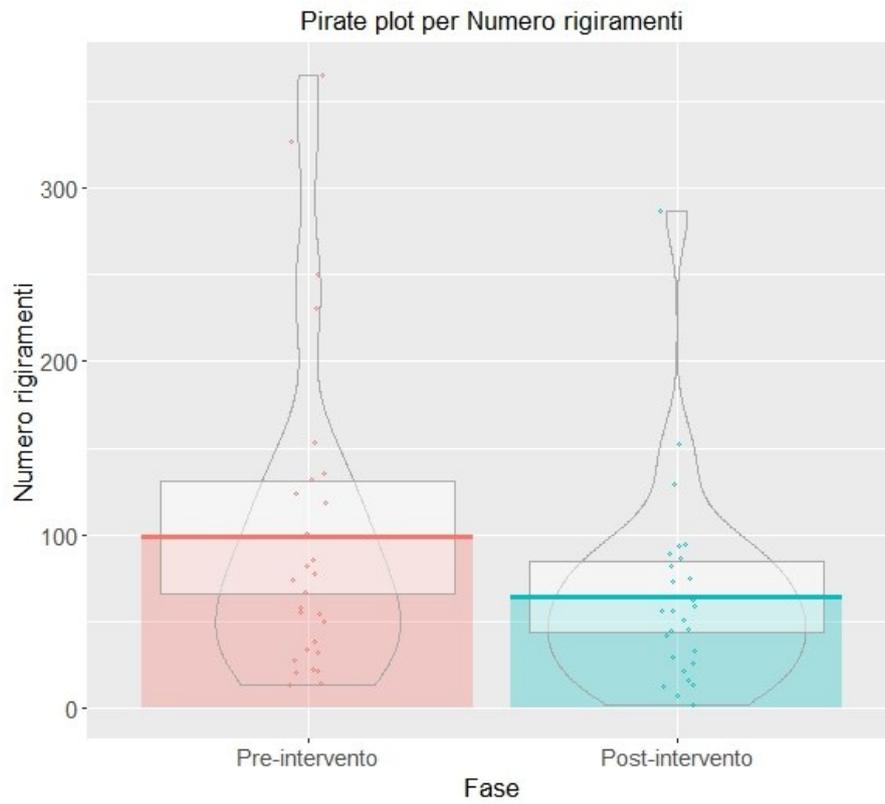
**Figura 41.** Pirate plot per Scala Co-De: Emozioni Secondarie.



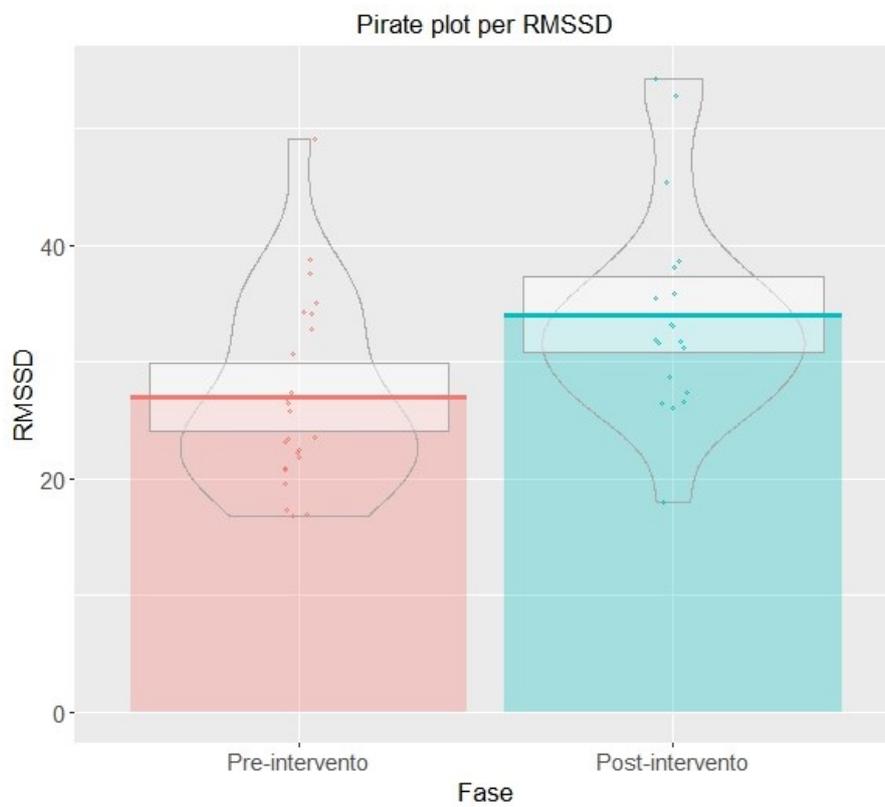
**Figura 42.** Pirate plot per De Jong Gierveld Loneliness Scale: Solitudine sociale.



**Figura 43.** Pirate plot per Qualità del sonno.



**Figura 44.** Pirate plot per Numero di rigiramenti.



**Figura 45.** Pirate plot per RMSSD (ms).

**Tabella 42.** Confronto tra modelli calcolati con analisi *per-protocol* e analisi *Intention-To-Treat*.

Variabile	Analisi per-protocol	Analisi Intention-To-Treat
<b>MoCA</b>	Gruppo	Significativo (Stima = 1.65 [.13; 3.18], p = .04)
	Gruppo*Fase	Non significativo
<b>MMSE</b>	Gruppo*Fase	Significativo (Stima = 3.34 [.10; 6.59], p = .04)
<b>ACE-R</b>	Gruppo	Non significativo
	Fase	Non significativo
	Gruppo*Fase	Non significativo
<b>ACE-R: Attenzione e Orientamento</b>	Gruppo*Fase	Significativo (Stima = 2.54 [.14; 4.94], p = .04)
<b>ACE-R: Memoria</b>	Gruppo	Non significativo
	Fase	Non significativo
	Anni in residenza	Significativo (Stima .76 [.08; 1.45], p = .03)
<b>ACE-R: Fluenza</b>	Fase	Non significativo
<b>ACE-R: Linguaggio</b>	Gruppo	Significativo (Stima = 3.48 [.72; 6.25], p = .02)
	Gruppo*Fase	Non significativo
	Scolarità	Significativo (Stima = .59 [.26; .92], p < .001)
<b>RMET</b>	Scolarità	Significativo (Stima = -.30 [-.52; -.07], p = .01)
<b>Q-VIA: Rapporto con il personale</b>	Fase	Non significativo
	Gruppo*Fase	Non significativo
<b>de Jong Gierveld Loneliness Scale: Solitudine sociale</b>	Fase	Non significativo
<b>Scala Co-De</b>	Fase	Significativo (Stima = .54 [.15; .92], p = .01)
	Scolarità	Non significativo
<b>Scala Co-De: Emozioni Primarie</b>	Scolarità	Non significativo
<b>Scala Co-De: Emozioni Secondarie</b>	Fase	Significativo (Stima = .73 [.16; 1.30], p = .02)
<b>Fluena</b>	Fase	Non significativo
	Scolarità	Non significativo
<b>Qualità del sonno</b>	Fase	Non significativo
<b>Numero di rigiramenti</b>	Gruppo	Non significativo
	Fase	Non significativo
<b>FR</b>	Genere	Non significativo
<b>FC</b>	Niente	Genere significativo (Stima = -6.73 [-12.27; -1.18], p = .02)
<b>RMSSD</b>	Fase	Significativo (Stima = 7.08 [.20; 13.62], p = .04)

*Sono riportate solo le variabili che hanno mostrato almeno un predittore significativo. Nella colonna Analisi per-protocol sono riportati i nomi dei predittori significativi, mentre nella colonna Analisi Intention-To-Treat viene detto se i predittori si sono confermati significativi con i relativi risultati oppure se non sono risultati significativi.*

## INDICE TABELLE

<b>Tabella 1.</b> Caratteristiche degli studi. ....	46
<b>Tabella 2.</b> Risultati degli studi. ....	49
<b>Tabella 3.</b> Analisi della sensibilità sulla QoL in PwD usando il metodo leave-one-out. ....	55
<b>Tabella 4.</b> Analisi della sensibilità sulla QoL in PwD sulla base di diversi valori di $r_{pre-post}$ e $r_{post-followup}$ . ....	56
<b>Tabella 5.</b> Analisi di moderazione sulla QoL in PwD per tipo di ICT Impiegato. ....	57
<b>Tabella 6.</b> Analisi di moderazione sulla QoL in PwD per situazione abitativa. ....	57
<b>Tabella 7.</b> Analisi di moderazione sulla QoL in PwD per setting sperimentale. ....	58
<b>Tabella 8.</b> Analisi della sensibilità sull'umore in PwD usando il metodo leave-one-out. ....	59
<b>Tabella 9.</b> Analisi della sensibilità sull'umore in PwD sulla base di diversi valori di $r_{pre-post}$ e $r_{post-followup}$ . ....	59
<b>Tabella 10.</b> Analisi della sensibilità sull'ansia in PwD sulla base di diversi valori di $r_{pre-post}$ e $r_{post-followup}$ . ....	61
<b>Tabella 11.</b> Analisi della sensibilità sul benessere in PwD sulla base di diversi valori di $r_{pre-post}$ e $r_{post-followup}$ . ..	62
<b>Tabella 12.</b> Analisi della sensibilità sui NPS in PwD usando il metodo leave-one-out. ....	63
<b>Tabella 13.</b> Analisi della sensibilità sui NPS in PwD sulla base di diversi valori di $r_{pre-post}$ e $r_{post-followup}$ . ....	64
<b>Tabella 14.</b> Analisi della sensibilità sull'umore in PwMCI usando il metodo leave-one-out. ....	65
<b>Tabella 15.</b> Analisi della sensibilità sull'umore in PwMCI sulla base di diversi valori di $r_{pre-post}$ e $r_{post-followup}$ . ...	66
<b>Tabella 16.</b> Analisi di moderazione sull'umore in PwMCI per tipo di ICT Impiegato. ....	67
<b>Tabella 17.</b> Analisi di moderazione sull'umore in PwMCI per situazione abitativa. ....	67
<b>Tabella 18.</b> Analisi di moderazione sull'umore in PwMCI per setting sperimentale. ....	68
<b>Tabella 19.</b> Analisi della sensibilità sulla QoL in PwMCI usando il metodo leave-one-out. ....	69
<b>Tabella 20.</b> Analisi della sensibilità sulla QoL in PwMCI sulla base di diversi valori di $r_{pre-post}$ e $r_{post-followup}$ . ....	69
<b>Tabella 21.</b> Analisi della sensibilità sull'ansia in PwMCI sulla base di diversi valori di $r_{pre-post}$ e $r_{post-followup}$ . ....	71
<b>Tabella 22.</b> Analisi della sensibilità sull'autostima in PwMCI sulla base di diversi valori di $r_{pre-post}$ e $r_{post-followup}$ . .....	72
<b>Tabella 23.</b> GRADE assessment per gli outcome nelle PwD. ....	73
<b>Tabella 24.</b> GRADE assessment per gli outcome nelle PwMCI. ....	74
<b>Tabella 25.</b> Confronto tra cluster nelle variabili demografiche e nel MoCA. Sono inclusi anche i soggetti che hanno lasciato lo studio dopo la fase pre-intervento (N = 38). ....	86
<b>Tabella 26.</b> Confronto tra cluster nelle variabili demografiche e nel MoCA. Sono esclusi i partecipanti che hanno lasciato lo studio dopo la fase pre-intervento (N = 30). ....	86
<b>Tabella 27.</b> Attività del gruppo che ha svolto la CST e del gruppo di controllo attivo. ....	96
<b>Tabella 28.</b> Statistiche descrittive (M e DS) del gruppo sperimentale e del gruppo di controllo al pre-intervento e al post-intervento nelle variabili cognitive e nelle relative sottoscale. ....	100
<b>Tabella 29.</b> Statistiche descrittive (M e DS) del gruppo sperimentale e del gruppo di controllo al pre-intervento e al post-intervento nelle variabili relative alla cognizione sociale, nelle variabili psicosociali, nelle variabili cliniche e nelle relative sottoscale. ....	100
<b>Tabella 30.</b> Medie e DS del gruppo sperimentale e del gruppo di controllo al pre-intervento ed al post-intervento nelle variabili psicofisiologiche e nelle relative sottoscale. ....	101
<b>Tabella 31.</b> Risultati dei modelli parametrici e non parametrici per le variabili cognitive e le relative sottoscale. ....	102
<b>Tabella 32.</b> Risultati dei modelli parametrici e non parametrici per le variabili relative alla cognizione sociale, le variabili psicosociali, le variabili cliniche e le relative sottoscale. ....	104
<b>Tabella 33.</b> Risultati dei modelli parametrici e non parametrici per le variabili psicofisiologiche. ....	105
<b>Tabella 34.</b> Confronto degli effetti osservati nel totale dei soggetti, nei soggetti ad alto funzionamento cognitivo e nei soggetti a basso funzionamento cognitivo. ....	112
<b>Tabella 35.</b> Livelli e regole definienti Scala Co-De .....	172

<b>Tabella 36.</b> Differenze in tutte le variabili indagate tra i partecipanti che hanno partecipato alla fase post-intervento e quelli che hanno lasciato lo studio dopo la fase pre-intervento.....	174
<b>Tabella 37.</b> Differenze demografiche tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo.....	175
<b>Tabella 38.</b> Differenze demografiche tra i due sessi.....	175
<b>Tabella 39.</b> Differenze demografiche tra i tipi di residenza (casa di riposo vs. residenza protetta). ....	176
<b>Tabella 40.</b> Differenze demografiche tra le singole strutture residenziali.....	176
<b>Tabella 41.</b> Differenze demografiche tra i singoli cluster.....	176
<b>Tabella 42.</b> Confronto tra modelli calcolati con analisi per-protocol e analisi Intention-To-Treat. ....	186

## INDICE FIGURE

<b>Figura 1.</b> Diagramma PRIMSA 2020 sulle diverse fasi della ricerca sistematica. ....	45
<b>Figura 2.</b> Traffic light plot che mostra il Risk of bias assessment usando lo strumento RoB 2 sulla QoL con i relativi i giudizi in ogni singolo dominio per ogni risultato individuale. ....	51
<b>Figura 3.</b> Bar plot che mostra il Risk of bias assessment usando lo strumento RoB 2 sulla QoL con i relativi i giudizi in ogni singolo dominio per il totale degli studi. ....	52
<b>Figura 4.</b> Traffic light plot che mostra il Risk of bias assessment usando lo strumento ROBINS-I sulla QoL con i relativi i giudizi in ogni singolo dominio per ogni risultato individuale. ....	53
<b>Figura 5.</b> Bar plot che mostra il Risk of bias assessment usando lo strumento ROBINS-I sulla QoL con i relativi i giudizi in ogni singolo dominio per il totale degli studi. ....	53
<b>Figura 6.</b> Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare la QoL in PwD.....	55
<b>Figura 7.</b> Funnel plot della QoL nei PwD. ....	57
<b>Figura 8.</b> Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare l'umore in PwD. ....	58
<b>Figura 9.</b> Funnel plot dell'umore nei PwD. ....	60
<b>Figura 10.</b> Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel ridurre l'ansia in PwD. ....	61
<b>Figura 11.</b> Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare il benessere in PwD.....	62
<b>Figura 12.</b> Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel ridurre i NPS in PwD.....	63
<b>Figura 13.</b> Funnel plot dei NPS nei PwD. ....	64
<b>Figura 14.</b> Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare l'umore nelle PwMCI. ....	65
<b>Figura 15.</b> Funnel plot dell'umore nelle PwMCI. ....	67
<b>Figura 16.</b> Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare la QoL nelle PwMCI.....	68
<b>Figura 17.</b> Funnel plot della QoL nei PwMCI. ....	70
<b>Figura 18.</b> Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel ridurre l'ansia in PwMCI.....	71
<b>Figura 19.</b> Forest plot sull'efficacia degli interventi basati sulle ICT nel migliorare l'autostima in PwMCI.....	72
<b>Figura 20.</b> Line plot contenente gli $\varepsilon^2_p$ in ordine decrescente di magnitudine per il predittore "gruppo" rispetto a tutte le variabili analizzate. ....	107
<b>Figura 21.</b> Line plot contenente gli $\varepsilon^2_p$ in ordine decrescente di magnitudine per il predittore "fase di intervento" rispetto a tutte le variabili analizzate. ....	108
<b>Figura 22.</b> Line plot contenente gli $\varepsilon^2_p$ in ordine decrescente di magnitudine per il predittore "gruppo * fase" rispetto a tutte le variabili analizzate.....	108
<b>Figura 23.</b> Line plot contenente gli $\varepsilon^2_p$ in ordine decrescente di magnitudine per il predittore "genere" rispetto a tutte le variabili analizzate. ....	109
<b>Figura 24.</b> Line plot contenente gli $\varepsilon^2_p$ in ordine decrescente di magnitudine per il predittore "età" rispetto a tutte le variabili analizzate. ....	109
<b>Figura 25.</b> Line plot contenente gli $\varepsilon^2_p$ in ordine decrescente di magnitudine per il predittore "scolarità" rispetto a tutte le variabili analizzate.....	110
<b>Figura 26.</b> Line plot contenente gli $\varepsilon^2_p$ in ordine decrescente di magnitudine per il predittore "anni trascorsi in residenza" rispetto a tutte le variabili analizzate.....	110
<b>Figura 27.</b> Line plot contenente gli $\varepsilon^2_p$ in ordine decrescente di magnitudine per il predittore "MoCA pre-intervento" rispetto a tutte le variabili analizzate. ....	111
<b>Figura 28.</b> Line plot contenente gli $\varepsilon^2_p$ in ordine decrescente di magnitudine per il predittore "MMSE pre-intervento" rispetto a tutte le variabili analizzate. ....	111
<b>Figura 29.</b> Matrice delle correlazioni calcolate solo sul gruppo CST.....	115
<b>Figura 30.</b> Matrice delle correlazioni calcolate solo sul gruppo di controllo.....	116
<b>Figura 31.</b> Pirate plot per MMSE. ....	177
<b>Figura 32.</b> Pirate plot per MoCA. ....	178

<b>Figura 33.</b> Pirate plot per ACE-R. ....	178
<b>Figura 34.</b> Pirate plot per ACE-R: Attenzione e Orientamento. ....	179
<b>Figura 35.</b> Pirate plot per ACE-R: Linguaggio. ....	180
<b>Figura 36.</b> Pirate plot per Q-VIA: Relazione con il personale. ....	180
<b>Figura 37.</b> Pirate plot per ACE-R: Memoria. ....	181
<b>Figura 38.</b> Pirate plot per ACE-R: Fluenza. ....	181
<b>Figura 39.</b> Pirate plot per Fluenza. ....	182
<b>Figura 40.</b> Pirate plot per Scala Co-De. ....	182
<b>Figura 41.</b> Pirate plot per Scala Co-De: Emozioni Secondarie. ....	183
<b>Figura 42.</b> Pirate plot per De Jong Gierveld Loneliness Scale: Solitudine sociale. ....	184
<b>Figura 43.</b> Pirate plot per Qualità del sonno. ....	184
<b>Figura 44.</b> Pirate plot per Numero di rigiramenti. ....	185
<b>Figura 45.</b> Pirate plot per RMSSD (ms). ....	185

## INDICE FORMULE

(1).....	40
(2).....	40
(3).....	40
(4).....	41
(5).....	41
(6).....	41
(7).....	41
(8).....	41
(9).....	42
(10).....	42
(11).....	42
(12).....	42
(13).....	43
(14).....	43
(15).....	43
(16).....	85