



**UNIVERSITÀ  
DI PARMA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**CORSO DI LAUREA IN  
PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**PARKINSON COGNITIVE EXAMINATION (PaCE): UN NUOVO  
STRUMENTO PER LA DIAGNOSI PRECOCE DEL DEFICIT  
COGNITIVO NELLA MALATTIA DI PARKINSON**

**Relatore:**

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

**Controrelatore:**

***Chiar.mo Prof. STEFANO ZAGO***

**Laureanda:**

***AURORA CORSO***

**ANNO ACCADEMICO 2021-2022**

## Indice

<b>Abstract</b> .....	8
<b>Introduzione</b> .....	9
<b>Capitolo 1</b>	
<b>La storia della malattia</b> .....	11
I.1 La Malattia di Parkinson.....	15
I.2 Epidemiologia.....	16
I.3 Eziologia.....	17
I.4 Criteri e caratteristiche diagnostiche.....	20
I.4.1 Le alterazioni cognitive nel Parkinson.....	26
I.4.2 Uso di strumenti di <i>imaging</i> nella diagnosi di PD.....	29
I.5 La terapia.....	30
I.6 La valutazione neuropsicologica della Malattia di Parkinson.....	35
I.6.1 Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT).....	38
I.6.2 Milan Overall Dementia Assessment (MODA).....	39
I.6.3 Mini Mental Parkinson Test (MMPT).....	40
I.6.4 Frontal Assessment Battery (FAB).....	41
I.6.5 Montreal Cognitive Assessment Evaluate (MoCA).....	41
I.6.6 Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA).....	43
I.6.7 Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS) .....	45
<b>Capitolo 2</b>	
<b>Ricerca sperimentale: Parkinson's disease Cognitive Examination (PaCE)</b> .....	47
II.1 Obiettivi.....	47
II.2 Materiali e metodi.....	47

II.2.1 Campione.....	47
II.2.2 Strumenti.....	52
II.2.3 Procedura.....	57
II.3 Analisi statistiche.....	59
<b>Capitolo 3</b>	
<b>Risultati.....</b>	<b>63</b>
III.1 Descrizione del campione.....	63
III.2 Calcolo di validità di contenuto.....	67
III.3 Calcolo di validità convergente.....	69
III.4 Calcolo di validità divergente.....	71
III.5 Calcolo proprietà diagnostiche intrinseche e post test nel gruppo sperimentale...	72
III.6 Calcolo proprietà diagnostiche intrinseche e post test nella discriminazione tra casi e controlli.....	78
III.7 Calcolo proprietà diagnostiche intrinseche e post test nella discriminazione tra casi e controlli senza pazienti francamente compromessi.....	79
<b>Capitolo 4</b>	
<b>Discussione.....</b>	<b>81</b>
IV.1 Limiti dello studio e possibilità future.....	85
<b>Conclusioni.....</b>	<b>86</b>
<b>Appendice.....</b>	<b>87</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>93</b>

## Indice figure

Figura 1: Genere campione pazienti (PD) e campione controllo (HC).....	48
Figura 2: Boxplots rappresentanti il range di variazione dell'età nel campione di controllo (HC) e in quello sperimentale (PD).....	49
Figura 3: Boxplots rappresentanti il range di variazione della scolarità nel campione di controllo (HC) e in quello sperimentale (PD).....	50
Figura 4: Occupazione nel campione dei pazienti (PD) e nel campione di controllo (HC).....	51
Figura 5: Heatmap rappresentante la correlazione esistente tra i vari test del PaCE.....	67
Figura 6: Heatmap rappresentante la correlazione esistente tra i vari test del PaCE e quelli relativi al PD-CRS.....	69
Figura 7: Heatmap rappresentante la correlazione esistente tra i vari test del PaCE e quelli relativi all'HADS.....	71
Figura 8: Barplot rappresentante i punteggi ottenuti nella PD-CRS nel gruppo sperimentale.....	72
Figura 9: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Test di velocità psicomotoria (PMS_T) .....	75
Figura 10: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Test di Stroop parte lettura, time (SCWT_W_time) .....	75
Figura 11: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Symbol Digit Modalities Test (SDMT).....	76
Figura 12: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Test di denominazione di verbi d'azione (AVNT_tot) .....	76

Figura 13: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Test delle fluenze fonemiche (PVF_T) .....	77
Figura 14: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Test delle fluenze di verbi (VVF_T) .....	77

## Indice tabelle

Tabella 1: Tabella rappresentante età, educazione e genere nel gruppo di controllo....	63
Tabella 2: Tabella rappresentante occupazione, educazione e genere nel gruppo di controllo.....	64
Tabella 3: Tabella rappresentante età, educazione e genere nel gruppo sperimentale...	65
Tabella 4: Tabella rappresentante occupazione, educazione e genere nel gruppo sperimentale.....	66
Tabella 5: Tabella rappresentante le proprietà intrinseche e post test nel gruppo sperimentale.....	74
Tabella 6: Tabella rappresentante le proprietà diagnostiche ottenute nella discriminazione casi-controlli .....	78
Tabella 7: Tabella rappresentante le proprietà diagnostiche ottenute nella discriminazione casi-controlli senza i soggetti compromessi.....	80
Appendice.....	87
Tabella 1: Tabella delle matrici di correlazione validità di contenuto (PaCE).....	87
Tabella 2: Tabella dei p-value associati alla matrice di correlazione validità di contenuto (PaCE).....	88
Tabella 3: Tabella delle matrici di correlazione validità convergente (PaCE e PD-CRS).....	89
Tabella 4: Tabella dei p-value associati alla matrice di correlazione validità convergente (PaCE e PD-CRS).....	90
Tabella 5: Tabella delle matrici di correlazione validità divergente (PaCE e HADS)...	91
Tabella 6: Tabella dei p-value associati alla matrice di correlazione validità divergente (PaCE e HADS).....	92

## **Ringraziamenti**

Questo elaborato è dedicato ad alcune persone per me fondamentali.

Al mio relatore, Prof. Caffarra che mi ha accompagnata nella stesura di questo elaborato.

Al Prof. Zago e Teresa, i quali hanno reso possibile la realizzazione di questo progetto di ricerca e mi hanno guidata passo dopo passo permettendomi di crescere professionalmente.

Ai miei genitori, che sono i miei più grandi sostenitori, sempre pronti a fare il tifo per me e a spronarmi in ogni cosa faccio.

Al mio compagno di vita Roberto, il quale riesce a trasformare giorni più grigi in un bellissimo arcobaleno solamente con un abbraccio. Lui ha sempre creduto in me anche quando io stessa non ci credevo.

Alla mia amica, anzi sorella, Giulia che dice sempre la parola giusta al momento giusto e con cui condivido ogni momento della mia vita, i suoi consigli mi accompagnano sempre in ogni momento.

A Tina, una delle ragazze più buone e dolci che io abbia mai conosciuto, la sua presenza per me è una costante e lo sarà sempre.

A Taylor, l'amica di sempre con la quale sono cresciuta e con la quale ho condiviso alcuni dei momenti più belli e non della mia vita, lei mi è stata accanto sempre e comunque.

A Bea, un uragano di felicità che ho avuto l'onore di conoscere durante questo periodo di studi ma che, in poco tempo, è diventata per me indispensabile, un punto di riferimento costante nella mia vita.

## **Abstract**

L'obiettivo di questo studio è la creazione di un nuovo strumento di valutazione per la diagnosi precoce del deficit cognitivo nella Malattia di Parkinson: il Parkinson's disease Cognitive Examination (PaCE).

La Malattia di Parkinson (PD) è un disturbo neurodegenerativo progressivo del sistema nervoso centrale, caratterizzato da sintomi motori quali: rigidità, tremore a riposo e bradicinesia. Tuttavia, i sintomi motori non sono gli unici presenti nella malattia; al giorno d'oggi, le caratteristiche non motorie, come il deterioramento cognitivo e la demenza, sono sempre più riconosciute come parte del disturbo. I disturbi cognitivi possono però manifestarsi anche con un'entità non troppo grave, non interferendo così con le attività della vita quotidiana; questo stadio viene chiamato "Mild Cognitive Impairment (MCI)". Si definisce, invece, "Complesso Malattia di Parkinson-Demenza (PD-D)" una condizione in cui, in associazione alla Malattia di Parkinson, sono presenti alterazioni importanti riguardanti l'attenzione, le funzioni esecutive e visuo-spaziali, le quali interferiscono con le attività della vita quotidiana.

I sintomi cognitivi sono, quindi, posti come focus principale di questo studio, il quale ha il fine ultimo di individuare eventuali alterazioni cognitive precocemente in questi pazienti, per poter sviluppare un protocollo riabilitativo idoneo per il loro trattamento.

In questo studio sono stati coinvolti pazienti con Malattia di Parkinson (N=26) e soggetti sani (N=100).

Anche se saranno necessari ulteriori studi, i risultati relativi alle analisi statistiche hanno riportato degli esiti promettenti circa la bontà di questa nuova batteria neuropsicologica.



## **Introduzione**

Questa ricerca include uno studio preliminare relativo alla creazione di una nuova batteria di valutazione cognitiva per la Malattia di Parkinson: il Parkinson's disease Cognitive Examination (PaCE).

Durante la mia esperienza di tirocinio presso l'Ospedale Maggiore-Policlinico di Milano, ambulatorio di Neuropsicologia, ho potuto partecipare a questo progetto di ricerca, il quale era già parzialmente avviato ma non era ancora avvenuta alcuna somministrazione della batteria presa in esame.

I sintomi cognitivi sono, quindi, posti come focus principale di questa ricerca, la quale è orientata alla creazione di un vero e proprio strumento di valutazione e *screening* delle funzioni cognitive in soggetti con Malattia di Parkinson, affinché tali deficit si possano individuare precocemente, con il fine ultimo di sviluppare un protocollo riabilitativo idoneo per il loro trattamento.

Il seguente elaborato è articolato in cinque capitoli.

Lo scopo del primo capitolo è quello di dare una visione il più completa possibile della Malattia di Parkinson, nello specifico, a partire dai cenni storici della malattia fino a descriverne l'epidemiologia, l'eziologia e i criteri diagnostici. Un paragrafo a parte è stato dedicato alle alterazioni cognitive, in cui sono state definite le seguenti forme che possono essere o meno associate al disturbo, ovvero il Mild Cognitive Impairment (MCI) e il Complesso Malattia di Parkinson-Demenza.

A seguire, ulteriori approfondimenti sono stati attuati sull'uso di strumenti di *imaging* strutturale e funzionale nella diagnosi di PD e sulla terapia.

Il primo capitolo si conclude descrivendo il processo di valutazione neuropsicologica della Malattia di Parkinson, in particolare approfondendo la parte di testistica utilizzata

in questo contesto. Nello specifico si è discusso dei seguenti test: Rivermead Behavioral Memory Test, (RBMT) Milan Overall Dementia Assessment (MODA), Mini Mental Parkinson Test (MMPT), Frontal Assessment Battery (FAB), Montreal Cognitive Assessment Evaluate (MoCA), Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) e il Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS).

Il secondo capitolo inizia con l'introduzione del Parkinson disease Cognitive Examination (PaCE), di cui vengono descritti approfonditamente i vari test che lo compongono. Seguono altri paragrafi, di cui uno dedicato ai materiali e metodi della ricerca e un altro dedicato, invece, alle analisi statistiche.

Nel terzo capitolo vengono discussi i risultati relativi alle analisi descrittive e quantitative, attraverso grafici e tabelle, sottolineando gli aspetti che mettono in relazione le variabili sociodemografiche ma soprattutto focalizzandosi sui dati relativi al calcolo delle proprietà diagnostiche intrinseche e post test del PaCE.

Nel quarto capitolo si riportano i commenti ai risultati ottenuti dall'analisi dei dati, evidenziando gli aspetti più rilevanti per lo scopo dell'indagine. Infine, vengono riportati i limiti dello studio e le possibili ricerche future.

## Capitolo I

### La storia della malattia

Già nel 1000 a.C. alcuni trattati indiani di medicina “Ayurveda” descrivevano una forma clinica chiamata *Kampavata* (kampa=tremore), i cui sintomi erano assimilabili a quelli dell’attuale Malattia di Parkinson (Manyam, 1990).

Secondo alcune fonti di medicina cinese, nel 1180 a.C., Zhang Zihe (1156-1228) descrisse un probabile caso di Malattia di Parkinson, ponendo maggiore enfasi sugli aspetti motori e non motori (Zhang et al, 2006).

Uno dei sintomi cardine del disturbo di Parkinson, individuato fin dall’antichità, è il tremore, il quale venne citato da Ippocrate da Kos (460-370 a.C.) nel Corpus Ippocraticum, da Aulo Cornelius Celsus (25 a.C.- 50 d.C.) nel De Medicina e da Galeno di Pergamo (130-200 a.C.), quest’ultimo propone anche una distinzione tra tremore e palpitazione. Ulteriori specificazioni sul tremore sono state fornite nel Seicento e nel Settecento da autori come Franciscus De la Boe (1614-1672) e Gerard van Swieten (1700-1772). Inoltre, un ulteriore personaggio illustre che ha descritto la Malattia di Parkinson fu Leonardo da Vinci (1452-1519).

Storicamente importante fu il trattato di Francois Boissier de la Sauvages de la Croix (1706-1767), il quale descriveva diverse forme di propulsione (*scelotyrbe*) che potevano essere assimilabili all’attuale accelerazione progressiva della deambulazione dei soggetti con Parkinson.

James Parkinson, nel 1817, descrisse per la prima volta la Malattia di Parkinson chiamandola “Paralisi Agitante” nel suo piccolo volumetto. Egli fu un medico inglese, membro del Royal College of Surgeons, che pubblicò una grande mole di articoli scientifici nel campo medico, geologico, paleontologico e sociologico (Teive, 1998).

L'autore definì la patologia come caratterizzata da: “tremori involontari in parti non in movimento, con tendenza a piegare il tronco in avanti e a passare dal camminare al correre, mentre la sensibilità e l'intelligenza sembrano intatte”. Il Dottor Parkinson non sembra, tuttavia, far riferimento alla rigidità e alla lentezza dei movimenti che, invece, insieme al tremore, costituiscono i sintomi principali della malattia (Gnocchi, 2013).

La sua descrizione, inoltre, includeva alcuni elementi tipici della malattia: il tremore a riposo, la festinazione e le modificazioni posturali.

Il medico inglese descrisse 6 casi di Malattia di Parkinson, di cui solo 3 nel dettaglio; nonostante ciò, è nota la chiarezza e i dettagli delle sue osservazioni; infatti, le sue intuizioni sulla natura della malattia sono ancora considerate valide (Parkinson, 1817).

Purtroppo, Parkinson non ebbe modo di vedere la sua scoperta riconosciuta mentre era in vita; solo nel 1850, grazie al medico Germain Sée (1818-1896), si realizzò quanto detto.

Successivamente, si ebbe con Jean-Martin Charcot (1825- 1893), verso la metà dell'800, una descrizione più dettagliata della malattia, riprendendo gli studi di Parkinson nel 1861.

Jean-Martin Charcot e Alfred Vulpian, ampliarono la descrizione della malattia, soprattutto per aiutare i medici francesi nell'effettuare una diagnosi più accurata possibile (Montenero, 2018).

Uno dei contributi più importanti di Charcot riguarda la denominazione della malattia; infatti, si passa da “Paralisi Agitante” a “Malattia di Parkinson”, per celebrare il nome del suo scopritore (Walusinski, 2018).

Inoltre, diede importanti contributi nella descrizione del quadro clinico, definendo la presenza fondamentale di quattro sintomi: tremore, lentezza del movimento, rigidità e difficoltà nell'equilibrio. Questi sintomi furono molto importanti per la diagnosi differenziale con altre patologie e per la definizione di un primo trattamento da effettuare.

Tutto ciò è stato possibile grazie all'incarico di Charcot all'interno dell'ospedale francese Salpêtrière, in cui erano ricoverati diversi pazienti con varie patologie neurologiche.

Inoltre, Charcot ideò lo sfigmografo, uno strumento utile per la registrazione dei tremori e dei movimenti del polso, grazie al quale riuscì a differenziare il tremore durante l'attività e il tremore parkinsoniano presente durante il riposo (Teive, 1998).

Paul Richer (1849-1933) fu uno degli allievi prediletti di Charcot, il quale fornì le prime raffigurazioni della mimica e delle posture della Malattia di Parkinson.

Nel 1912 Friederich Lewy individuò il più importante marker del disturbo di Parkinson, questo riguardava le inclusioni neuronali sferiche che riscontrò nel nucleo dorsale motorio del vago e nel nucleo basale di Meynert. Successivamente, nel 1921, Tretiakoff ribadì il ruolo della substantia nigra rilevando che le lesioni possano precedere i sintomi del Parkinson di settimane e mesi.

Storicamente ampio spazio venne dato anche ai trattamenti della malattia, i quali erano piuttosto stravaganti:

- La medicina antica indiana e cinese proponeva rimedi fitoterapici;
- Il Dottor Parkinson raccomandava il salasso per alleviare i sintomi;
- Alcuni medici effettuavano un foro nelle vene del collo per applicare prodotti caustici, revulsivanti che davano alla ferita l'aspetto di una vescica fresca, nella quale veniva inserito un pezzo di carbone per far fuoriuscire pus e sangue e consentiva anche la decongestione del midollo irritato;
- Charcot, convinto che la sindrome derivasse da una nevrosi, la trattava con la psicoterapia, avvalendosi anche di una particolare sedia ed un elmetto vibrazionale;

- Alcuni medici facevano assumere ai pazienti i decotti di belladonna bolliti, derivati da una pianta, per controllare l'incessante salivazione dei pazienti, migliorare la scialorrea e, in misura minore, il tremore e la rigidità muscolare.

Riguardo ai trattamenti chirurgici, il medico Irving Cooper (1922-1985) operò circa 5000 casi di Parkinson e fu considerato il pioniere della neurochirurgia funzionale, ideando numerose tecniche chirurgiche per il trattamento della malattia (Das et al, 1998).

Successivamente, la tecnica chirurgica venne ripresa negli anni Ottanta del Novecento tramite stimolazione elettrica del talamo e del sub-talamo, per controllare il tremore. A tal proposito, Alim-Luis Benabid nel 1987 impiantò, con il suo gruppo di medici, questo sistema di stimolazione del talamo.

Un'importante scoperta venne fatta nel 1960 da Oleh Hornykiewicz, il quale descrisse la riduzione della dopamina nello striatum e nella substantia nigra in pazienti deceduti con Malattia di Parkinson. Birkmaier fu uno dei primi medici ad utilizzare la Levodopa, per via endovenosa, per trattare alcuni pazienti parkinsoniani (Hornykiewicz, 2002).

Negli anni Settanta del Novecento, venne dimostrata l'efficacia nel trattamento cronico della Malattia con Levodopa, nonostante vennero resi noti anche alcuni effetti collaterali, quali movimenti involontari, nausea e vomito, causati dall'uso prolungato del farmaco. Infatti, per contrastare tali effetti indesiderati, vennero create delle preparazioni combinate di levodopa e inibitori della decarbossilasi periferica.

Al giorno d'oggi, la Malattia di Parkinson è molto più frequente di quanto si pensi; difatti ogni anno si registrano 20 casi ogni 100.000 abitanti, senza distinzione di genere o etnia. Molti personaggi celebri sono stati, inoltre, colpiti da questa patologia: ad esempio, Mao Tse Tung, Adolf Hitler, Harry Truman e Francisco Franco (Yahr, 1986).

## **I.1 La Malattia di Parkinson**

La Malattia di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa progressiva del sistema nervoso centrale, caratterizzata da sintomi motori quali: rigidità, tremore a riposo e bradicinesia. Questa patologia è caratterizzata da una serie di segni distintivi: una causa sconosciuta; un'insorgenza insidiosa dopo un normale funzionamento del sistema nervoso centrale nel corso della vita; un decorso gradualmente progressivo che può perdurare nel tempo; una lenta distruzione dei neuroni che attribuisce al disturbo anche la denominazione di atrofia neuronale (Gnocchi, 2013). Una precisazione da fare, inoltre, riguarda il decorso, il quale può essere estremamente variabile: vi sono casi in cui è presente una progressione repentina dei sintomi e casi in cui vi sono lunghi periodi di stabilità (Marsden, & Fahn, 1981).

La PD rappresenta una delle forme più frequenti di parkinsonismo; occorre, però, differenziare la Malattia di Parkinson, la quale è la causa più comune del parkinsonismo, dai parkinsonismi atipici, definiti come particolari condizioni sporadiche, quali paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale e atrofia multisistemica.

Sono presenti due fenotipi motori classici di PD: fenotipo tremorigeno, in cui prevale il tremore, e il fenotipo acinetico, in cui prevale rigidità e bradicinesia (Papagno, & Bolognini, 2020).

Infine, è importante precisare che, nonostante la PD sia una tra le più frequenti malattie neurodegenerative, molto spesso il paziente e la propria famiglia tendono ad accorgersi tardi della sua presenza; questo perché, all'esordio, i sintomi sono sfumati e non creano grosse disabilità, tali da ingannare anche lo stesso medico (Gnocchi, 2013).

## **I.2 Epidemiologia**

Secondo il DSM-5: “la prevalenza del morbo di Parkinson negli Stati Uniti è in costante aumento con l’età da circa lo 0,5% nell’età compresa tra 65 e 69 anni al 3% all’età di 85 anni e più. Il morbo di Parkinson è più comune nei maschi che nelle femmine” (APA, 2014).

In generale, possiamo affermare che l’incidenza stimata di tale disturbo vari da 5 a 20/100.000 casi per anno. Questa variabilità dipende, certamente, dal fatto che le caratteristiche demografiche delle popolazioni sono diverse, così come i metodi di indagine dei casi e dei criteri diagnostici.

Ciò che sembra essere accertato è che la Malattia di Parkinson aumenti con l’età; infatti, l’incidenza di soggetti di età pari o superiore a 80 anni può essere 1000 volte superiore a quella di persone di età inferiore a 40 anni e 10 volte superiore a quella di soggetti di 60 anni. L’associazione tra aumento dell’età e incidenza della PD può riflettere una vulnerabilità neuronale, legata all’età stessa, oppure ad un meccanismo causale dipendente dal passare del tempo.

Per quanto riguarda la mortalità, è possibile affermare che la PD non sia causa diretta di morte; tuttavia, molteplici studi mostrano un triplice aumento di decessi in questi pazienti. Bisogna comunque ricordare che i tassi di mortalità variano in base alle differenze demografiche, socioeconomiche e culturali delle popolazioni; inoltre, altri fattori che influenzano la ridotta sopravvivenza possono essere: instabilità posturale, disordini dell’andatura, allucinazioni, demenza e scarsa risposta alla terapia dopaminergica (Jankovic, & Tolosa, 2015).

Diversi studi epidemiologici sulla PD hanno evidenziato i principali fattori di rischio, i quali sembrerebbero legati, per lo più, all’attività agricola, poiché si usano pesticidi,



insetticidi ed erbicidi (A.Re.S.S. Piemonte, 2010). Inoltre, Davis et al. (1979) hanno descritto il primo caso di Parkinson dovuto all'assunzione dell'"eroina sintetica" e, da allora, diversi ricercatori si sono occupati di riprodurre i sintomi della PD somministrando questa sostanza ai primati per verificarne gli effetti (Gnocchi, 2013).

### **I.3 Eziologia**

Numerosi studi hanno contribuito a rendere noti i meccanismi responsabili dei sintomi principali della malattia; tuttavia, la vera causa della patologia rimane tutt'ora sconosciuta. Nonostante ciò, tra le possibili cause sono state considerate i traumi cranici ripetuti, le infezioni cerebrali, l'ereditarietà e le sostanze tossiche ambientali. I meccanismi eziopatogenetici che sono responsabili della morte neuronale nella PD non sono conosciuti. (Gnocchi, 2013).

Inoltre, alcuni studi, indicano un ruolo sempre più importante dei fattori genetici nei casi della PD; infatti, vi sono concordanze sui tassi della malattia tra gemelli monozigoti e dizigoti, i quali suggeriscono il ruolo importante dell'ereditarietà, in particolare nei casi con esordio di età inferiore a 50 anni. Una delle mutazioni riguarda l' $\alpha$ -sinucleina, la quale è alla base di una forma autosomica dominante non frequente nella PD e di una forma autosomica recessiva frequente con esordio precoce nella PD.

La mutazione del gene DJ1, invece, è responsabile di una forma autosomica recessiva ad esordio precoce, a progressione lenta, con ottima risposta al L-dopa, elevata incidenza di complicanze psichiatriche e distonia focale.

La mutazione del gene PINK1, inoltre, causa una forma autosomica recessiva ad esordio tra i 30 e i 50 anni, simile alla malattia della parkina.

Infine, la mutazione del gene LRRK2 è responsabile del 5/6% di tutte le forme familiari e dell'1/2% delle forme apparentemente sporadiche (Antony et al., 2013).

Un'ipotesi eziologica largamente diffusa afferma che la PD compaia a seguito di un'interazione tra fattori ambientali, genetici e di invecchiamento (Jankovic, & Tolosa, 2015).

In particolare, è importante affermare che nel paziente parkinsoniano vi è una degenerazione delle cellule della sostanza nera per cui non si produce più la dopamina. Il deficit dopaminergico può essere più o meno grave e può comportare, oltre i classici sintomi motori, anche disfunzioni cognitive, affettive e motivazionali, tramite la connessione con aree frontali (Papagno, & Bolognini, 2020).

Ricordiamo che la dopamina viene sintetizzata attraverso una via biosintetica comune e comprende cinque enzimi: la tirosina-idrossilasi, la decarbossilasi, la dopamina- $\beta$ -idrossilasi, la pteridin-reduttasi e la fenil-etanolamina-N-metil-transferasi.

Il primo enzima è un'ossidasi che trasforma l'amminoacido tirosina in L-dopa; questo è l'enzima che limita la velocità di sintesi sia della dopamina che della norepinefrina. È presente in tutte le cellule che producono catecolamine e necessita della pteridina ridotta che viene riossidata da un altro enzima, cioè dalla pteridin-reduttasi. Successivamente, la L-dopa viene decarbossilata e si ottiene dopamina e CO<sub>2</sub>.

Il terzo enzima converte la dopamina in norepinefrina e, nel sistema nervoso centrale, le cellule contenenti questa sono numerose nel locus coeruleus.

In sintesi, le varie tappe che avvengono nella sinapsi dopaminergica sono:

1. Sintesi della dopamina a partire dalla tirosina;
2. Accumulo di dopamina da parte dei granuli di riserva;
3. Liberazione di dopamina;
4. Interazione con il recettore;
5. Riassunzione sinaptica per la metabolizzazione-inattivazione.

L'azione della dopamina ha termine quando viene riassunta nelle terminazioni presinaptiche e, qui, la dopamina libera viene degradata dagli enzimi monoamminossidasi (MAO), i quali sono localizzati nella membrana esterna dei mitocondri o all'esterno del neurone dopaminergico.

Dunque, nei pazienti affetti da PD, la L-dopa viene catturata e convertita in dopamina dalle poche cellule dopaminergiche ancora presenti e funzionanti; i pochi neuroni dopaminergici rimasti integri e quelli parzialmente degenerati, possono essere in grado di compensare la perdita degli altri e di reintegrare la funzione del sistema nigro-striatale, una volta che l'enzima che limita la velocità di sintesi della dopamina sia stato cortocircuitato dalle elevate quantità di L-dopa somministrate (Gnocchi, 2013).

Appare importante, inoltre, specificare che nella PD la carenza di dopamina non è esclusiva della sostanza nera, ma interessa anche altre aree cerebrali, quali il tetto del mesencefalo, il locus coeruleus e il nucleo dorsale del vago, tutti contengono i pigmenti neuronali allo stesso modo della sostanza nera (Hornykiewicz, 1973).

In aggiunta, gli studiosi concordano sul fatto che i primi segni della malattia si manifestino a causa delle cellule degenerate della sostanza nera nell'80% dei casi (Hassler, 1938).

Per concludere, è importante sottolineare che contributi più recenti circa la patogenesi della morte cellulare dei neuroni dopaminergici nigro-striatali nell'uomo, oltre che dare un ruolo fondamentale all'ereditarietà e ai fattori ambientali, considerano anche due teorie: la teoria dello stress ossidativo e la teoria dell'accumulo di neuromelanina. La prima afferma che l'elevata concentrazione di perossido di idrogeno e di altri radicali liberi può danneggiare le cellule nervose, in quanto l'influsso cronico di fattori tossici può diminuire l'azione protettiva degli enzimi deputati alla rimozione dei radicali liberi. La seconda teoria, invece, afferma che l'accumulo di neuromelanina comprometta l'attività delle cellule nervose; difatti all'interno delle cellule contenute nella sostanza nera, la dopamina va incontro ad un'autossidazione spontanea che produce chinoni tossici (Graham, 1978).

#### **I.4 Criteri e caratteristiche diagnostiche**

Secondo la quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5), i criteri diagnostici relativi alla Malattia di Parkinson sono:

- A. Sono soddisfatti i criteri per il disturbo neurocognitivo maggiore o lieve.
- B. L'anomalia si verifica nel contesto di conclamato morbo di Parkinson.
- C. C'è esordio insidioso e graduale progressione della compromissione.
- D. Il disturbo neurocognitivo non è attribuibile a un'altra condizione medica e non è meglio spiegato da un altro disturbo mentale (APA, 2014: 738).

Il disturbo neurocognitivo maggiore o lieve probabilmente dovuto a morbo di Parkinson deve essere diagnosticato se sono soddisfatti sia il punto 1 sia il punto 2. Il disturbo neurocognitivo maggiore o lieve possibilmente dovuto a morbo di Parkinson dovrebbe essere diagnosticato se si verificano il punto 1 o il punto 2:

1. Non vi è alcuna evidenza di eziologia mista, cioè assenza di un'altra malattia neurodegenerativa o cerebrovascolare o di un'altra malattia o condizione neurologica, mentale o sistemica che sia probabile e che contribuisca al declino cognitivo.
2. Il morbo di Parkinson precede chiaramente l'esordio del disturbo neurocognitivo (*ibidem*).

Molte altre sindromi condividono con il Parkinson i sintomi motori, rendendo difficile la diagnosi differenziale. Inoltre, alcune condizioni patologiche parkinsoniane possono essere dovute a vari fattori, tra cui il trattamento con farmaci antidopaminergici, che prende il nome di “parkinsonismo indotto da farmaci”; ad un coinvolgimento cerebrovascolare sottocorticale (parkinsonismo vascolare); a patologie metaboliche, infettive, infiammatorie. Per questi motivi, appare di fondamentale importanza effettuare un'accurata diagnosi differenziale. In questo compito, sicuramente non semplice, possono essere d'aiuto i tentativi di standardizzazione e sistematizzazione della diagnosi di PD, costituiti dall'elaborazione di criteri diagnostici.

In questo contesto, sono stati utilizzati, per lo più, due criteri diagnostici di ricerca: quelli elaborati dalla UK Parkinson's Disease Brain Bank e i criteri di Gelb. I primi sono formati da tre fasi che comprendono: elementi per la diagnosi di sindrome parkinsoniana, per l'esclusione di altre forme e a supporto della diagnosi di Malattia di Parkinson vera e propria. È necessaria la presenza di bradicinesia e almeno un sintomo tra: rigidità, tremore

a riposo o instabilità posturale. Inoltre, è richiesta l'esclusione di altre cause reversibili di sindrome parkinsoniana come, ad esempio, ictus, trauma cranico e patologie neoplastiche. Infine, è necessaria la presenza, combinata con i primi due o più sintomi, di tre o più segni tra: esordio unilaterale, tremore a riposo, progressione, asimmetria persistente, risposta alla L-dopa, discinesie gravi indotte da L-dopa, risposta alla L-dopa per cinque anni o più e decorso clinico di 10 anni o più.

I criteri di Gelb si concentrano, invece, sulla presenza di almeno due o tre sintomi tra: tremore a riposo, bradicinesia, rigidità o esordio unilaterale, l'esclusione di altre cause di sindrome parkinsoniana (come lesioni cerebrali o demenza precedente ai sintomi motori) e una risposta sostenuta alla L-dopa (Candiani, & Villa, 2013).

La PD è caratterizzata da sintomi iniziali, come detto, che possono essere molto difficili da riconoscere e per questo vengono trascurati. In età avanzata gli arti e la colonna vertebrale possono diventare meno flessibili ed elastici, i passi si accorciano e la voce tende ad avere un tono uniforme e lieve. Inoltre, la ridotta frequenza dell'ammiccamento palpebrale è un sintomo precoce utile per la diagnosi. Il tremore, invece, colpisce una mano e viene indicato come il sintomo iniziale della malattia nel 60% dei casi; altri sintomi di allarme sono i dolori al collo, alla schiena, alle spalle e alle anche. Ricordiamoci, tuttavia, che la triade sintomatologica classica del PD è caratterizzata da: tremore, rigidità e bradicinesia (Gnocchi, 2013).

Il tremore è grossolano, ritmico, con una frequenza che varia da 3 a 7 Hz; interessa una o entrambe le mani e, meno frequentemente, i piedi, le labbra, la mandibola e la lingua. La caratteristica fondamentale è la presenza di tale sintomo in condizioni di riposo e viene soppresso o diminuito durante i movimenti volontari o durante il sonno (Marshall, 1968).

Per riprendere quanto detto, un paziente, ad esempio, può riuscire a portare alle labbra un bicchiere colmo d'acqua senza versare una goccia (Cooper, 1969).

Dunque, il tremore è un sintomo spiacevole per il paziente perché è visibile e ciò può influenzare la sua stabilità emotiva (Gnocchi, 2013).

La bradicinesia è la lentezza nell'iniziare e nel proseguire un movimento fino ad arrivare, successivamente, ad un'impossibilità di eseguire i movimenti (acinesia). I movimenti abituali e automatici, come per esempio piegare le braccia o incrociare le gambe, sono assenti o ridotti nei pazienti con PD (Narabayashi, 1980). Inoltre, i pazienti tendono a muovere gli occhi e non la testa quando devono volgere lo sguardo verso un lato; il volto è privo di movimenti espressivi e i movimenti delle braccia scompaiono (Wilson, 1925).

La rigidità, infine, consiste nella condizione continua dei muscoli in stato di tensione o di irrigidimento, anche in momenti in cui il paziente sembra tranquillo e rilassato. La rigidità ha un'entità variabile ed è presente in tutti i gruppi muscolari (flessori ed estensori), ma prevale nei muscoli che mantengono una postura flessa, cioè nei muscoli flessori del tronco e degli arti. Per questo motivo, il soggetto si mostra in atteggiamento tipico della flessione del tronco, con il baricentro del corpo spostato leggermente in avanti (Gnocchi, 2013).

Quanto detto provoca ripercussioni anche nella scrittura, la quale diventa micrografica, tremolante e indecifrabile (Charcot, 1872). Inoltre, la voce si affievolisce e diventa sempre meno udibile, il paziente può arrivare a sussurrare; invece, la parola diventa precipitosa e monotona. Infine, il cammino si riduce ad un passo trascinato e successivamente si può presentare anche una perdita di equilibrio.

I sintomi appena descritti rappresentano, sicuramente, i sintomi principali della malattia; tuttavia, è possibile assistere alla presenza di altri sintomi, considerati secondari, i quali possono essere o meno presenti nella PD.

Detto questo, di seguito, verranno passati in rassegna alcuni dei più importanti sintomi secondari.

La depressione si può riscontrare in circa la metà dei pazienti con PD con diversi gradi di severità. Inoltre, alle volte, può essere associata anche all'agitazione e all'ansia e può raggiungere gradi di severità tali da avere come primo obiettivo il suo trattamento (Gnocchi, 2013).

Le principali manifestazioni comportamentali della depressione nella PD possono includere: ritardo psicomotorio, pessimismo, ideazione suicidaria senza reali comportamenti suicidari. I sintomi tipici della depressione nella PD presentano delle differenze rispetto ai sintomi specifici della depressione primaria; infatti, i pazienti PD presentano meno sensi di colpa e maggiore irritabilità, tristezza e preoccupazione riguardo il proprio stato di salute. Inoltre, le fluttuazioni del tono dell'umore possono essere accompagnate alle fluttuazioni motorie "on-off", collegate alla durata dell'effetto della terapia dopaminergica; si nota infatti un calo dell'umore durante lo stato di "off" e un miglioramento durante gli stati di "on". Studi più recenti affermano che la depressione nella PD abbia una base biologica, la quale sembrerebbe essere il risultato del danno a livello della trasmissione della serotonina, noradrenalina e dopamina (Poletti, & Bonuccelli, 2011).

Secondo Brown e Marsden (1987), il trattamento della depressione può portare, nel maggior numero dei casi, ad un miglioramento anche dei sintomi tipici del Parkinson;



questo perché gli antidepressivi possono facilitare il re-uptake della dopamina, in modo tale da aumentare la quantità di dopamina a livello sinaptico.

Un altro sintomo frequente è l'apatia, cioè la perdita di interesse verso situazioni sociali o emozionali. La sua base neuronale è ancora oggetto di dibattito in quanto, secondo alcuni studiosi, potrebbe essere dovuta ad una riduzione della stimolazione dopaminergica alla corteccia orbitofrontale; secondo altri potrebbe essere collegata ad una disfunzione del circuito frontostriatale dorsolaterale.

Vi è anche l'alessitimia, ovvero la difficoltà da parte del soggetto di descrivere, comunicare e discriminare tra i vari vissuti emotivi e di attivazione fisiologica delle emozioni. I pazienti possono, infatti, mostrare difficoltà nell'elaborazione di informazioni emotive e sembrerebbero meno reattivi di fronte a stimoli emotigeni.

Il 30% dei soggetti PD, può presentare anche sintomi psicotici, come deliri e allucinazioni. Quest'ultime sono principalmente di natura visiva e si presentano, per lo più, durante la seconda metà del decorso della malattia.

Inoltre, anche i disturbi del controllo degli impulsi possono essere presenti durante il decorso della malattia; questi sono definiti come alterazioni comportamentali caratterizzate dalla difficoltà di resistere di fronte a stimoli compulsivi. Tra questi disordini possiamo annoverare: il gioco d'azzardo patologico, l'ipersessualità, il binge-eating e il fumo compulsivo (Poletti, & Bonuccelli, 2011).

Altre alterazioni sono riscontrabili nell'ambito di diversi domini, come nel caso del sonno, dominio psichico e cognitivo, linguistico e sessuale.

I disturbi del sonno possono essere caratterizzati dall'incapacità di addormentarsi oppure da frequenti risvegli notturni. Tuttavia, è possibile che alcuni disturbi del sonno, come i

“sogni vividi” e le mioclonie, possano essere dovuti alla L-dopa; in questo caso potrebbe essere utile una variazione di dosaggio o l’eliminazione della dose serale (Gnocchi, 2013).

Le alterazioni psichiche e cognitive possono comparire nel 20-30% dei casi e possono comprendere deficit di memoria, della capacità di astrazione, di calcolo e di riconoscimento. Se la Malattia di Parkinson è associata alla demenza, ci può essere un declino cognitivo che può oscillare da gradi più lievi a severi (Benson, 1984).

I disturbi linguistici possono essere, invece, associati a fenomeni quali: modificazioni del volume della voce, il quale può essere drasticamente ridotto, della fonazione e dell’articolazione (Yahr, & Bergman, 1986).

Alterazioni riconducibili alla sfera sessuale, invece, possono dipendere da vari fattori come, ad esempio, dalla depressione, dal timore di non riuscire ad avere prestazioni soddisfacenti e, in alcuni casi, anche dai farmaci assunti.

Nella Malattia di Parkinson, inoltre, possono essere presenti altri sintomi quali: blefarospasmo (difficoltà ad aprire gli occhi o a mantenerli aperti); scialorrea (perdita di saliva); disfagia (incapacità di ingoiare); perdita di peso; stitichezza; problemi respiratori; disturbi urinari; postura flessa e spalle curve; vertigini; edema (gonfiore ai piedi) e dolori muscolari (Gnocchi, 2013).

#### **I.4.1 Le alterazioni cognitive nel Parkinson**

Un discorso a parte meritano le alterazioni cognitive, le quali possono comparire durante il decorso della Malattia di Parkinson. Tradizionalmente la PD venne definita per le sue caratteristiche motorie; tuttavia, al giorno d’oggi, le caratteristiche non motorie, come il deterioramento cognitivo e la demenza, sono sempre più riconosciute come parte della malattia. Un lieve deterioramento cognitivo può essere presente in pazienti con PD oppure in situazioni fisiologiche legate all’invecchiamento; tuttavia, si definisce “Complesso

Malattia di Parkinson-Demenza (PD-D)” una condizione in cui, in associazione alla Malattia di Parkinson, sono presenti alterazioni riguardanti l’attenzione, le funzioni esecutive e visuo-spaziali. È importante precisare, però, che la PD-D è diversa dalla Malattia di Alzheimer (AD), perché le alterazioni citate poc’anzi risultano meno accentuate nell’AD, a discapito dei deficit di memoria e linguistici che sono, invece, preponderanti rispetto alla condizione PD-D (Sabbagh et al., 2009).

I criteri diagnostici del Complesso Malattia di Parkinson-Demenza (PD-D) possono essere riassunti in cinque punti (Papagno, & Bolognini, 2020: 194-195):

1. Il paziente deve soddisfare i criteri diagnostici per la Malattia di Parkinson;
2. La Malattia di Parkinson deve comparire prima della demenza: questa informazione si ricava dall’anamnesi del paziente (del caregiver) o dalla documentazione disponibile;
3. La Malattia di Parkinson si associa ad un decadimento globale delle abilità cognitive;
4. Il deficit cognitivo è di entità tale da interferire con le attività quotidiane, elemento che rappresenta il criterio *core* nella diagnosi di demenza. Appare, quindi, fondamentale valutare l’autonomia del paziente nelle attività quotidiane tramite domande o scale specifiche.
5. La compromissione deve riguardare più di un dominio cognitivo e avere un profilo tipico per la PD-D con compromissione di attenzione, funzione esecutive, abilità visuo-costruttive e memoria (*ibidem*).

I disturbi cognitivi possono però manifestarsi anche con un’entità non troppo grave, non interferendo così con le attività della vita quotidiana; questo stadio viene chiamato “Mild Cognitive Impairment (MCI)” e si verifica circa nel 20-50% dei casi (Goldman, &

Litvan., 2011). L'MCI prevede un'attenta valutazione di cinque domini: attenzione e memoria di lavoro, funzioni esecutive, linguaggio, memoria a lungo termine e abilità visuo-spaziali. Il profilo cognitivo del PD-MCI appare abbastanza eterogeneo, in ogni caso differisce da quello della Malattia di Alzheimer poiché, nel caso del PD-MCI, i deficit esecutivi e visuo-spaziali appaiono maggiormente presenti, a differenza dei disturbi di memoria che sono meno pronunciati. Inoltre, nel PD-MCI, la presenza di deficit cognitivi legati ad atrofia temporale e posteriore, possono essere associati ad una possibile evoluzione in demenza. La Movement Disorders Society Task Force ha delineato i criteri utili per la diagnosi di PD-MCI (Papagno, & Bolognini, 2020: 190-191):

1. Diagnosi di Malattia di Parkinson;
2. Declino progressivo, nel contesto di una Malattia di Parkinson confermata, delle abilità cognitive riportato dal paziente o da una persona informata o osservate dal clinico;
3. Deficit cognitivi o a test neuropsicologici formali o a una scala delle abilità cognitive globali;
4. I deficit cognitivi non sono tali da interferire significativamente con l'indipendenza funzionale, anche se possono essere presenti lievi difficoltà in compiti complessi (*ibidem*).

Ricerche più recenti hanno dimostrato che livelli bassi di amiloide-beta 42 nel liquido cerebrospinale, sono associati ad un incremento del rischio di sviluppare deficit cognitivi nella PD; questo può essere associato a fattori di rischio quali: elevata età, genere maschile e bassa scolarità (Cammisuli et al., 2019).

#### **I.4.2 Uso di strumenti di *imaging* nella diagnosi di PD**

Nel paragrafo precedente sono stati illustrati i principali criteri diagnostici di ricerca utilizzati nella Malattia di Parkinson, è necessario, tuttavia, ricordare che questi non sono esenti da limitazioni riscontrabili anche nella diagnosi clinica. Quest'ultima è basata sulla identificazione, grazie ad un accurato esame neurologico e una minuziosa anamnesi, di sintomi e segni caratteristici della patologia e anche sull'esclusione di eventuali sintomi atipici. La diagnosi clinica potrebbe essere, però, minata dalla soggettività dello specialista in neurologia. Allo stesso tempo, i criteri diagnostici di ricerca sono basati sull'analisi di segni e sintomi che necessitano l'osservazione nel tempo del paziente. Nella PD, al giorno d'oggi, la definizione neuropatologica rappresenta l'unica possibilità di definizione diagnostica della malattia. L'esame istopatologico, invece, che consiste in una osservazione *post-mortem*, permette di rilevare le alterazioni strutturali tipiche della malattia, secondo criteri neuropatologici riconosciuti.

La diagnosi di Parkinson, tuttavia, seppur sia basata quasi esclusivamente sull'individuazione di segni e sintomi caratteristici, può essere agevolata mediante l'ausilio di tecniche di *imaging* strutturali e funzionali (Candiani, & Villa, 2013).

Tra le metodiche strutturali annoveriamo, ad esempio, la TC e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN); le quali non sono utili direttamente per effettuare la diagnosi di PD, ma evidenziano l'eventuale presenza di patologie, come ad esempio la sindrome di Wilson o la Malattia di Creutzfeldt-Jacob, facilitando in questo modo la diagnosi differenziale.

Tra le tecniche di *imaging* funzionale, di particolare rilievo sono la PET (Positron Emission Tomography) e la SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). La PET viene utilizzata per studiare la perdita delle terminazioni nervose dopaminergiche

nel Corpo Striato (Raichle et al., 1984; Martin et al., 1989; Brooks et al., 1990a; Rinne et al., 1993), con questa tecnica è possibile misurare il flusso ematico cerebrale oppure è possibile utilizzarla anche mediante la somministrazione di marcanti radioattivi che contengono L-dopa (Brooks et al., 1990b; Sawle et al., 1992). Di recente è stata introdotta anche la SPECT, cioè un esame morfo-funzionale semiquantitativo che serve per studiare la funzionalità delle aree cerebrali sulla base del flusso ematico regionale (Gnocchi, 2013). In generale, entrambe le tecniche, permettono lo studio dell'attività e dell'integrità delle aree interessate sia a livello corticale che sottocorticale (Candiani, & Villa, 2013).

In ogni caso, sia i rilievi SPECT che quelli PET, non sono specifici per effettuare la diagnosi di PD; tuttavia, possono consentire di distinguere un'Atrofia Multisistemica da un Parkinson Idiopatico (Gnocchi, 2013).

## **I.5 La terapia**

Al giorno d'oggi non esiste una terapia in grado di sconfiggere la Malattia di Parkinson; tuttavia, è possibile somministrare un trattamento in grado di migliorare la sintomatologia e, di conseguenza, la qualità di vita del paziente. Molti risultati positivi sono stati ottenuti grazie alla scoperta della fisiopatogenesi della malattia e alla conseguente introduzione del primo farmaco sostitutivo della dopamina, la L-dopa (Gnocchi, 2013). Attualmente sono disponibili una vasta gamma di trattamenti dopaminergici e molti sono ancora in fase di sviluppo. Appare importante precisare che con l'avanzare della malattia i sintomi motori e non motori diventano di primaria importanza, soprattutto quelli non motori, i quali possono addirittura dominare il quadro clinico. Questi possono comprendere: depressione, demenza, disturbi comportamentali e del sonno. Inoltre, nelle fasi più avanzate della malattia, possono comparire anche effetti collaterali causati dai farmaci

usati nella terapia della PD. Si può riscontrare un aumento del rischio di complicazioni motorie, quali discinesie o movimenti involontari con l'uso di L-dopa; mentre altre complicanze, come ad esempio neuropsichiatriche, possono comparire a seguito del trattamento con farmaci quali: antagonisti della dopamina, amantadina o anticolinergici.

Nelle prime fasi della malattia, solitamente, compaiono i sintomi motori, quali tremore e bradicinesia; in questa fase hanno quindi inizio le cure mediche basate sulla terapia sostitutiva dopaminergica. Nonostante possano comparire precocemente anche sintomi non motori quali apatia, anosmia e disturbi del sonno, solitamente sono proprio i sintomi motori a destare maggiore preoccupazione nel paziente e nel caregiver (Jankovic, & Tolosa, 2015).

Per alcuni pazienti con forme lievi di PD può non servire alcun trattamento, con il progredire della malattia, però, i sintomi possono peggiorare e una terapia si rende necessaria. A tal proposito possono essere usati i seguenti farmaci:

- Amantadina (Mantadan): spesso è il primo trattamento che viene utilizzato e risulta efficace nel 50% dei casi. Il suo meccanismo d'azione non è ancora conosciuto in modo approfondito; in ogni caso, questo farmaco, ha un'azione di blocco sull'attività glutammatergica. Gli effetti collaterali, riscontrabili in una piccola percentuale di pazienti, possono essere caratterizzati dalla comparsa di macchie alle gambe che possono essere accompagnati da edema ai piedi.
- Anticolinergici: questi sono solitamente usati se la risposta al Mantadin si riduce o al progredire degli effetti collaterali. I farmaci anticolinergici, bloccando l'azione del trasmettitore acetilcolina, hanno un effetto positivo contro la rigidità e tremore ma non contro la bradicinesia, i disturbi dell'equilibrio e della memoria.

Alcuni dei possibili effetti collaterali comprendono, invece, secchezza della bocca, vista offuscata, difficoltà della minzione, allucinazioni e stati confusionali.

- Antistaminici, Parsidolo e Beta-Bloccanti: questi possono essere utili nelle forme lievi della PD.
- Farmaci antidepressivi: in particolare vengono usati i triciclici, particolarmente indicati in presenza di alterazioni dell'umore ma anche per ridurre il tremore e la scialorrea. Alcuni triciclici agiscono facilitando il re-uptake (recupero) della dopamina nello spazio intersinaptico, permettendo così di protrarre l'efficacia del quantitativo di dopamina di cui il soggetto dispone. I triciclici possono, tuttavia, avere alcuni effetti collaterali tra cui: vertigini e disturbi del ritmo.

Nei pazienti con PD moderata si presentano maggiori difficoltà nel mantenimento dell'equilibrio e della marcia, in questi casi, i farmaci sopracitati non producono gli effetti desiderati. La sintomatologia provocata dalla PD, nella maggior parte dei casi, dipende dalla carenza della dopamina nello Striato ed è per questo che l'uso di L-dopa o di un dopamino-antagonista (come il Parlodel) si rende necessaria. I dopamino-antagonisti sono farmaci che agiscono sulle cellule degenerate della Sostanza Nera, stimolando i recettori della dopamina. Quest'ultimi, soprattutto nei pazienti che non rispondono più alla L-dopa, sono molto utili; poiché, a differenza della L-dopa, non devono essere trasformati in dopamina prima di rendersi efficaci (Gnocchi, 2013).

Con il passare del tempo, come già accennato in precedenza, è possibile riscontrare un peggioramento della sintomatologia; questo, dopo vari anni di trattamento con L-dopa, è dovuto per lo più alla progressione della malattia e non agli effetti dei farmaci assunti (Caraceni et al., 1991).



Alcuni disturbi che possono presentarsi in fase tardiva della malattia sono: discinesie (dondolamenti alla testa, protrusioni della lingua, oscillazioni del tronco) e distonie (assunzione di posture insolite e dolorose). In questi casi, il più delle volte, si procede riducendo la L-dopa; tuttavia, per i pazienti che sono disturbati maggiormente dall'inabilità causata dalle basse dosi di L-dopa piuttosto che dai movimenti involontari, potrebbe essere d'aiuto introdurre nuovamente i farmaci utilizzati in precedenza ma in seguito abbondanti, come l'amantadina o gli anticolinergici.

Nel caso della Malattia di Parkinson, esistono anche dei trattamenti terapeutici supplementari, tra cui la terapia chirurgica. È stato osservato che, in pazienti con PD, lesioni ischemiche selettive delle vie motorie cerebrali provocavano sia paralisi che tremore (Gnocchi, 2013).

Inizialmente, venivano eseguite ablazioni di corteccia cerebrale, in particolare sezioni delle vie piramidali a livello del tronco encefalico (Bucy, 1951). In seguito, con la nascita dell'apparecchio stereotassico (Narabayashi, 1962; Gillingham, 1966), è stato reso possibile il raggiungimento di aree cerebrali prescelte, con una precisione notevole, sfruttando delle misure predeterminate chiamate "coordinate stereotassiche", che facilitavano il percorso di una sonda verso l'area cerebrale interessata, evitando di lesionare aree circostanti (Hassler et al., 1979).

I criteri di selezione da seguire per indirizzare i pazienti ad un intervento neurochirurgico sono:

- Avere la Malattia di Parkinson idiopatica secondo i criteri della UK Parkinson's Disease Brain Bank;

- La durata di evoluzione della patologia deve essere superiore a cinque anni;
- La PD deve essere dopasensibile. Vi deve essere un miglioramento di almeno il 50% del punteggio motorio dell'UPDRS dopo una dose sopralaminare di L-dopa. Inoltre, la dopansensibilità non deve riguardare il tremore a riposo, il quale può anche resistere a dosi molto alte di levodopa;
- Non deve essere presente una malattia evolutiva, cardiaca, polmonare, ematologica o neoplastica;
- Il soggetto deve avere un'età inferiore ai 70 anni;
- Le funzioni cognitive globali devono essere preservate;
- L'umore e il comportamento devono essere stabilizzati;
- Il contesto sociale e personale deve essere preso in considerazione nella decisione finale di intervento chirurgico;
- La realizzazione di una risonanza magnetica encefalica permette preventivamente di escludere una causa lesionale o di individuare delle anomalie che possono orientare verso una sindrome parkinsoniana atipica; permettendo così di assicurarsi dell'assenza di un'atrofia grave o di malformazioni sul tragitto teorico di accesso al bersaglio anatomico scelto (Fraix et al., 2015).

Bernabid e Pollak (1987) svilupparono la tecnica di stimolazione cerebrale profonda ad alta frequenza e notarono l'efficacia di quest'ultima sul nucleo Vim (nucleo Ventrale Intermedio Mediale del talamo) nel trattamento dei tremori. Dagli anni '90 in poi, questa tecnica è andata incontro ad uno sviluppo notevole con la sua applicazione al nucleo subtalamico (NST) e con i suoi effetti rilevanti sui sintomi motori. Si è visto che la stimolazione cerebrale profonda migliora sia le complicanze motorie sia quelle non motorie della PD.

Un beneficio funzionale della stimolazione del nucleo Vim è caratterizzato da un miglioramento del tremore a riposo, questo permette di ridurre la farmacoterapia del 30% circa. Tuttavia, il beneficio funzionale della stimolazione sulle attività di vita quotidiana tende ad attenuarsi dopo circa un anno dall'operazione; perdendosi, addirittura, dopo circa sei anni dall'intervento, anche se il tremore non tende ad aggravarsi. Nel lungo periodo, è possibile osservare però una tachifilassi del tremore, soprattutto agli arti inferiori.

In conclusione, dato che i processi di adattamento sociale e personale dopo una stimolazione cerebrale profonda sono ancora poco conosciuti e studiati, si rende indispensabile un follow-up a lungo termine dei pazienti sia sul versante medico che psicologico (Fraix et al., 2015).

## **I.6 La valutazione neuropsicologica della Malattia di Parkinson**

La valutazione neuropsicologica della Malattia di Parkinson comprende sia la somministrazione di test standardizzati che l'approfondimento clinico sul paziente e/o sul caregiver. Durante la valutazione clinica vengono indagate le aree relative alla consapevolezza e accettazione della malattia, le limitazioni ad essa connesse, lo stato emotivo/umore percepito, la conoscenza dei sintomi, la motivazione, l'aderenza alle prescrizioni cliniche, le attività di vita quotidiana, la famiglia, le aspettative future, la consapevolezza di eventuali deficit cognitivi, la motivazione nel proseguire un lavoro riabilitativo (Pierobon et al., 2013).

Per quanto riguarda la valutazione delle abilità cognitive nella Malattia di Parkinson, sul versante psicometrico viene considerata la suddivisione in un primo e in un secondo livello. Nel primo livello si attua una valutazione breve caratterizzata da una

compromissione in una scala cognitiva globale o in almeno due test, nel caso di una batteria neuropsicologica: ad esempio, si possono utilizzare l'MMSE e il MoCa, quest'ultimo sembrerebbe più adeguato alle caratteristiche della malattia. Nel secondo livello, la valutazione neuropsicologica comprende due test entro ciascuno dei cinque domini cognitivi (attenzione e memoria di lavoro, funzioni esecutive, linguaggio, memoria e abilità visuo-spaziali). Deve essere riscontrata una compromissione in almeno due test, cioè due test per dominio cognitivo o un test in due diversi domini. Quest'ultimo livello di valutazione è necessario quando bisogna specificare le caratteristiche e la gravità della malattia o quando la diagnosi rimane dubbia perché i deficit cognitivi sono sparsi o lievi o vi è depressione. Si devono indagare quattro domini: l'efficienza cognitiva globale, le caratteristiche della compromissione fronto-striatale, le funzioni mediate dalle strutture corticali posteriori e le caratteristiche neuropsichiatriche.

Il coinvolgimento fronto-striatale è causa della maggior parte delle caratteristiche cliniche e provoca deficit di memoria di lavoro, attenzione, capacità di shifting e di astrazione, ma anche modificazioni comportamentali. Dunque, si possono utilizzare i test usati solitamente per valutazioni di queste funzioni: per le funzioni visive si usano compiti visuo-costruttivi, come la Copia di figure; compiti visuo-percettivi, come il Giudizio di orientamento di linee; compiti visuo-percettivi, come il Riconoscimento di volti sconosciuti.

Considerando, invece, la valutazione neuropsicologica del complesso Malattia di Parkinson-Demenza (PD-D), è stato osservato che la copia di pentagoni presa dal MMSE, sia predittiva dell'evoluzione a PD-D al follow-up di 5 anni. Tuttavia, anche una prova di

aprassia costruttiva può essere utile, poiché può indicare una compromissione dei circuiti posteriori e fronto-striatali (Papagno, & Bolognini, 2020).

In origine la PD è stata misurata come disordine motorio dalla scala Hoehn e Yahr (1998) “Stages of progression of the diseases”, la quale è una scala clinimetrica che considera fondamentale la valutazione di equilibrio e postura, la funzione del braccio e della mano e l’andatura/deambulazione. Questa scala, inoltre, è utile per definire lo stadio clinico del paziente ed è composta da cinque stadi:

1. Stadio I: malattia unilaterale;
2. Stadio II: malattia bilaterale senza coinvolgimento dell’equilibrio;
3. Stadio III: malattia da lieve a moderata, con qualche instabilità posturale indipendente;
4. Stadio IV: malattia conclamata, ancora in grado di deambulare autonomamente;
5. Stadio V: paziente costretto a letto o in sedia a rotelle.

In aggiunta, la componente riguardante l’equilibrio e la postura, può essere valutata da un’altra scala clinimetrica come il “Timed up and Go Test”, il quale misura il tempo necessario per il paziente per alzarsi da una sedia, fare dieci passi, ritornare e poi risedersi sulla sedia (Opara et al., 2017).

Al giorno d’oggi, si utilizzano una serie di test neuropsicologici che tengono in considerazione anche gli altri sintomi legati alla PD, quali: il sonno, l’umore, il funzionamento cognitivo, la sensazione e la percezione. Tutti sintomi che possono provocare una neurodegenerazione complessa e, in quanto tali, devono essere valutati (Cammisuli, & Crowe, 2018).

Una delle prime scale a fare quanto detto è quella di Fahn ed Helton (1987) “Unification Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)”, formata da sei parti:

- I. Lo stato dei disturbi intellettuali e dell’umore;
- II. Attività di vita quotidiana;
- III. Esame motorio;
- IV. Complicazioni del trattamento;
- V. Fasi della malattia;
- VI. Autovalutazione dell’indipendenza.

Successivamente, Goetz et al. (2008), hanno modificato questa scala chiamandola “MDS-UPDRS”, la quale consiste in 65 elementi, rispetto ai 55 della versione originale.

Detto questo, si passeranno in rassegna alcuni dei test utilizzati per la valutazione neuropsicologica della Malattia di Parkinson.

### **I.6.1 Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT)**

Per la valutazione della memoria è importante distinguere la componente temporale mediale e la componente fronto-striatale: la prima provoca difficoltà di codifica e consolidamento, perdita di informazioni dopo un intervallo, alto numero di intrusioni e difficoltà nel riconoscimento; la seconda, invece, provoca un deficit attenzionale durante la registrazione e un’incapacità di attivare i circuiti del richiamo. Ci sono diversi test per differenziare queste due componenti: il test delle 15 parole di Rey, seguito da una prova di riconoscimento per la rievocazione libera di parole, permette di evidenziare che i pazienti con la seconda compromissione lo eseguono meglio rispetto agli altri. Un altro test è il “Breve racconto”, in cui le informazioni da ricordare sono inserite in una storia,

anche questo test è utile per differenziare le due componenti citate in precedenza (Papagno, & Bolognini, 2020).

Tuttavia, uno dei test più importanti è il “Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT)” (Wilson et al., 1995), costruito in origine per predire i problemi di memoria nella vita quotidiana, monitorare i cambiamenti nel tempo ed effettuare delle ricerche. Il vantaggio di questo test era di contenere prove riguardanti situazioni quotidiane in cui si verificavano i deficit mnestici nei pazienti.

Nel 2003, è stata pubblicata una nuova versione di questo test in cui si è verificato un aggiornamento del materiale, nessuna aggiunta di nuovi subtest, nessuna nuova standardizzazione e non venne tradotto in italiano.

Questo test fu tradotto e adattato in italiano da Della Sala per la prima volta nel 1990, prendendo il nome di Test di Memoria Comportamentale di Rivermead (TMCR).

Studi hanno dimostrato che i pazienti con PD hanno ottenuto punteggi più bassi nel RBMT rispetto al gruppo di controllo (Cammisuli, & Crowe, 2018).

### **I.6.2 Milan Overall Dementia Assessment (MODA)**

Il MODA è stato ideato nel 1985, successivamente tarato e standardizzato. È stato elaborato in particolare da Spinnler (Spinnler H., 1990) ed è considerato un test di screening generale utilizzato per la valutazione delle funzioni cognitive, esecutive e per la memoria quotidiana; inoltre, è molto utile per valutare un sospetto di demenza in persone che segnalano alterazioni cognitive. Il test è composto da tre sezioni: una scala per l’orientamento (spaziale, personale e familiare); una scala di autonomia, la quale valuta aspetti come il camminare, il vestirsi, l’igiene personale, il controllo degli sfinteri

e l'alimentazione; infine, vi è anche una sezione dedicata a test neuropsicologici, i quali valutano aspetti quali matrici attentive, intelligenza verbale, memoria e fluidità verbale. Il MODA viene solitamente somministrato nell'arco di un'ora e il punteggio grezzo viene derivato dalla somma delle tre scale, la scala relativa all'orientamento prevede un massimo di 35 punti, quella relativa all'autonomia di 15 punti e, infine, 50 punti per quella che riguarda i test neuropsicologici. Il punteggio così ottenuto viene poi corretto per età e per istruzione. Un punteggio inferiore a 85,5 indica una condizione patologica, uno compreso tra 85.5 e 89 è considerato borderline, mentre al di sopra di 89 viene considerato normale (Cammisuli, & Crowe, 2018).

Il MODA si è dimostrato utile nel testare pazienti in uno stato molto avanzato della malattia, poiché è raro che un paziente vigile ottenga un punteggio basso. Inoltre, come accennato in precedenza, consente una standardizzazione della demenza, perché si basa su punteggi invece di considerare la generica distinzione tra demenza "lieve", "moderata" e "grave" (Cilia et al., 2008).

### **I.6.3 Mini Mental Parkinson Test (MMPT)**

Questo test è uno strumento di valutazione neuropsicologica adattato alla sindrome parkinsoniana dal tradizionale Mini Mental State Examination (MMSE). Questo adattamento è stato reso necessario in quanto l'MMSE non indaga le funzioni esecutive comunemente compromesse nei pazienti con PD.

L'MMPT consiste nei seguenti compiti:

1. Orientamento temporale e spaziale (0-10);
2. Memoria visiva immediata (0-3) e differita (0-4);



3. Attenzione e calcolo mentale (0-5);
4. Fluenza verbale su lettera (0-3);
5. Set shifting (0-4);
6. Ragionamento astratto (0-3).

Il punteggio totale è di 32 e il cut-off è di 22,85/32. Questo test è somministrabile a pazienti di età compresa tra 40 e 91 anni con un livello di scolarità compreso tra 3 e 17 anni; infine, il tempo di somministrazione è di circa 15 minuti (Costa et al., 2013).

#### **I.6.4 Frontal Assessment Battery (FAB)**

Il FAB (Dubois et al., 2000) è una breve batteria neuropsicologica che valuta le funzioni esecutive ed è composto da 6 subtest che esplorano i seguenti domini:

- La concettualizzazione di similitudini;
- La flessibilità mentale (compito sulla fluidità lessicale);
- La programmazione motoria (serie di Luria);
- La risposta a istruzioni conflittuali;
- Il go-no go task (controllo inibitorio);
- L'autonomia ambientale (comportamento di prensione).

Il tempo di somministrazione è di circa 5-10 minuti e ogni subtest ha un punteggio che va da 0 a 3, in base alla prestazione del soggetto. I punteggi grezzi vengono corretti in base all'età e all'istruzione (Cammisuli, & Crowe, 2018).

#### **I.6.5 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**

Il MoCA (Nasreddine et al., 2005) è stato progettato per un rapido screening del deterioramento cognitivo lieve. Valuta diversi domini cognitivi: attenzione e

concentrazione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio, abilità visuo-costruttive, astrazione, calcolo e orientamento. Il tempo di somministrazione è di 10 minuti e il punteggio totale è di 30; un punteggio uguale o superiore a 26 è considerato normale.

Alcuni esempi di compiti da far eseguire ai pazienti sono:

- Trail making test: consiste nel collegare dei numeri con le lettere corrispondenti, in ordine crescente, su foglio di carta nel minor tempo possibile;
- Abilità visuo-costruttive (cubo): consiste nel far disegnare, nel modo più accurato possibile, un cubo posto di fronte al paziente.
- Abilità visuo-costruttive (orologio): si chiede al paziente di disegnare un orologio e di indicare l'ora richiesta.
- Denominazione: al paziente viene chiesto di denominare una figura alla volta, partendo da sinistra.
- Memoria: l'esaminatore legge un elenco di 5 parole (alla velocità di 1 al secondo) e il paziente, una volta ascoltate attentamente, dovrà dire tutte quelle che riesce a ricordare senza tener conto dell'ordine.
- Attenzione: per valutare questo dominio si possono utilizzare vari compiti, tra cui il "Digit Span in avanti e all'indietro", l'"attenzione sostenuta" e la "serie di 7". Il "Digit Span in avanti" consiste nel ripetere esattamente dei numeri presentati dall'esaminatore; il "Digit Span all'indietro" consiste, invece, nel ripetere dei numeri diversi all'indietro. Nel compito di "attenzione sostenuta" vengono citate una serie di lettere, se l'esaminatore pronuncia la lettera "A", il paziente deve dare un colpo sul tavolo con la mano. Il compito "serie di 7" consiste, infine, nell'eseguire delle sottrazioni: si parte dal numero 100 e si sottrae sempre 7.

- Ripetizione di una frase: consiste nel ripetere una frase esattamente come è stata detta dall'esaminatore.
- Fluenza: il paziente deve dire tutte le parole che gli vengono in mente che iniziano con una lettera scelta dall'esaminatore.
- Astrazione: l'esaminatore chiede al soggetto di spiegare cosa hanno in comune delle coppie di parole presentate.
- Richiamo differito: prendendo come riferimento il compito di memoria citato in precedenza, viene chiesto al paziente di rievocare le parole precedentemente chieste.
- Orientamento: si chiede al paziente di indicare la data del giorno odierno, comprensiva di anno (Costabile et al., 2020).

#### **I.6.6 Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA)**

Il PANDA (Kalbe et al., 2008) è uno strumento neuropsicologico per la valutazione delle funzioni cognitive tipicamente alterate in pazienti con Parkinson. Tale strumento è caratterizzato da una somministrazione di breve e facile durata, circa 8-10 minuti; inoltre, il punteggio finale viene corretto per età e livello di istruzione.

Il PANDA è formato da due sezioni: la prima valuta le funzioni cognitive, mentre la seconda lo stato d'animo.

La prima parte si divide in:

1. Apprendimento di coppie di parole: il clinico legge quattro coppie di parole e chiede al paziente di ricordarle seguendo diversi ordini di recupero mnemonico;

2. Fluenza verbale: il clinico chiede al paziente di dire il maggior numero possibile di parole che appartengono a due differenti categorie, alternate tra loro;
3. Capacità di rappresentazione mentale dello spazio: il clinico chiede di immaginare che un disegno, posto a sinistra, rappresenti un foglio di carta quadrato, piegato diagonalmente e bucato due o tre volte. Si chiede inoltre di scegliere, tra quattro disegni posti a destra, quale rappresenti il foglio a sinistra piegato;
4. Memoria di lavoro: il clinico legge una serie di numeri e viene chiesto al paziente di riordinarli mentalmente dal più piccolo al più grande e successivamente di rievocarli verbalmente;
5. Rievocazione differita: il clinico comunica la prima parola della coppia che precedentemente ha mostrato e il paziente deve ricordare la seconda parola.

Il punteggio totale corretto sarà di 30 punti, per quanto concerne l'aspetto cognitivo.

La seconda parte dello strumento, come detto in precedenza, tratta lo stato d'animo. Il clinico propone frasi del tipo: "nell'ultimo periodo mi sento giù di morale" e il paziente deve rispondere con una crocetta su scala Likert a 4 punti:

1. Sempre (A);
2. Spesso (B);
3. Qualche volta (C);
4. Mai (D).

Ognuna delle risposte possibili ha un corrispettivo punteggio, segnalato da una griglia riassuntiva; ad esempio, tutte le risposte (A) valgono 3 punti.

Per quanto riguarda l'interpretazione, il punteggio ottenuto dal soggetto, ad ognuna delle domande, si somma e si riporta in tabella ed è uguale ad un massimo di 9 punti.

Pur essendo il PANDA un buon test, facile da somministrare per la valutazione del profilo cognitivo ed emotivo del paziente PD, non può tuttavia sostituire una batteria neuropsicologica più specifica per fare una diagnosi più precisa, sotto il profilo cognitivo, e identificare più facilmente i soggetti con Parkinson dagli altri.

### **I.6.7 Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS)**

Il PD-CRS (Pagonabarraga et al, 2008) è uno strumento di screening per la valutazione delle funzioni corticali e subcorticali; le prime includono il test di denominazione e la copia di disegno di un orologio, mentre le seconde includono la memoria verbale-rievocazione immediata, la capacità di mantenere l'attenzione, la memoria di lavoro, il disegno libero di un orologio, la memoria verbale- rievocazione differita, le fluenze verbali alternate e le fluenze verbali di azioni. Il PD-CRS si è dimostrato utile per la diagnosi del Mild Cognitive Impairment (MCI) nella Malattia di Parkinson di livello 1 (Santangelo et al, 2017).

Nello specifico i subtest di cui è composta la batteria sono i seguenti:

1. Memoria verbale- rievocazione immediata: l'esaminatore chiede al paziente di leggere ad alta voce 12 parole scritte su dei cartoncini, le quali vengono mostrate una per volta. Successivamente, viene chiesto al soggetto di ricordare quante più parole possibili. Questo viene ripetuto per tre volte.
2. Test di denominazione: vengono mostrati 20 disegni al paziente consecutivamente e gli si chiede di dare un nome a ciascuno di questi.

3. Capacità di mantenere l'attenzione: vengono presentate verbalmente 10 serie di lettere e numeri, divisi in 5 livelli di complessità crescente, il paziente dovrà poi indicare il numero di lettere presenti nella sequenza.
4. Memoria di lavoro: lo sperimentatore presenta verbalmente una lista di numeri e lettere messi in ordine casuale. Dopo ogni serie il soggetto dovrà ripetere prima i numeri e poi le lettere.
5. Disegno libero di un orologio: viene chiesto al paziente di disegnare il quadrante di un orologio e successivamente di disporre le lancette alle ore "dieci e venticinque".
6. Copia di un disegno di un orologio: viene chiesto al paziente di copiare un orologio che gli viene mostrato.
7. Memoria verbale- rievocazione differita: si chiede al paziente di ricordare quante più parole possibili relative alla lista presentata all'inizio della valutazione.
8. Fluenza verbale alternata: lo sperimentatore chiede al paziente di elencare, in 60 secondi, il maggior numero di parole che iniziano con la lettera S alternate a parole che riguardano articoli di abbigliamento.
9. Fluenza verbale di azioni: si chiede al paziente di elencare in 60 secondi quanti più verbi possibili.

## **Capitolo II**

### **Ricerca sperimentale: Parkinson's disease Cognitive Examination (PaCE).**

#### **II.1 Obiettivi**

Lo scopo di questo elaborato fa riferimento alla creazione di una nuova batteria di valutazione cognitiva per la Malattia di Parkinson, il Parkinson's disease Cognitive Examination (PaCE).

Questo interesse è nato in quanto le altre batterie esistenti, alcune citate nel precedente capitolo, non sembrano fornire un profilo completo del paziente in tutte le aree ipoteticamente coinvolte dalla Malattia di Parkinson, soprattutto poca enfasi sembra essere data alla valutazione delle funzioni esecutive.

#### **II.2 Materiali e metodi**

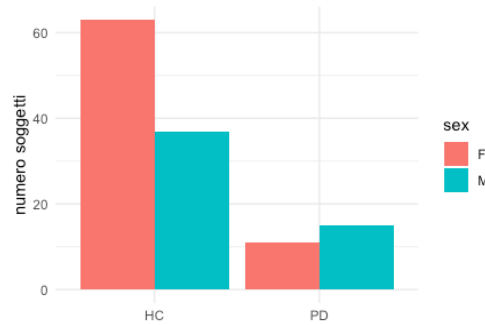
##### **II.2.1 Campione**

I soggetti dello studio sono 126 di età compresa tra i 40 e 88 anni, di cui 26 pazienti con Malattia di Parkinson (gruppo sperimentale) e 100 soggetti sani (gruppo di controllo). In totale vi sono 74 femmine e 52 maschi.

##### **Genere**

Nel campione di pazienti (N= 26) 11 soggetti (42%) appartengono al genere femminile (F). Il campione di controllo (N=100), invece, è costituito dal 63% di femmine.

Come osserviamo in figura (fig. 1), nel campione dei pazienti si osserva una maggiore equità tra femmine e maschi rispetto al campione di controllo.



*Figura 1: Genere campione pazienti (PD) e campione controllo (HC).*

Eseguendo il test statistico del chi-quadro ( $\chi^2$ ) a due vie è possibile concludere che non esiste una differenza statisticamente significativa, in termini di genere, tra i due gruppi,  $\chi^2(1) = 2.84$ , p-value = 0.09186.

Quindi, il genere di appartenenza non è associato alla probabilità di appartenere al campione pazienti o a quello di controllo.

### **Età**

Il gruppo dei pazienti ha un'età media di 71 anni (SD= 7.71; range 56-83).

Il campione di controllo ha, invece, un'età media di 59 anni (SD= 10.85; range 40-88).



Inoltre, è stato applicato un t.test per campioni indipendenti, il quale ha reso nota l'esistenza di una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi,  $t = -6.6325$  ( $p\text{-value} = 1.658e-08$ ).

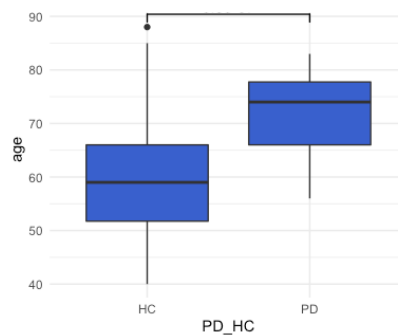


Figura 2: Boxplots rappresentanti il range di variazione dell'età nel campione di controllo (HC) e in quello sperimentale (PD).

Come possiamo notare dal grafico (fig.2), l'età nel gruppo di controllo ottiene punteggi la cui mediana, rappresentata dalla linea nera, è più bassa rispetto quella del gruppo sperimentale. Il gruppo di controllo presenta una mediana simmetrica in quanto la linea divide quasi perfettamente in due la scatola; ciò non vale per il gruppo sperimentale, la cui mediana tende verso il terzo quartile. Inoltre, il box del gruppo di controllo è leggermente più ampio rispetto a quello del gruppo sperimentale, ciò indica la presenza di età più eterogenee. È possibile notare, inoltre, la presenza di almeno un *outlier* nel gruppo di controllo, ovvero un valore anomalo distante dagli altri, nel nostro caso almeno un soggetto con un'età compresa tra 80 e 90 anni.

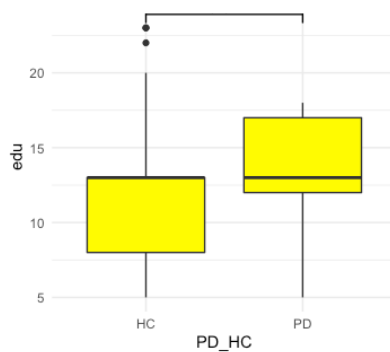
### **Scolarità**

I soggetti analizzati presentano una scolarità, valutata in anni di studio, abbastanza eterogenea.

Il campione di controllo ha una scolarità media di 11 anni ( $SD = 4.29$ ; range 5-23).

Il campione sperimentale ha, invece, una scolarità media di 13 anni (SD= 3.65; range 5-18).

Effettuando un t.test per campioni indipendenti è possibile notare che la scolarità di appartenenza non è associata alla probabilità di appartenere al campione pazienti o a quello di controllo,  $t = -1.8698$  (p-value = 0.07).



*Figura 3: Boxplots rappresentanti il range di variazione della scolarità nel campione di controllo (HC) e in quello sperimentale (PD).*

Da questo grafico (fig. 3) è possibile notare che le mediane dei due gruppi coincidono; tuttavia, mentre la mediana del gruppo di controllo combacia con il terzo quartile, quella del gruppo sperimentale tende verso il primo quartile. I due box presentano simile ampiezza.

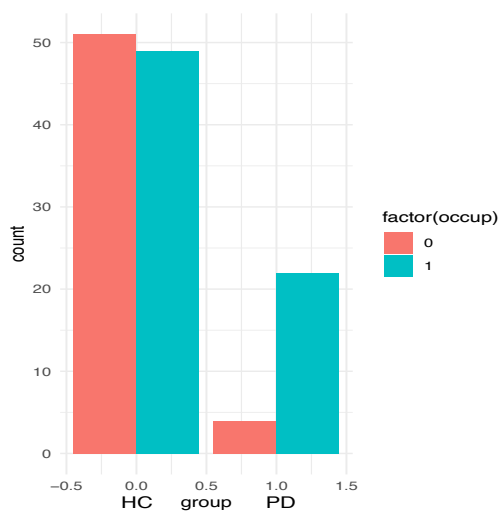
Inoltre, nel gruppo di controllo sono presenti almeno due *outliers*, ovvero almeno due soggetti che hanno un'educazione superiore ai 20 anni.

### **Occupazione**

Analizzando l'occupazione del nostro campione si osserva che il 41% circa dei soggetti appartenenti al gruppo di controllo svolge un lavoro prevalentemente manuale; mentre, il 39% circa svolge un lavoro prevalentemente impiegatizio.

Considerando il gruppo sperimentale, invece, circa il 3% svolge un lavoro prevalentemente manuale e il 18% uno in prevalenza impiegatizio.

Legenda: con 0 viene indicato un lavoro prevalentemente manuale (es, operaio, artigiano) e con 1 un lavoro prevalentemente impiegatizio (es, impiegato di banca, ingegnere).



*Figura 4: Occupazione campione pazienti (PD) e campione controllo (HC).*

Come possiamo notare (fig. 4), il gruppo di controllo è ben distribuito tra i due tipi di occupazione; mentre, si nota una prevalenza di occupazione impiegatizia nel gruppo di pazienti.

Le stratificazioni complete del campione sono riportate nelle tabelle (tab. 1,2,3,4) nel capitolo terzo.

### **Variabili cliniche campione sperimentale**

Sono state descritte, inoltre, alcune variabili cliniche riferite al campione di pazienti, quali punteggi relativi alla durata di malattia e alle seguenti scale funzionali: Unification Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) e Hoehn e Yahr Scale (HY).

Considerando la variabile relativa alla durata di malattia (in anni), nel gruppo sperimentale è possibile affermare che il valore medio è di 5,5 anni (SD=2.46; range 4-11; NA=4).

I valori relativi alla scala UPDRS, tipicamente somministrata per la valutazione dei disturbi intellettuali, dell'umore, delle attività della vita quotidiana e dell'attività motoria, ottengono un punteggio medio di 11.79 (SD=8.56; range 5-33; NA=12).

Per quanto riguarda, invece, i punteggi nell'HY, scala utile per definire lo stadio clinico del paziente affetto da morbo di Parkinson, il punteggio medio è di 2.25 (SD=0.65; range 1-3; NA=4).

### **II.2.2 Strumenti**

Sono stati somministrati, sia al gruppo sperimentale che a quello di controllo, i seguenti test:

1. **Velocità psicomotoria:** viene chiesto al soggetto di scrivere l'intero alfabeto registrando il tempo di esecuzione. Se il soggetto non esegue correttamente il compito, l'esaminatore gli chiede in alternativa di scrivere i numeri da 1 a 26 (Montanucci et al., 2021).
2. **Saccadi e antisaccadi (*antisaccadic eye movement test*):** l'esaminatore, posto di fronte al soggetto, posiziona le sue mani equidistanti dalla linea mediana nei

campi visivi sinistro e destro del soggetto. Lo stimolo per ogni prova è caratterizzato da due a cinque rapide e ripetute flessioni dell'uno o dell'altro dito indice dell'esaminatore. Viene eseguito un compito saccadico e uno antisaccadico; il primo funge da sessione di allenamento per il secondo. Durante il compito saccadico il soggetto guarda il naso dell'esaminatore fino a quando il dito indice dello stesso non viene spostato. Verrà chiesto al soggetto di muovere gli occhi e di guardare il dito dell'esaminatore che si muove. Alla fine del movimento, il soggetto sarà istruito a guardare nuovamente il naso dell'esaminatore e ogni movimento successivo non verrà attuato fino a quando la fissazione centrale non sia stata ristabilita. Questo compito verrà ripetuto 5 volte. Durante il compito antisaccadico, invece, il soggetto viene informato che il compito cambierà e la consegna sarà la seguente: "quando il mio dito si muoverà, non guardi il dito che si muove ma guardi in direzione opposta, verso il dito che rimane fermo". Questo compito verrà ripetuto per 20 volte (Currie et al., 1991).

3. **Trail-Making Test (TMT):** questo test è diviso in due parti: parte A e parte B. Per quanto concerne la parte A, l'esaminatore mostra al soggetto un foglio in cui sono presenti 18 numeri che dovranno essere collegati in ordine crescente. L'esaminatore collega con la penna i primi tre numeri dello stimolo di prova in ordine crescente, per poi fare andare avanti il soggetto. Si somministra successivamente lo stimolo test registrando il tempo di esecuzione. Circa la parte B, sul foglio sono presenti sia numeri che lettere, il soggetto dovrà collegarli alternando prima il numero e poi la lettera in ordine crescente. Anche in questo caso viene somministrato prima uno stimolo di prova e in un secondo momento lo stimolo test. Se il soggetto durante l'esecuzione del test commette un errore,

immediatamente si richiama la sua attenzione sull'errore per correggerlo e lo si fa procedere senza interrompere il tempo. Gli errori, in tal modo, contano in quanto aumentano il tempo di prestazione (Reitan et al., 1985).

4. **Riordinamento di cifre (*Digit Ordering Test, DOT*):** l'esaminatore legge dei gruppi di numeri che il soggetto dovrà successivamente ripetere in ordine crescente. Le cifre dovranno essere lette al ritmo di una al secondo e senza intonazione. I punteggi ricavati saranno due: il punteggio totale (DOT-T), il quale fa riferimento ad 1 punto per ogni sequenza correttamente rievocata entro il tempo limite (max 12); il punteggio di *working memory*, il quale è rappresentato dal numero di elementi presenti nella stringa più lunga correttamente rievocata dal soggetto (max 8) (Pasotti et al., 2021).
5. **Test di Stroop:** il test è costituito da tre parti: nella prima (Lettura, W) viene chiesto al soggetto di leggere le parole scritte sul foglio, nella seconda (Denominazione, C) di denominare i colori e nella terza (Interferenza, CW) di denominare i colori con cui sono scritte le parole. Appare necessario segnare il tempo impiegato in ogni prova ed eventuali errori commessi dal soggetto (Caffarra et al., 2002).
6. **Symbol Digit Modalities Test:** viene mostrato un foglio, che rimane visibile al soggetto per tutta la durata del test, in cui sono raffigurati 9 simboli astratti a cui sono associati 9 numeri. Il soggetto dovrà dire il più velocemente possibile il numero corrispondente ad ogni simbolo. Il test viene interrotto dopo 30 secondi e vengono considerate come errori le autocorrezioni. L'esaminatore ha a disposizione il medesimo foglio costituito da 65 quadrati vuoti, su cui segna i

numeri pronunciati dal soggetto; inoltre, somministra i primi 10 stimoli di prova (Nocentini et al., 2006).

7. **Denominazione di verbi d'azione:** l'esaminatore mostra al soggetto 15 immagini in bianco e nero e il soggetto sarà invitato ad indicare il verbo che le descrive. Latenze anomiche maggiori o uguali a 3 secondi vengono considerate come errori. Stesso discorso vale per autocorrezioni spontanee prodotte entro i 3 secondi (Papagno et al., 2020).
8. **Fluenza fonemica:** viene chiesto al soggetto di elencare tutte le parole che gli vengono in mente, in un minuto di tempo, che iniziano con una lettera scelta dall'esaminatore. La regola, tuttavia, prevede di non dire i nomi propri di persona, di città, i numeri e le parole che iniziano con lo stesso suffisso, inteso come declinazione (ad esempio, "andare, andavo, andato" sono scorrette). Durante il periodo concesso l'esaminatore non dà alcun suggerimento, né commenta eventuali ripetizioni o richieste (Novelli et al., 1986).
9. **Fluenza semantica:** viene chiesto al soggetto di elencare tutte le parole che gli vengono in mente, in un minuto di tempo, che appartengono ad una determinata categoria (in particolare, colori, animali e frutti). Questa volta le parole potranno iniziare con qualsiasi lettera. Durante il periodo concesso l'esaminatore non dà alcun suggerimento, né commenta eventuali ripetizioni o richieste (Costa et al., 2014).
10. **Fluenza alternata:** viene chiesto al soggetto di elencare, in un minuto di tempo, delle parole, alternando prima una parola che inizia con una determinata lettera- come prima non sarà possibile dire nomi propri di persona, di città, eccetera- e subito dopo una parola appartenente ad una determinata categoria (es, prima una

parola che inizia con la lettera S e poi un frutto che può iniziare con qualsiasi lettera). Durante il periodo concesso l'esaminatore non dà alcun suggerimento, né commenta eventuali ripetizioni o richieste (Costa et al., 2014).

**11. Fluenze di verbi:** viene chiesto al soggetto di elencare tutti i verbi che gli vengono in mente, in un minuto di tempo. Durante il periodo concesso l'esaminatore non dà alcun suggerimento, né commenta eventuali ripetizioni o richieste (Capasso, R., & Miceli, G., 2001).

**12. Span di cifre inverso (*Backward Digit Span, BDS*):** l'esaminatore legge dei gruppi di numeri che il soggetto dovrà successivamente ripetere nell'ordine inverso. Le cifre dovranno essere lette al ritmo di una al secondo e senza intonazione. I punteggi ricavati saranno due: il punteggio totale (BDS-T), il quale fa riferimento ad 1 punto per ogni sequenza correttamente rievocata entro il tempo limite (max 14); il punteggio di *working memory*, il quale è rappresentato dal numero di elementi presenti nella stringa più lunga correttamente rievocata dal soggetto (max 8) (Pasotti et al., 2021).

**13. Apprendimento di coppie di parole:** l'esaminatore legge al soggetto una lista di 8 coppie di parole che il soggetto dovrà cercare di memorizzare. Ci sono delle coppie facili da ricordare perché sono correlate, ad esempio "bianco-nero", altre più difficili perché non sono correlate, ad esempio "cielo-mano". L'esaminatore ripeterà successivamente solo il primo termine della coppia e il soggetto dovrà dire con quale parola era accoppiato. Ogni parola viene letta al ritmo di una ogni due secondi (Novelli et al., 1986).



**14. Copia di pentagoni:** si presenta al soggetto un foglio in cui sono disegnati due pentagoni sovrapposti, i quali dovranno essere ricopiati più in basso (Caffarra et al., 2013).

**15. Orientamento di linee:** vengono mostrate, una dopo l'altra, al soggetto delle immagini che rappresentano un disegno semicircolare costituito da 13 linee uguali, i quali partono da un singolo punto creando una figura semicircolare a ventaglio. Le linee sono numerate (1-13). Sopra ogni disegno ci sono due linee che corrispondono a due delle linee che compongono la suddetta figura semicircolare. Viene chiesto al soggetto di indicare i numeri a cui corrispondono le due linee in base all'osservazione della figura sottostante (Qualls et al., 2000).

Il tempo di somministrazione del PaCE è di circa 45-50 minuti.

In aggiunta, al solo gruppo sperimentale, sono state somministrate anche le seguenti batterie di confronto:

- Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS);
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), comunemente utilizzata per determinare i livelli di ansia e depressione (Zigmond, & Snaith., 1983).

### **II.2.3 Procedura**

Questo studio è stato svolto presso il Policlinico di Milano-Ospedale Maggiore, reparto di Neuropsicologia e presso l'Istituto Auxologico Capitanio di Milano.

Il reclutamento del campione di controllo è avvenuto con due modalità differenti: da una parte, attraverso i *caregiver* dei pazienti delle strutture ospedaliere di riferimento; dall'altra parte, tramite un reclutamento su base volontaria avvenuto nelle provincie di Milano, Siracusa e Ascoli Piceno. I soggetti di controllo reclutati risultano omogenei al gruppo sperimentale per le variabili socio-anagrafiche considerate.

Il campione sperimentale, invece, è stato scelto tra i pazienti del Policlinico di Milano-Ospedale Maggiore, reparto di Neuropsicologia e dell'Istituto Auxologico Capitanio di Milano.

Il gruppo sperimentale reclutato presenta le seguenti caratteristiche:

1. Diagnosi clinica di PD;
2. Età  $\geq 40$  anni;
3. Durata di malattia  $\geq 4$  anni;
4. I pazienti devono essere stati sottoposti ad una batteria di test neuropsicologici;
5. I soggetti sono madrelingua italiana.

Sono stati stabiliti, inoltre, i seguenti criteri di esclusione:

1. Altri disturbi extrapiramidali (es., paralisi sopranucleare progressiva, sindrome cortico-basale, Malattia di Huntington, atrofia multisistemica) o piramidali (es., malattie del motoneurone);
2. Altre malattie neurologiche (es., traumi cranioencefalici, eventi cerebrovascolari, tumori cerebrali);
3. Disturbi psichiatrici non associati alla malattia;
4. Malattie medico-generaliste gravi;
5. Deficit uditivi/visivi non corretti.

I criteri di inclusione per il gruppo di controllo sono:

1. Età  $\geq 40$  anni;
2. I soggetti sono madrelingua italiana.

Infine, i criteri di esclusione sono:

1. Presenza o storia pregressa di malattie psichiatriche e neurologiche;
2. Presenza di significativi deficit sensoriali (es. *ipovisus*, ipoacusia).

Tutti i soggetti reclutati hanno regolarmente accettato e firmato il modulo di consenso informato.

Tutti i test, per quanto concerne il gruppo di controllo, sono stati svolti da un unico esaminatore in località variabili; mentre, il gruppo sperimentale è stato testato da due differenti esaminatori nelle due differenti strutture precedentemente citate.

### **II.3 Analisi statistiche**

Tutte le analisi statistiche proposte nell'elaborato sono state svolte usando RStudio<sup>1</sup>, i grafici e le tabelle sono stati costruiti tramite RStudio e Numbers. Quest'ultime sono state create utilizzando sia statistiche di base, sia pacchetti, quali *Ggplot* (Wickham H, 2016) e *Ggsignific* (Constantin A., & Patil I, 2021), per la significatività. I grafici utilizzati per effettuare le analisi di correlazione, invece, sono stati eseguiti utilizzando il pacchetto *Corrplot* (Wei T, Simko V 2021). Inoltre, mediante l'utilizzo del pacchetto di *Report Roc* (Zhicheng D., & Yuantao H, 2022), è stato possibile indagare le proprietà diagnostiche intrinseche e post test del PaCE. In aggiunta, è stata utilizzata la statistica *CohenD* relativa al pacchetto *DescTools* (Andri et mult. al. S., 2022). Il D di Cohen è un indice di effect size utilizzato per quantificare una differenza tra medie; nello specifico, nel seguente elaborato è stato accompagnato al t.test. Infine, per creare le matrici di correlazione della validità di contenuto, convergente e divergente, con i p-value associati, è stato utilizzato il Pacchetto *Hmisc* (Harrell, & Dupont., 2022).

---

<sup>1</sup> RStudio Team (2021). RStudio: Integrated Development Environment for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>

La soglia di significatività per tutti i test utilizzati è stata posta a 0,05.

La prima analisi condotta è di tipo descrittivo: sono state, infatti, create delle tabelle di stratificazione sia per il gruppo di controllo sia per il gruppo sperimentale.

Successivamente, sono state indagate le variabili socio-anagrafiche tra i due gruppi, quali età, sesso, scolarità e occupazione. Inoltre, è stato deciso di applicare il test del chi-quadro ( $\chi^2$ ) a due vie per valutare l'associazione tra le variabili categoriali e il t.test per campioni indipendenti, per determinare l'esistenza di una differenza statisticamente significativa tra le medie di due gruppi tra loro indipendenti.

Sono state descritte, inoltre, le variabili cliniche prese in esame nel gruppo di soggetti con Malattia di Parkinson, quali durata in anni di malattia e punteggio ottenuto nelle scale funzionali Unification Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) e Hoehn e Yahr Scale (HY).

In aggiunta, è stata eseguita una prova di validità di contenuto tramite l'utilizzo del test di correlazione lineare di Pearson. L'analisi di correlazione è stata utile per verificare l'esistenza di una coerenza interna tra vari test del Parkinson's disease Cognitive Examination (PaCE).

A seguire è stata calcolata la validità convergente e divergente. Per validità convergente si intende il grado con cui un test misura un certo costrutto in rapporto al grado con cui misura altri costrutti; quindi, un test possiede un'alta validità convergente se possiede una correlazione elevata con un altro test che misura lo stesso costrutto. Si parla di validità divergente, invece, se un test possiede una correlazione bassa con un test che misura un costrutto diverso (Sartori, & Pasini, 2007). Per quanto concerne la validità

convergente, sono stati posti in correlazione tutti i test del PaCE con quelli del PD-CRS. Per il calcolo di quella divergente, per contrasto, i test del PaCE con l'HADS.

Successivamente, sono state calcolate le Curve Roc e le altre proprietà diagnostiche intrinseche (sensibilità e specificità) e post test (Likelihood ratio positive e negative) nel gruppo sperimentale e nella discriminazione tra casi-controlli. La Curva Roc esplicita il valore AUC (area sottostante alla curva), il quale indica la capacità discriminativa e l'accuratezza diagnostica di un test (D'Arrigo G. et al., 2011). Ai fini di questo elaborato, riteniamo accettabile un'AUC di almeno 0.70.

Per sensibilità viene intesa la capacità di individuare i veri positivi; mentre, per specificità la capacità di individuare i veri negativi.

Il rapporto di verosimiglianza Likelihood Ratio (LR) di un test, invece, è il rapporto tra la probabilità che il test abbia un certo esito in un paziente malato e la probabilità che il test dia lo stesso esito in un paziente sano. A seconda che l'esito del test sia positivo o negativo viene definito il rapporto di verosimiglianza positivo (Likelihood Ratio positivo) e negativo (Likelihood Ratio negativo). Il primo è il rapporto tra la probabilità di avere un vero positivo (sensibilità) e la probabilità di avere un falso positivo (1-specificità). Il secondo, invece, è il rapporto tra la probabilità di avere un falso negativo (1-sensibilità) e la probabilità di avere un vero negativo (specificità) (McGee, 2002). Si ritengono essere moderatamente utili valori di LR positivo compresi tra 5 e 10 e di LR negativo compresi tra 0.1 e 0.2. Conclusivi, invece, risultano essere valori di LR positivo  $>10$  e di LR negativo  $<0.1$  (Florkowski M., 2008).

Per concludere, è stato eseguito un t.test per campioni indipendenti per verificare l'esistenza di una differenza statisticamente significativa tra la prestazione del gruppo di controllo e quella del gruppo sperimentale in ogni test del PaCE, eliminando però i

pazienti che presentavano demenza associata alla Malattia di Parkinson. Al t.test è stato, infine, affiancato l'indice di effect size D di Cohen. Quest'ultimo verrà interpretato secondo quelle che sono le soglie proposte da Cohen stesso (1988), ovvero:

- 0.01= molto piccolo;
- 0.20= piccolo;
- 0.50=medio;
- 0.80=grande;
- 1.20=molto largo;
- 2.0=enorme.

Tutti i risultati, nel dettaglio, verranno fornite nel capitolo seguente.

## Capitolo III

### Risultati

#### III.1 Descrizione del campione

Sono state create quattro tabelle di stratificazione: due per i pazienti e due per i controlli, elaborando, per entrambi, una tabella di contingenza per età, scolarità e genere; mentre un'altra per occupazione, educazione e genere.

#### Gruppo di controllo

M	Età (anni)	<=45	46-55	56-65	66-75	76-80	>=81
	Educazione (anni)						
	<=5	0	0	0	3	0	0
	6-8	1	3	2	2	1	0
	9-13	3	4	6	1	1	1
	14-16	0	0	2	0	0	0
	>=17	1	0	3	1	0	0
	<b>Totale</b>	5	7	13	7	2	1
F							
	Educazione (anni)						
	<=5	0	0	2	2	2	0
	6-8	2	6	3	4	2	0
	9-13	1	11	9	4	2	1
	14-16	0	1	4	0	0	0
	>=17	1	5	3	0	0	0
	<b>Totale</b>	4	23	21	10	6	1

*Tabella 1: Età, educazione e genere nel gruppo di controllo.*

Osservando la tabella (tab. 1) è possibile notare che la maggior parte dei soggetti del gruppo di controllo di sesso maschile ha un'età compresa tra i 56 e i 65 anni e ha un'educazione prevalente compresa tra i 9 e 13 anni. Considerando il gruppo femminile, invece, la maggior parte ha un'età compresa tra i 46 e 55 anni e, in prevalenza, un'educazione inclusa tra i 9 e i 13 anni.

<b>M</b>		<b>Lavoro manuale</b>	<b>Lavoro impiegatizio</b>
	Educazione (anni)		
	<=5	4	0
	6-8	8	1
	9-13	3	13
	14-16	1	1
	>=17	0	6
	<b>Totale</b>	16	21
<b>F</b>			
	Educazione (anni)		
	<=5	6	0
	6-8	17	0
	9-13	10	16
	14-16	2	3
	>=17	0	9
	<b>Totale</b>	35	28

*Tabella 2: Occupazione, educazione e genere nel gruppo di controllo.*

Da questa tabella (tab.2) è possibile dedurre che la maggior parte dei soggetti del gruppo di controllo di sesso maschile svolge o ha svolto un lavoro impiegatizio e ha un'educazione prevalente compresa tra i 9 e 13 anni. Considerando il gruppo femminile, invece, la maggior parte svolge o ha svolto un lavoro prevalentemente manuale, avendo avuto un'educazione predominante compresa tra i 6 e gli 8 anni.



## Gruppo sperimentale

<b>M</b>	<b>Età (anni)</b>	<b>56-65</b>	<b>66-75</b>	<b>76-80</b>	<b>&gt;=81</b>
	Educazione (anni)				
	<=5	0	0	0	0
	6-8	0	0	0	0
	9-13	3	2	4	0
	>=17	0	2	2	2
	<b>Totale</b>	3	4	6	2
<b>F</b>					
	Educazione (anni)				
	<=5	0	0	0	1
	6-8	0	2	1	0
	9-13	2	2	0	0
	>=17	2	1	0	0
	<b>Totale</b>	4	5	1	1

*Tabella 3: Età, educazione e genere nel gruppo sperimentale*

Osservando questa tabella (tab.3) è possibile notare che la maggior parte dei soggetti del gruppo di sperimentale di sesso maschile ha un'età compresa tra i 76 e gli 80 anni e ha un'educazione prevalente compresa tra i 9 e 13 anni. Considerando il gruppo femminile, invece, la maggior parte ha un'età compresa tra 66 e 75 anni e, in prevalenza, un'educazione inclusa tra i 9 e i 13 anni.

È possibile notare, inoltre, che nessun soggetto di sesso maschile presenta una scolarità <=5 anni o compresa tra i 6 e gli 8 anni.

<b>M</b>		<b>Lavoro manuale</b>	<b>Lavoro impiegatizio</b>
	Educazione (anni)		
	<=5	0	0
	6-8	0	0
	9-13	1	8
	>=17	0	6
	<b>Totale</b>	1	14
<b>F</b>			
	Educazione (anni)		
	<=5	1	0
	6-8	2	1
	9-13	0	4
	>=17	0	3
	<b>Totale</b>	3	8

*Tabella 4: Occupazione, educazione e genere nel gruppo sperimentale.*

Come dimostrato dalla tabella (tab.4), quasi la totalità dei soggetti del gruppo sperimentale di sesso maschile svolge o ha svolto un lavoro impiegatizio e ha un'educazione prevalente compresa tra i 9 e 13 anni. Considerando il gruppo femminile, è possibile anche in questo caso notare che la maggior parte svolge o ha svolto un lavoro prevalentemente impiegatizio, avendo avuto un'educazione predominante compresa tra i 9 e i 13 anni.

### III.2 Calcolo validità di contenuto

Per calcolare la validità di costrutto, quindi per effettuare una prova di coerenza interna, è stata eseguita un'analisi di correlazione tra i vari test del PaCE.

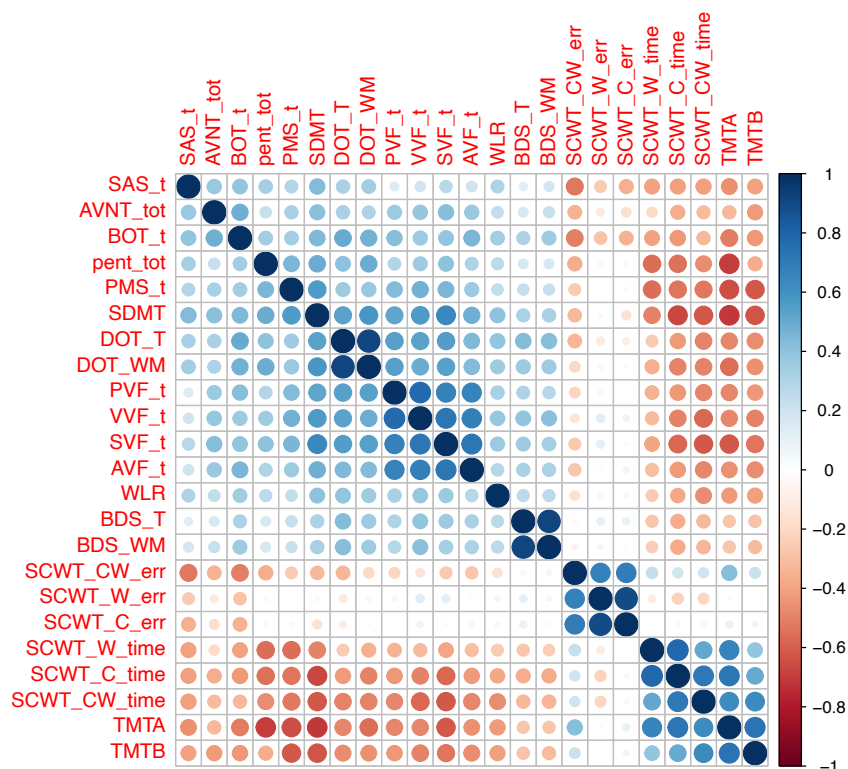


Figura 5: Heatmap rappresentante la correlazione esistente tra i vari test del PaCE. I colori, come riportato nella legenda a destra della figura, mappano correlazioni negative nei toni del rosso e correlazione positive nei toni del blu. Colori più intensi corrispondono a valori di correlazione più estremi.

I test, in termini di correlazione, evidenziano due macro-gruppi: il primo comprende: il riordinamento di cifre, sia il punteggio totale che quello relativo alla working memory (DOT\_T e DOT\_WM), il quale presenta una correlazione positiva con le fluenze fonemiche (PVF\_t), semantiche (SVF\_t), di verbi (VVF\_t) e alternate (AVF\_t). Nello

specifico il riordinamento di cifre presenta una correlazione più marcata con le fluenze fonemiche e semantiche,  $r=0.55$  ( $p\text{-value}=\leq 0.001$ ), rispetto alle altre.

In particolare, risulta esserci un sottogruppo maggiormente correlato positivamente, ovvero quello che comprende tutte le fluenze.

Il secondo macro-gruppo comprende il test di Stroop, in particolare: la parte di lettura (time) (SCWT\_W\_time) correla positivamente con la parte A,  $r=0.67$  ( $p\text{-value}=\leq 0.001$ ) e, in misura minore, con la parte B del Trial Making. Stesso discorso vale per la parte di denominazione (time) (SCWT\_C\_time) e Trial Making parte A e B. Inoltre, è possibile notare la presenza di una correlazione positiva tra la parte di interferenza del test di Stroop (time) (SCWT\_CW\_time) e la parte del TMT A e B. Infine, anche la parte relativa agli errori, sezione interferenza, del test di Stroop (SCWT\_CW\_err) presenta la medesima correlazione positiva, seppur meno marcata, con il TMT A e il TMT B.

Il Symbol Digit Modalities Test (SDMT) presenta delle correlazioni positive e significative ( $r>0.50$ ) con il test di velocità psicomotoria (PMS\_t), con il riordinamento di cifre (time e wm) e con tutte le fluenze.

Presenta, inoltre, delle correlazioni negative, con il TMT A e B; con il test di Stroop, parte di lettura (time); parte denominazione (time) e parte interferenza (time).

La matrice di correlazione per esteso è consultabile nell'appendice (tab.1); stesso discorso vale per i p-value associati alla matrice stessa (tab.2).

### III.3 Calcolo validità convergente

Per quanto concerne il calcolo della validità convergente, sono stati posti in correlazione tutti i test del PaCE con quelli del PD-CRS.

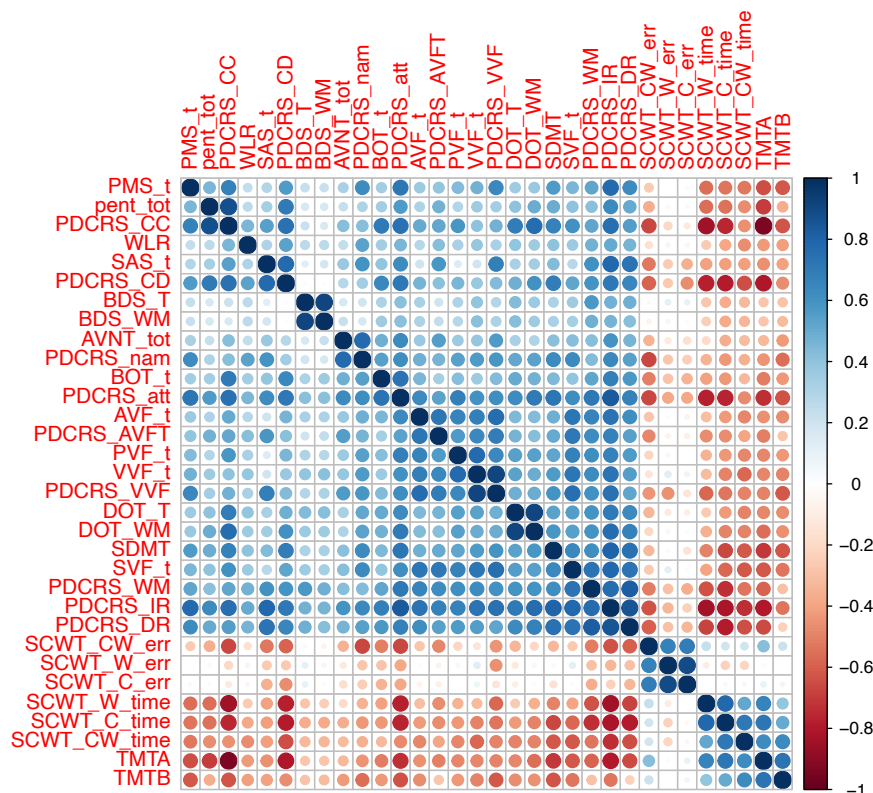


Figura 6: Heatmap rappresentante la correlazione esistente tra i vari test del PaCE e quelli relativi al PD-CRS. I colori, come riportato nella legenda a destra della figura, mappano correlazioni negative nei toni del rosso e correlazione positive nei toni del blu. Colori più intensi corrispondono a valori di correlazione più estremi.

Come atteso, le fluenze verbali alternate (PDCRS\_AVFT) e le fluenze verbali dei verbi (PDCRS\_VVF) del PD-CRS correlano positivamente e in modo significativo con le fluenze alternate e verbali del PaCE; inoltre, tutte le fluenze del PaCE correlano positivamente e in modo significativo con tutti i test della PD-CRS.

In aggiunta, si notano anche delle correlazioni negative, ad esempio tra il TMT A del PaCE e la copia di un orologio del PD-CRS (PDCRS\_CC) in modo molto marcato,  $r = -0.93$  ( $p\text{-value} \leq 0.001$ ), ma anche con il disegno libero di un orologio (PDCRS\_CD), la parte che valuta l'attenzione (PDCRS\_att), la rievocazione immediata (PDCRS\_IR) e differita (PDCRS\_DR) del PD-CRS. Stesso discorso, seppur con valori di correlazione più bassi, è possibile estenderlo per la parte B del Trial Making Test.

I test che valutano le capacità mnemoniche nel PaCE, come atteso, correlano positivamente con gli stessi test che valutano le stesse capacità nella batteria di confronto. Ad esempio, si osservano delle correlazioni tra riordinamento di cifre (DOT\_T e DOT\_WM) e span di cifre inverso (BDS\_T e BDS\_WM) del PaCE e il test di memoria di lavoro della PD-CRS (PDCRS\_WM).

La matrice di correlazione per esteso è consultabile nell'appendice (tab.3); stesso discorso vale per i p-value associati alla matrice stessa (tab.4).

### III.4 Calcolo validità divergente

Per calcolare la validità divergente sono stati posti in correlazione tutti i test del PaCE con quelli del HADS.

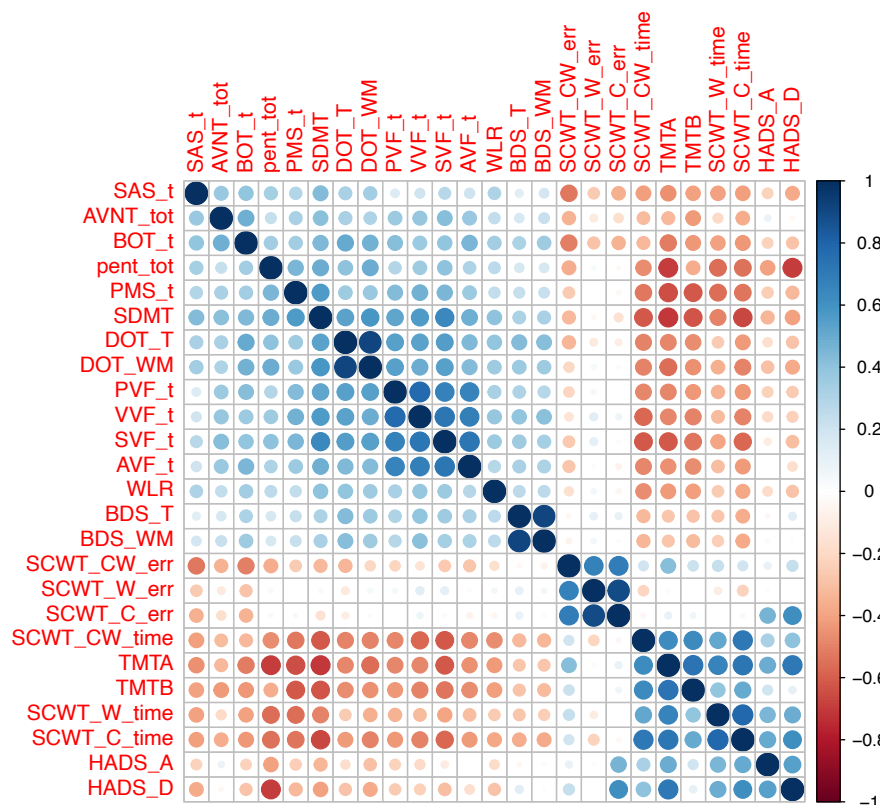


Figura 7: Heatmap rappresentante la correlazione esistente tra i vari test del PaCE e quelli relativi all'HADS. I colori, come riportato nella legenda a destra della figura, mappano correlazioni negative nei toni del rosso e correlazione positive nei toni del blu. Colori più intensi corrispondono a valori di correlazione più estremi.

L'HADS\_A (ansia) non presenta correlazioni rilevanti con alcun test del PaCE; mentre l'HADS\_D (depressione) presenta una correlazione positiva tra gli errori della parte di denominazione del test di Stroop (SCWT\_C\_err),  $r=0.61$  ( $p\text{-value} \leq 0.001$ ) e la medesima parte ma relativa al tempo (time),  $r=0.62$  ( $p\text{-value} \leq 0.001$ ) del PaCE.

Un'altra correlazione positiva si osserva sempre tra l'HADS\_D e il Trail Making Test parte A del PaCE,  $r=0.71$  ( $p\text{-value} \leq 0.001$ ).

La matrice di correlazione per esteso è consultabile nell'appendice (tab.5); stesso discorso vale per i p-value associati alla matrice stessa (tab.6).

### III.5 Calcolo proprietà diagnostiche intrinseche e post test nel gruppo sperimentale

Per valutare la bontà di ogni singolo test del PaCE nel predire i pazienti come compromessi o non compromessi dal punto di vista cognitivo, è stato diviso il gruppo sperimentale in "pazienti compromessi" e "pazienti non compromessi", cut-off 71.25 (Santangelo G. et al, 2017). Nello specifico, sul totale dei pazienti ( $N= 26$ ), tre sono risultati compromessi dal punto di vista cognitivo e ventitré non compromessi (fig.8).

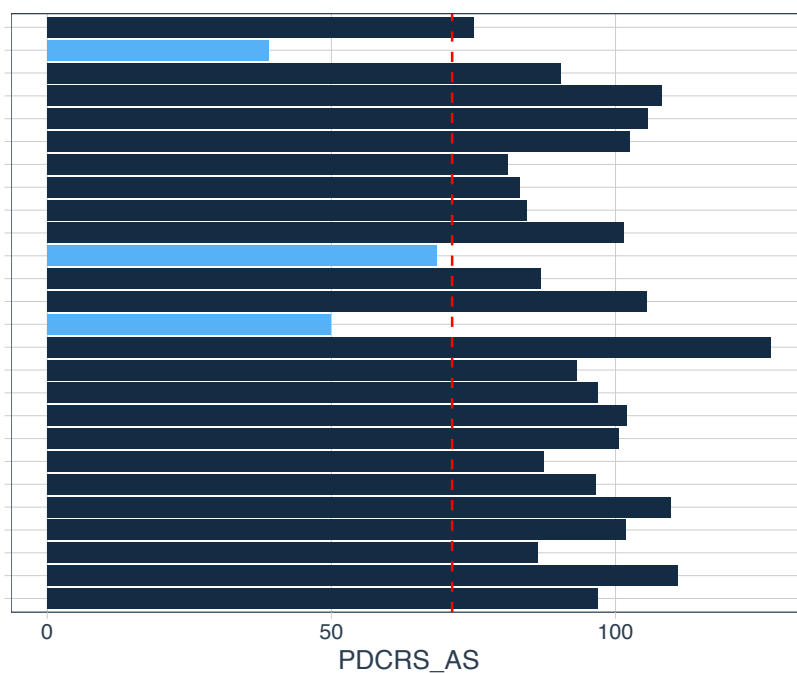


Figura 8: Barplot rappresentante i punteggi ottenuti nella PD-CRS nel gruppo sperimentale. La linea rossa tratteggiata rappresenta il cut-off 71.25 (Santangelo G. et al, 2017). Le barre in azzurro rappresentano i pazienti classificati come "compromessi"; mentre, quelle in blu i pazienti classificati come "non compromessi".



Sono stati, inoltre, presi in considerazione tutti i test del PaCE, ovvero: Test di velocità psicomotoria (PMS\_t), Antisaccadic eye movement test (SAS\_t), Trail Making parte A (TMTA) e B (TMTB), Riordinamento di cifre tot (DOT\_T) e WM (DOT\_WM), Test di Stroop parte lettura time (SCWT\_W\_time) ed errori (SCWT\_W\_err), Test di Stroop parte denominazione time (SCWT\_C\_time) ed errori (SCWT\_C\_err), Test di Stroop parte interferenza time (SCWT\_CW\_time) ed errori (SCWT\_CW\_err), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Test di denominazione di verbi (AVNT\_tot), Fluenze fonemiche (PVF\_t), sematiche (SVF\_t), di verbi (VVF\_t) e alternate (AVF\_t), Span di cifre inverso tot (BDS\_T) e WM (BDS\_WM), Apprendimento di coppie di parole (WLR), Copia di pentagoni (pent\_tot) e Test di orientamento di linee (BOT\_t).

Legenda:

- Cut-off: valore del test associato alla classificazione che si vuole performare;
- AUC: area sotto la curva;
- SEN: sensibilità;
- SPE: specificità;
- PLR: likelihood ratio positiva;
- NLR: likelihood ratio negativa.

Si riportano nel dettaglio i risultati ottenuti:

	Cut-off	AUC	SEN	SPE	PLR	NLR
PMS_t	1.50	0.96	1.00	0.91	11.50	0.00
SAS_t	2.50	0.86	1.00	0.74	3.83	0.00
TMTA	53.50	0.79	0.68	0.96	15.33	0.35
TMTB	65.00	0.94	1.00	0.86	7.33	0.00
DOT_T	1.00	0.80	0.67	0.96	15.33	0.35
DOT_WM	1.00	0.78	0.67	0.96	15.33	0.35
SCWT_W_time	23.75	0.94	1.00	0.91	11.500	0.00
SCWT_W_err	1.50	0.65	0.33	1.00	"inf"	0.67
SCWT_C_time	22.75	0.87	1.00	0.78	4.60	0.00
SCWT_C_err	1.50	0.45	0.33	0.78	1.33	0.85
SCWT_CW_time	56.00	0.77	1.00	0.73	3.83	0.00
SCWT_CW_err	5.50	0.94	1.00	0.87	7.67	0.00
SDMT	8.00	0.95	1.00	0.91	11.50	0.00
AVNT_tot	8.00	1.00	1.00	1.00	"inf"	0.00
PVF_t	17.50	1.00	1.00	1.00	"inf"	0.00
SVF_t	26.50	0.92	1.00	0.87	7.67	0.00
AVF_t	16.00	0.94	1.00	0.83	5.75	0.00
VVF_t	6.50	0.97	1.00	0.96	23.00	0.00
BDS_T	5.00	0.71	1.00	0.44	1.77	0.00
BDS_WM	2.50	0.70	0.67	0.70	2.19	0.48
WLR	3.50	0.75	0.67	0.88	5.11	0.38
pent_tot	8.00	0.65	0.33	0.96	7.67	0.70
BOT_t	2.00	0.75	0.67	1.00	"inf"	0.33

Tabella 5: Tabella rappresentante le proprietà intrinseche e post test nel gruppo sperimentale.

Osservando la tabella (tab.5), è possibile notare che alcuni test presentano dei valori relativi alle proprietà diagnostiche intrinseche e post test promettenti.

Si riportano, in particolare, i grafici che riguardano i test che presentano i seguenti valori:

- AUC > 0.90;
- SEN > 0.85;
- SPE > 0.85;
- PLR > 10;
- NLR < 0.1.

### Test di Velocità Psicomotoria

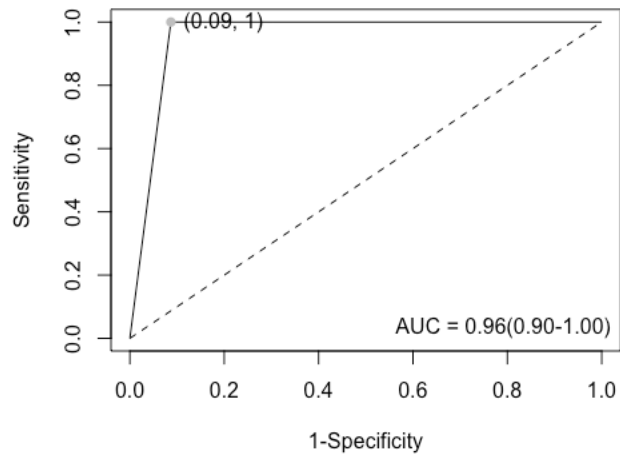


Figura 9: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Test di velocità psicomotoria (PMS\_T).

### Test di Stroop, parte lettura (time)

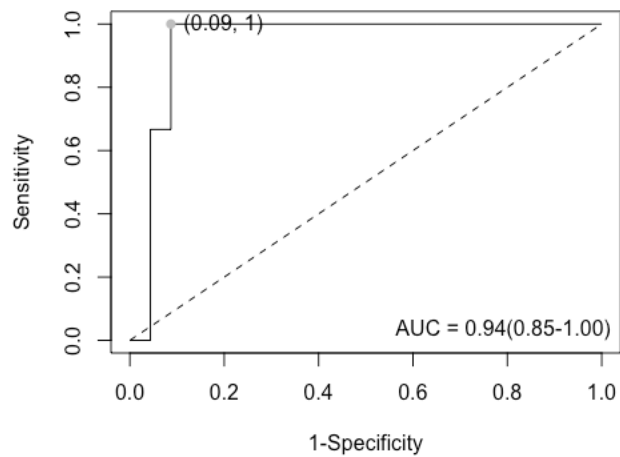


Figura 10: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Test di Stroop parte lettura, time (SCWT\_W\_time).

### Symbol Digit Modalities Test

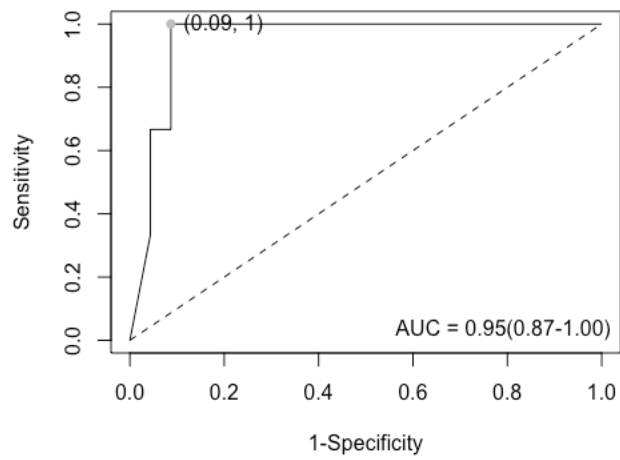


Figura 11: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Symbol Digit Modalities Test (SDMT).

### Test di denominazione di verbi d'azione

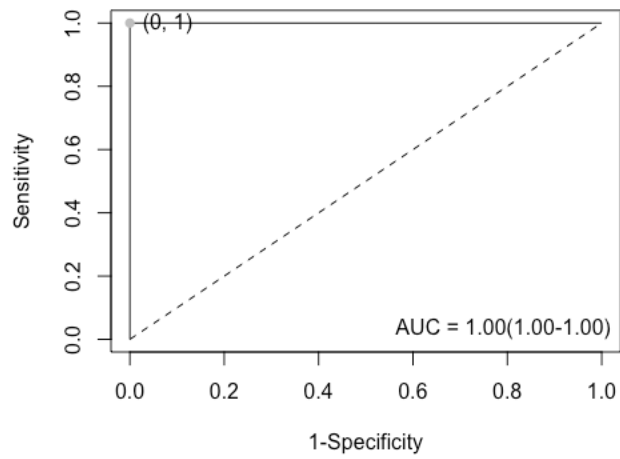


Figura 12: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Test di denominazione di verbi d'azione (AVNT\_tot).

### Test delle fluenze fonemiche

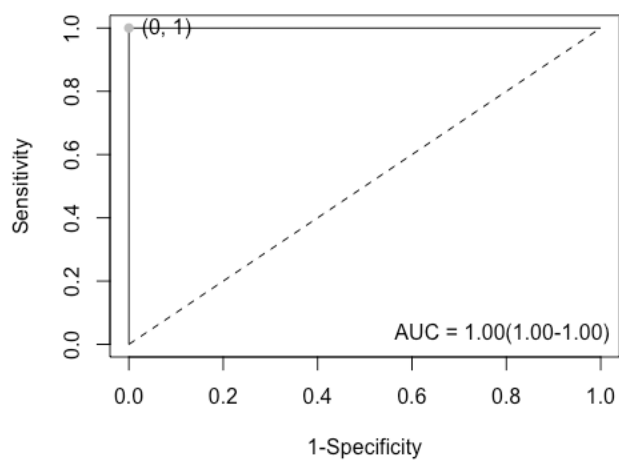


Figura 13: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Test delle fluenze fonemiche (PVF\_T).

### Test delle fluenze di verbi

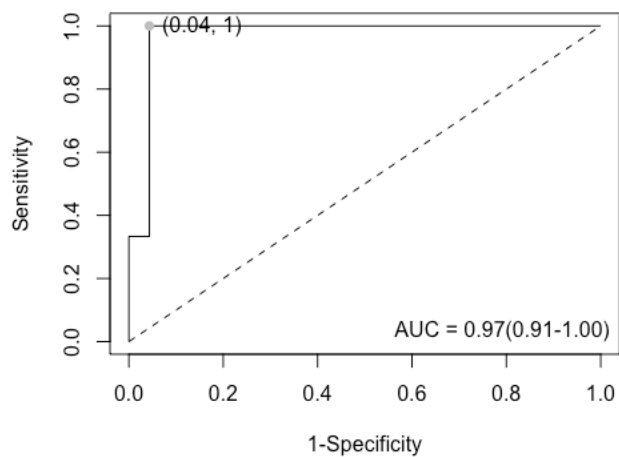


Figura 14: Grafico rappresentante le proprietà diagnostiche intrinseche del Test delle fluenze di verbi (VVF\_T).

### III.6 Calcolo proprietà diagnostiche intrinseche e post test nella discriminazione tra casi e controlli

Si riportano in basso (tab.6) le proprietà diagnostiche che si ottengono nella discriminazione caso-controllo.

	Cut-off	AUC	SEN	SPE	PLR	NLR
PMS_t	4.50	0.59	0.39	0.79	1.83	0.78
SAS_t	2.50	0.64	0.35	0.91	3.85	0.72
TMTA	28.50	0.79	0.69	0.83	4.07	0.37
TMTB	30.50	0.75	0.75	0.65	2.14	0.38
DOT_T	3.50	0.59	0.30	0.87	2.34	0.80
DOT_WM	2.50	0.56	0.15	0.98	7.69	0.86
SCWT_W_time	15.50	0.63	0.65	0.57	1.52	0.61
SCWT_W_err	10.50	0.50	1.00	0.01	1.01	0.00
SCWT_C_time	17.50	0.66	0.96	0.37	1.53	0.10
SCWT_C_err	0.50	0.63	0.46	0.76	1.92	0.70
SCWT_CW_time	50.50	0.69	0.48	0.88	4.00	0.59
SCWT_CW_err	2.50	0.60	0.36	0.81	1.90	0.79
SDMT	15.50	0.72	0.58	0.78	2.62	0.54
AVNT_tot	9.50	0.63	0.23	0.95	4.61	0.81
PVF_t	29.50	0.59	0.42	0.77	1.84	0.75
SVF_t	33.50	0.69	0.39	0.96	9.62	0.64
AVF_t	33.00	0.64	0.69	0.56	1.57	0.54
VVF_t	14.50	0.65	0.57	0.69	1.86	0.61
BDS_T	2.50	0.60	0.39	0.86	2.75	0.72
BDS_WM	2.50	0.61	0.35	0.85	2.31	0.77
WLR	5.75	0.71	0.42	0.87	3.25	0.66
pent_tot	12.50	0.60	0.50	0.87	3.25	0.66
BOT_t	5.50	0.54	0.15	0.97	5.13	0.87

Tabella 6: Tabella rappresentante le proprietà diagnostiche ottenute nella discriminazione casi-controlli.

### **III.7 Tabella rappresentante le proprietà diagnostiche ottenute nella discriminazione casi-controlli senza i soggetti francamente compromessi**

Infine, è stato deciso di replicare la tabella rappresentate le proprietà diagnostiche ottenute nella discriminazione casi-controlli, escludendo però i tre pazienti sotto cut-off (71.25) (fig.7). Il motivo risiede nel fatto che se lo scopo dello studio è creare una batteria che permetta di individuare precocemente un'eventuale fase prodromica di alterazioni cognitive in soggetti PD, sarebbe forse meglio non includere soggetti PD con demenza. Sono state inseriti, inoltre, i valori relativi al quantile T e al p-value, ricavati da un t.test per campioni indipendenti e il valore del coefficiente D di Cohen, il quale è stato affiancato al t.test (tab.7).

	Cut-off	AUC	SEN	SPE	PLR	NLR	QUANTILE T	P-VALUE	D di Cohen
PMS_t	4.50	0.54	0.30	0.79	1.44	0.66	0.48	0.64	0.12
SAS_t	3.50	0.60	0.35	0.83	2.04	0.79	1.72	0.10	0.51
TMTA	28.50	0.78	0.65	0.83	3.84	0.42	-2.69	0.01	-0.78
TMTB	25.50	0.73	0.82	0.56	1.86	0.33	-2.33	0.02	-0.45
DOT_T	3.50	0.56	0.26	0.87	1.99	0.85	1.13	0.27	0.26
DOT_WM	4.50	0.53	0.22	0.86	1.55	0.91	0.58	0.56	0.16
SCWT_W_time	15.50	0.58	0.61	0.57	1.42	0.69	-1.05	0.30	-0.35
SCWT_W_err	0.50	0.51	0.96	0.06	1.01	0.73	1.00	0.32	0.11
SCWT_C_time	17.50	0.62	0.96	0.37	1.52	0.12	-2.09	0.04	-0.71
SCWT_C_err	0.50	0.63	0.48	0.76	1.99	0.69	-1.27	0.21	-0.25
SCWT_CW_time	50.50	0.67	0.44	0.88	3.62	0.64	-2.53	0.02	-0.85
SCWT_CW_err	0.50	0.57	0.70	0.44	1.24	0.69	-0.58	0.57	-0.11
SDMT	15.50	0.68	0.52	0.78	2.37	0.61	2.88	0.007	0.72
AVNT_tot	14.50	0.58	0.78	0.34	1.19	0.64	1.05	0.30	0.26
PVF_t	38.50	0.54	0.61	0.51	1.24	0.77	0.77	0.45	0.16
SVF_t	33.50	0.65	0.30	0.96	7.60	0.73	2.38	0.02	0.65
AVF_t	33.00	0.60	0.65	0.56	1.48	0.62	1.70	0.10	0.39
VVF_t	14.50	0.60	0.52	0.69	1.68	0.69	1.89	0.07	0.39
BDS_T	3.50	0.57	0.48	0.74	1.84	0.71	0.76	0.46	0.20
BDS_WM	3.50	0.59	0.52	0.65	1.49	0.74	1.23	0.23	0.30
WLR	8.25	0.69	0.65	0.62	1.72	0.56	2.78	0.009	0.65
pent_tot	12.50	0.58	0.48	0.70	1.59	0.75	0.99	0.33	0.27
BOT_t	5.50	0.51	0.08	0.97	2.90	0.94	0.25	0.80	0.06

*Tabella 7: Tabella rappresentante le proprietà diagnostiche ottenute nella discriminazione casi-controlli escludendo i tre pazienti compromessi. Sono stati inseriti, inoltre, i valori relativi al quantile t e al p-value ricavati da un t.test per campioni indipendenti. Infine, è stato inserito anche il coefficiente D di Cohen.*



## **Capitolo IV**

### **Discussione**

Questa ricerca include uno studio preliminare relativo alla creazione di una nuova batteria: il Parkinson's disease Cognitive Examination (PaCE), che permetterebbe di individuare precocemente eventuali deficit delle funzioni cognitive in soggetti con Malattia di Parkinson.

A tal fine, sono state condotte delle analisi descrittive e quantitative; in particolare, riguardo quest'ultime, si commenteranno in questo capitolo i risultati ottenuti.

In prima analisi, è stata effettuata una prova di validità di contenuto (fig.5) ponendo in correlazione tra loro tutti i test del PaCE. Dai risultati sembrerebbe che i pattern delle correlazioni vadano nella direzione attesa; infatti, i test che ci si aspetta siano positivamente correlati lo sono effettivamente. Ad esempio, i test che valutano le fluenze fonemiche, semantiche di verbi e alternate, oltre ad essere correlate positivamente tra loro, lo sono anche con il riordinamento di cifre, il Symbol Digit Modalities Test e, anche se in misura minore, con lo span di cifre inverso.

I test relativi alle fluenze, infatti, indagano l'estensione e la fruibilità del magazzino di memoria semantico-lessicale e sono volti a dare una misura delle capacità di ricerca rapida di parole nel lessico interno; mentre gli ultimi tre sono anch'essi dei test in cui la memoria gioca un ruolo importante. In particolare, il riordinamento di cifre e lo span di cifre inverso indagano la memoria a breve termine e il Symbol Digit, invece, indaga l'attenzione, velocità psico-motoria, elaborazione visiva e memoria di lavoro.

Inoltre, è possibile notare correlazioni positive tra le varie parti del Test di Stroop (lettura, denominazione e interferenza) e la parte A e B del Trail Making Test. Anche questo pattern di correlazioni era atteso, in quanto entrambi i test sono utili nella valutazione

della capacità attentive del soggetto, in particolare in riferimento all'attenzione sostenuta e allo *shifting* attentivo.

Ipotizzabili erano, inoltre, le correlazioni negative tra il Symbol Digit Modalities Test e le parti A e B del Trail Making e il Test di Stroop, parte di lettura (time), di denominazione (time) e di interferenza (time). Infatti, all'aumentare delle sequenze correttamente riportate nel Symbol Digit, diminuirà il tempo per completare il Trail Making Test e il Test di Stroop.

È stata calcolata anche la validità convergente (fig.6), considerando tutti i test del PaCE e tutti i test della PD-CRS. Dai risultati ottenuti è possibile notare l'esistenza di alcune correlazioni significative, il che significa che i test che correlano tra loro misurano lo stesso costrutto; ad esempio, si fa riferimento alle fluenze alternate e di verbi del PD-CRS e le fluenze verbali e alternate del PaCE, le quali correlano positivamente.

Dai risultati emergono anche delle correlazioni negative; ad esempio, tra il Trail Making Test parte A e la parte relativa al disegno libero e alla copia di un orologio del PD-CRS, ma anche con il test che riguarda la capacità di mantenere l'attenzione del PD-CRS. Quindi, all'aumentare del tempo impiegato per completare la parte A del Trail Making, diminuiscono le prestazioni nei test elencati della PD-CRS. Ciò ha senso in quanto in tutti questi test vengono coinvolte le capacità attentive del soggetto.

Infine, come atteso, i test che valutano le capacità mnemoniche nel PaCE, correlano positivamente con gli stessi test che valutano le stesse capacità nella batteria di confronto. Ad esempio, si osserva una correlazione tra il riordinamento di cifre del PaCE e il test di memoria di lavoro della PD-CRS,  $r=0.60$  ( $p\text{-value}=0.001$ ).

Per il calcolo della validità divergente (fig.7), invece, è stata presa in considerazione la seguente scala: HADS. Dai risultati è possibile notare che la parte relativa alla valutazione

dell'ansia della seguente scala, non presenta correlazioni rilevanti con alcun test del PaCE; mentre, la parte relativa alla valutazione della depressione presenta una correlazione positiva con la parte di denominazione del test di Stroop (time ed err) e con la parte A dei Trail Making Test. Quindi, tanto più alti saranno i punteggi di depressione dei pazienti, quanto più gli errori commessi nella parte di denominazione del test di Stroop e il tempo impiegato per eseguire la parte A del Trail making, saranno alti.

Può capitare, infatti, di riscontrare interferenze tra la dimensione cognitiva e quella emotiva.

Per quanto concerne il calcolo delle proprietà diagnostiche intrinseche e post test nel gruppo sperimentale (tab.5), è possibile notare la presenza di valori complessivamente molto elevati, ad esempio AUC prossime ad 1, in realtà è ipotizzabile che i valori siano *biased* poiché la numerosità del campione preso in esame è molto piccola (N=26). Peraltro, la differenza tra i pazienti compromessi (N=3) alla PD-CRS e quelli non compromessi (N=23), come è possibile osservare dal barplot (fig.8), risulta essere abbastanza ampia. Quindi è verosimile che i 3 pazienti risultati compromessi abbiano una diagnosi di PD-MCI o di PD-D, al contrario degli altri 23. Difatti, due tra questi avevano già ricevuto la diagnosi di PD-D prima della somministrazione della PD-CRS, ciò è un'ulteriore conferma di quanto detto.

Prendendo in considerazione la tabella relativa al calcolo delle proprietà diagnostiche intrinseche e post test nella discriminazione caso-controllo (tab.6), è possibile, invece, osservare una struttura più ecologica in confronto alla prima tabella. In questo caso, infatti, viene attuata una comparazione tra il gruppo di pazienti (N=26) e il gruppo di controllo (N=100), quindi vi è un notevole aumento della numerosità totale accompagnato

da un altrettanto notevole calo dei valori ottenuti. Inoltre, la maggior parte dei pazienti ha delle prestazioni alla vista quasi comparabili al gruppo di controllo

In altre parole, in un contesto ecologico dove c'è una più ampia possibilità di trovare risultati “nulli”, i valori ottenuti tendono a calare.

In questo caso, i test che hanno ottenuto delle AUC al di sopra di 0.69 sono da considerarsi molto validi per lo scopo dell'indagine, ovvero discriminare tra pazienti PD con iniziale coinvolgimento cognitivo e soggetti sani. Per la precisione, i test che più degli altri sembrano possedere questa caratteristica sono i seguenti: il Trail Making Test parte A, il Trail Making Test parte B, il Symbol Digit Modalities Test, il Test di Stroop parte interferenza (time), le Fluenze semantiche e l'Apprendimento di coppie di parole.

Infine, è stato deciso di applicare un t.test per campioni indipendenti (tab.7) per verificare l'esistenza di una differenza statisticamente significativa tra la prestazione del gruppo di controllo e quella del gruppo sperimentale, eliminando però da quest'ultimo i 3 pazienti compromessi sotto cut-off (71.25). Il motivo risiede nel fatto che se lo scopo dello studio è creare una batteria che permetta di individuare precocemente un'eventuale fase prodromica di alterazioni cognitive in soggetti PD, sarebbe forse meglio non includere soggetti PD con demenza.

Dai risultati (tab.7) si nota che gli unici test del PaCE che hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra la prestazione del gruppo di controllo e quella del gruppo sperimentale sono:

- Trail Making Test: parte A e B;
- Test di Stroop: parte denominazione (time) e parte interferenza (tempo);
- Symbol Digit Modalities Test;
- Fluenze semantiche;
- Apprendimento di coppie di parole.

Questi test, come atteso, sono anche quelli che, nel calcolo proprietà diagnostiche intrinseche e post test nella discriminazione tra casi e controlli (con i 3 soggetti compromessi), ottengono i valori di AUC più alti.

Quindi da questo studio preliminare sembrerebbe che questi test del PaCE siano quelli che meglio attuano una discriminazione tra soggetti sani e soggetti con Malattia di Parkinson.

#### **IV.1 Limiti dello studio e possibilità future**

Data la numerosità ridotta diventa difficile stratificare all'interno di questo campione variabili potenzialmente interessanti come durata di malattia, intensità sintomatologica ed eventuali comorbidità.

Come obiettivi futuri sicuramente si renderà necessario l'ampliamento della coorte del campione, soprattutto di quello sperimentale, al fine di validare in maniera più accurata il potere predittivo dei test effettuati.

## **Conclusioni**

I risultati dello studio preliminare si dimostrano promettenti nell'indicare i seguenti test: Trail Making Test: parte A e B; Test di Stroop: parte denominazione (time) e parte interferenza (tempo); Symbol Digit Modalities Test; Fluenze semantiche; Apprendimento di coppie di parole, come validi nell'attuare una discriminazione caso-controllo. Sembrerebbero, invece, dubbi, sulla capacità degli altri test rimanenti di discriminare tra casi e controlli.

Dalle analisi effettuate in vista della stesura del seguente elaborato, il Parkinson's disease Cognitive Examination (PaCE) si è dimostrato complessivamente un valido strumento capace di effettuare una valutazione e uno *screening* delle funzioni cognitive in soggetti con Malattia di Parkinson.

Quanto detto è importante affinché eventuali alterazioni dal punto di vista cognitivo si possano individuare precocemente, con il fine ultimo di sviluppare un protocollo riabilitativo idoneo per il loro trattamento.

## Appendice

Si riportano in questa sezione le tabelle relative alle matrici di correlazione e i relativi p-value della validità di contenuto, convergente e divergente.

correlazioni PACE\_r

	PMS_t	SAS_t	TMTA	TMTB	DOT_T	DOTW	W_t	W_err	C_t	C_er	CW_t	CW_er	SDMT	AVNT_t	PVF_t	SVF_t	AVF_t	VVF_t	BDS_T	BDS_W	WLR	pent	BOT_t
PMS_t	1,00	0,30	-0,65	-0,62	0,36	0,37	-0,55	0,01	-0,54	-0,04	-0,53	-0,26	0,56	0,32	0,44	0,45	0,36	0,47	0,23	0,23	0,24	0,45	0,34
SAS_t	0,30	1,00	-0,46	-0,40	0,32	0,34	-0,41	-0,26	-0,41	-0,36	-0,42	-0,52	0,43	0,38	0,15	0,28	0,21	0,19	0,13	0,18	0,30	0,33	0,39
TMTA	-0,65	-0,46	1,00	0,73	-0,48	-0,56	0,67	-0,03	0,72	0,09	0,63	0,42	-0,70	-0,32	-0,48	-0,62	-0,45	-0,48	-0,27	-0,28	-0,43	-0,69	-0,52
TMTB	-0,62	-0,40	0,73	1,00	-0,46	-0,45	0,39	0,00	0,50	0,06	0,64	0,21	-0,62	-0,42	-0,44	-0,54	-0,47	-0,50	-0,28	-0,32	-0,42	-0,36	-0,43
DOT_T	0,36	0,32	-0,48	-0,46	1,00	0,92	-0,26	-0,12	-0,43	-0,09	-0,50	-0,34	0,53	0,33	0,55	0,55	0,44	0,54	0,44	0,43	0,40	0,40	0,50
DOT_WM	0,37	0,34	-0,56	-0,45	0,92	1,00	-0,36	0,05	-0,49	0,02	-0,50	-0,21	0,59	0,30	0,54	0,55	0,44	0,49	0,36	0,35	0,36	0,49	0,47
SCWT_W_time	-0,55	-0,41	0,67	0,39	-0,26	-0,36	1,00	-0,11	0,79	-0,00	0,51	0,24	-0,49	-0,20	-0,34	-0,39	-0,31	-0,32	-0,27	-0,24	-0,26	-0,55	-0,40
SCWT_W_err	0,01	-0,26	-0,03	0,00	-0,12	0,05	-0,11	1,00	-0,23	0,90	-0,22	0,67	-0,04	-0,12	0,05	0,12	-0,02	0,13	0,11	0,06	0,05	0,04	-0,29
SCWT_C_time	-0,54	-0,41	0,72	0,50	-0,43	-0,49	0,79	-0,23	1,00	-0,04	0,72	0,19	-0,66	-0,36	-0,44	-0,58	-0,43	-0,50	-0,36	-0,37	-0,38	-0,55	-0,43
SCWT_C_err	-0,04	-0,36	0,09	0,06	-0,09	0,02	-0,00	0,90	-0,04	1,00	-0,04	0,69	-0,15	-0,17	-0,01	0,03	-0,06	0,07	0,10	0,03	-0,05	-0,03	-0,35
SCWT_CW_time	-0,53	-0,42	0,63	0,64	-0,50	-0,50	0,51	-0,22	0,72	-0,04	1,00	0,19	-0,62	-0,31	-0,48	-0,62	-0,49	-0,58	-0,33	-0,34	-0,46	-0,47	-0,32
SCWT_CW_err	-0,26	-0,52	0,42	0,21	-0,34	-0,21	0,24	0,67	0,19	0,69	0,19	1,00	-0,33	-0,34	-0,21	-0,26	-0,28	-0,14	-0,04	-0,06	-0,16	-0,37	-0,51
SDMT	0,56	0,43	-0,70	-0,62	0,53	0,59	-0,49	-0,04	-0,66	-0,15	-0,62	-0,33	1,00	0,41	0,53	0,65	0,48	0,57	0,32	0,33	0,40	0,49	0,45
AVNT_tot	0,32	0,38	-0,32	-0,42	0,33	0,30	-0,20	-0,12	-0,36	-0,17	-0,31	-0,34	0,41	1,00	0,36	0,43	0,37	0,38	0,17	0,22	0,25	0,23	0,48
PVF_t	0,44	0,15	-0,48	-0,44	0,55	0,54	-0,34	0,05	-0,44	-0,01	-0,48	-0,21	0,53	0,36	1,00	0,67	0,67	0,77	0,30	0,28	0,33	0,29	0,43
SVF_t	0,45	0,28	-0,62	-0,54	0,55	0,55	-0,39	0,12	-0,58	0,03	-0,62	-0,26	0,65	0,43	0,67	1,00	0,73	0,73	0,35	0,34	0,36	0,41	0,40
AVF_t	0,36	0,21	-0,45	-0,47	0,44	0,44	-0,31	-0,02	-0,43	-0,06	-0,49	-0,28	0,48	0,37	0,67	0,73	1,00	0,68	0,32	0,32	0,28	0,30	0,46
VVF_t	0,47	0,19	-0,48	-0,50	0,54	0,49	-0,32	0,13	-0,50	0,07	-0,58	-0,14	0,57	0,38	0,77	0,73	0,68	1,00	0,40	0,41	0,38	0,36	0,37
BDS_T	0,23	0,13	-0,27	-0,28	0,44	0,36	-0,27	0,11	-0,36	0,10	-0,33	-0,04	0,32	0,17	0,30	0,35	0,32	0,40	1,00	0,92	0,27	0,17	0,31
BDS_WM	0,23	0,18	-0,28	-0,32	0,43	0,35	-0,24	0,06	-0,37	0,03	-0,34	-0,06	0,33	0,22	0,28	0,34	0,32	0,41	0,92	1,00	0,27	0,18	0,35
WLR	0,24	0,30	-0,43	-0,42	0,40	0,36	-0,26	0,05	-0,38	-0,05	-0,46	-0,16	0,40	0,25	0,33	0,36	0,28	0,38	0,27	0,27	1,00	0,27	0,35
pent_tot	0,45	0,33	-0,69	-0,36	0,40	0,49	-0,55	0,04	-0,55	-0,03	-0,47	-0,37	0,49	0,23	0,29	0,41	0,30	0,36	0,17	0,18	0,27	1,00	0,34
BOT_t	0,34	0,39	-0,52	-0,43	0,50	0,47	-0,40	-0,29	-0,43	-0,35	-0,32	-0,51	0,45	0,48	0,43	0,40	0,46	0,37	0,31	0,35	0,35	0,34	1,00

Tabella 1: Tabella delle matrici di correlazione validità di contenuto (PaCE).

correlazioni PACE\_p

	PMS_t	SAS_t	TMTA	TMTB	DOT_T	DOT_WM	W_time	W_err	C_time	C_err	CW_time	CW_err	SDMT	AVNT_tot	PVF_t	SVF_t	AVF_t	VVF_t	BDS_T	BDS_WM	WLR	pent_tot	BOT_t
PMS_t	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,927	<0,001	0,664	<0,001	0,004	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,008	0,011	0,006	<0,001	<0,001
SAS_t	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,102	0,002	0,021	0,030	0,160	0,041	<0,001	<0,001	<0,001
TMTA	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,745	<0,001	0,296	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
TMTB	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	0,999	<0,001	0,504	<0,001	0,017	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
DOT_T	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	0,004	0,190	<0,001	0,309	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
DOT_WM	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	0,587	<0,001	0,785	<0,001	0,021	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
W_time	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	NA	0,241	<0,001	0,987	<0,001	0,007	<0,001	0,028	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,006	0,004	<0,001	<0,001
W_err	0,927	0,004	0,745	0,999	0,190	0,587	0,241	NA	0,010	<0,001	0,016	<0,001	0,683	0,197	0,601	0,181	0,824	0,150	0,226	0,528	0,543	0,662	<0,001
C_time	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,010	NA	0,671	<0,001	0,030	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
C_err	0,664	<0,001	0,296	0,504	0,309	0,785	0,987	<0,001	0,671	NA	0,619	<0,001	0,086	0,053	0,951	0,778	0,472	0,413	0,278	0,775	0,578	0,737	<0,001
CW_time	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,016	<0,001	0,619	NA	0,032	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CW_err	0,004	<0,001	<0,001	0,017	<0,001	0,021	0,007	<0,001	0,030	<0,001	0,032	NA	<0,001	<0,001	0,017	0,003	0,002	0,116	0,682	0,474	0,066	<0,001	<0,001
SDMT	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,683	<0,001	0,086	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
AVNT_tot	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,028	0,197	<0,001	0,053	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,053	0,011	0,005	0,009	<0,001
PVF_t	<0,001	0,102	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,601	<0,001	0,951	<0,001	0,017	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SVF_t	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,181	<0,001	0,778	<0,001	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
AVF_t	<0,001	0,021	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,824	<0,001	0,472	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
VVF_t	<0,001	0,030	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,150	<0,001	0,413	<0,001	0,116	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
BDS_T	0,008	0,160	0,002	0,002	<0,001	<0,001	0,002	0,226	<0,001	0,278	<0,001	0,682	<0,001	0,053	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	0,002	0,053	<0,001
BDS_WM	0,011	0,041	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	0,006	0,528	<0,001	0,775	<0,001	0,474	<0,001	0,011	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	0,002	0,046	<0,001
WLR	0,006	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	0,543	<0,001	0,578	<0,001	0,066	<0,001	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,002	NA	0,003	<0,001
pent_tot	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,662	<0,001	0,737	<0,001	<0,001	<0,001	0,009	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,053	0,046	0,003	NA	<0,001
BOT_t	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA

Tabella 2: Tabella dei p-value associati alla matrice di correlazione validità di contenuto (PaCE).



## corr\_conv\_r

	PDCRS_att	PDCRS_WM	PDCRS_VVF	PDCRS_AVFT	PDCRS_CD	PDCRS_IR	PDCRS_DR	PDCRS_nam	PDCRS_CC
PMS_t	0,73	0,53	0,65	0,39	0,57	0,78	0,62	0,63	0,67
SAS_t	0,63	0,61	0,68	0,59	0,78	0,78	0,74	0,60	0,54
TMTA	-0,74	-0,58	-0,49	-0,51	-0,80	-0,80	-0,65	-0,44	-0,93
TMTB	-0,64	-0,29	-0,61	-0,28	-0,47	-0,53	-0,23	-0,55	-0,62
DOT_T	0,62	0,60	0,49	0,47	0,49	0,70	0,63	0,51	0,69
DOT_WM	0,70	0,59	0,50	0,42	0,60	0,76	0,68	0,53	0,77
SCWT_W_time	-0,78	-0,64	-0,58	-0,46	-0,78	-0,84	-0,67	-0,34	-0,85
SCWT_W_err	-0,39	-0,30	-0,46	-0,07	-0,26	-0,34	-0,29	-0,28	-0,21
SCWT_C_time	-0,77	-0,73	-0,53	-0,47	-0,79	-0,82	-0,78	-0,43	-0,75
SCWT_C_err	-0,39	-0,37	-0,15	-0,09	-0,47	-0,23	-0,34	-0,25	-0,12
SCWT_CW_time	-0,47	-0,53	-0,50	-0,40	-0,65	-0,73	-0,64	-0,35	-0,45
SCWT_CW_err	-0,67	-0,51	-0,45	-0,48	-0,59	-0,63	-0,60	-0,66	-0,67
SDMT	0,73	0,61	0,59	0,51	0,69	0,81	0,74	0,64	0,67
AVNT_tot	0,64	0,43	0,56	0,56	0,28	0,59	0,46	0,78	0,42
PVF_t	0,68	0,61	0,64	0,57	0,46	0,67	0,56	0,54	0,59
SVF_t	0,61	0,73	0,75	0,71	0,52	0,79	0,73	0,64	0,61
AVF_t	0,63	0,67	0,77	0,73	0,46	0,73	0,62	0,49	0,50
VVF_t	0,60	0,62	0,92	0,64	0,38	0,74	0,56	0,57	0,40
BDS_T	0,42	0,58	0,29	0,20	0,02	0,47	0,49	0,20	0,21
BDS_WM	0,42	0,49	0,32	0,24	0,01	0,46	0,43	0,18	0,16
WLR	0,45	0,48	0,33	0,42	0,54	0,50	0,46	0,53	0,46
pent_tot	0,56	0,42	0,34	0,47	0,70	0,63	0,51	0,30	0,87
BOT_t	0,73	0,53	0,44	0,33	0,64	0,68	0,57	0,54	0,70
PDCRS_att	1,00	0,72	0,61	0,54	0,71	0,84	0,68	0,61	0,75
PDCRS_WM	0,72	1,00	0,61	0,63	0,60	0,76	0,83	0,44	0,53
PDCRS_VVF	0,61	0,61	1,00	0,69	0,43	0,74	0,53	0,58	0,48
PDCRS_AVFT	0,54	0,63	0,69	1,00	0,41	0,68	0,54	0,46	0,52
PDCRS_CD	0,71	0,60	0,43	0,41	1,00	0,71	0,66	0,35	0,75
PDCRS_IR	0,84	0,76	0,74	0,68	0,71	1,00	0,86	0,64	0,75
PDCRS_DR	0,68	0,83	0,53	0,54	0,66	0,86	1,00	0,55	0,55
PDCRS_nam	0,61	0,44	0,58	0,46	0,35	0,64	0,55	1,00	0,43
PDCRS_CC	0,75	0,53	0,48	0,52	0,75	0,75	0,55	0,43	1,00

Tabella 3: Tabella delle matrici di correlazione validità convergente (PaCE e PD-CRS).

## corr\_conv\_p

	PDCRS_att	PDCRS_WM	PDCRS_VVF	PDCRS_AVFT	PDCRS_CD	PDCRS_IR	PDCRS_DR	PDCRS_nam	PDCRS_CC
PMS_t	<0,001	0,006	<0,001	0,049	0,003	<0,001	0,001	0,001	<0,001
SAS_t	0,001	0,001	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,004
TMTA	<0,001	0,002	0,010	0,008	<0,001	<0,001	<0,001	0,023	<0,001
TMTB	0,001	0,165	0,001	0,193	0,021	0,007	0,273	0,005	0,001
DOT_T	0,001	0,001	0,012	0,017	0,011	<0,001	0,001	0,008	<0,001
DOT_WM	<0,001	0,001	0,009	0,031	0,001	<0,001	<0,001	0,005	<0,001
SCWT_W_time	<0,001	<0,001	0,002	0,018	<0,001	<0,001	<0,001	0,085	<0,001
SCWT_W_err	0,049	0,142	0,019	0,747	0,197	0,092	0,148	0,170	0,303
SCWT_C_time	<0,001	<0,001	0,005	0,016	<0,001	<0,001	<0,001	0,027	<0,001
SCWT_C_err	0,051	0,066	0,466	0,675	0,016	0,249	0,092	0,219	0,572
SCWT_CW_time	0,016	0,006	0,011	0,050	<0,001	<0,001	0,001	0,084	0,023
SCWT_CW_err	<0,001	0,009	0,024	0,014	0,002	0,001	0,002	<0,001	<0,001
SDMT	<0,001	0,001	0,001	0,008	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
AVNT_tot	<0,001	0,029	0,003	0,003	0,158	0,001	0,017	<0,001	0,031
PVF_t	<0,001	0,001	<0,001	0,002	0,019	<0,001	0,003	0,004	0,002
SVF_t	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,006	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
AVF_t	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,018	<0,001	0,001	0,011	0,009
VVF_t	0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,056	<0,001	0,003	0,003	0,041
BDS_T	0,033	0,002	0,147	0,319	0,910	0,015	0,012	0,333	0,302
BDS_WM	0,033	0,012	0,115	0,237	0,947	0,017	0,030	0,387	0,427
WLR	0,021	0,014	0,102	0,032	0,005	0,009	0,017	0,005	0,019
pent_tot	0,003	0,034	0,085	0,015	<0,001	0,001	0,008	0,133	<0,001
BOT_t	<0,001	0,006	0,026	0,097	<0,001	<0,001	0,002	0,004	<0,001
PDCRS_att	NA	<0,001	0,001	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
PDCRS_WM	<0,001	NA	0,001	0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,025	0,006
PDCRS_VVF	0,001	0,001	NA	<0,001	0,026	<0,001	0,005	0,002	0,014
PDCRS_AVFT	0,005	0,001	<0,001	NA	0,037	<0,001	0,004	0,017	0,007
PDCRS_CD	<0,001	0,001	0,026	0,037	NA	<0,001	<0,001	0,080	<0,001
PDCRS_IR	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001
PDCRS_DR	<0,001	<0,001	0,005	0,004	<0,001	<0,001	NA	0,004	0,003
PDCRS_nam	0,001	0,025	0,002	0,017	0,080	<0,001	0,004	NA	0,029
PDCRS_CC	<0,001	0,006	0,014	0,007	<0,001	<0,001	0,003	0,029	NA

Tabella 4: Tabella dei p-value associati alla matrice di correlazione validità convergente (PaCE e PD-CRS).

## corr\_div\_r

	HADS_A	HADS_D
PMS_t	-0,25	-0,33
SAS_t	-0,22	-0,37
TMTA	0,49	0,71
TMTB	0,19	0,10
DOT_T	-0,17	-0,29
DOT_WM	-0,30	-0,37
SCWT_W_time	0,45	0,49
SCWT_W_err	0,02	0,00
SCWT_C_time	0,50	0,62
SCWT_C_err	0,46	0,61
SCWT_CW_time	0,32	0,41
SCWT_CW_err	0,10	0,24
SDMT	-0,33	-0,41
AVNT_tot	0,08	-0,04
PVF_t	-0,23	-0,25
SVF_t	-0,10	-0,31
AVF_t	-0,00	-0,18
WVF_t	-0,20	-0,23
BDS_T	-0,04	0,13
BDS_WM	-0,03	0,01
WLR	-0,18	-0,28
pent_tot	-0,41	-0,70
BOT_t	-0,22	-0,28
HADS_A	1,00	0,54
HADS_D	0,54	1,00

Tabella 5: Tabella delle matrici di correlazione validità divergente (PaCE e HADS).

corr\_div\_p

	HADS_A	HADS_D
PMS_t	0,236	0,111
SAS_t	0,284	0,067
TMTA	0,012	<0,001
TMTB	0,362	0,633
DOT_T	0,415	0,165
DOT_WM	0,149	0,065
SCWT_W_time	0,023	0,012
SCWT_W_err	0,941	0,995
SCWT_C_time	0,011	0,001
SCWT_C_err	0,019	0,001
SCWT_CW_time	0,126	0,047
SCWT_CW_err	0,642	0,263
SDMT	0,103	0,044
AVNT_tot	0,704	0,860
PVF_t	0,276	0,228
SVF_t	0,624	0,138
AVF_t	0,985	0,400
VVF_t	0,338	0,259
BDS_T	0,848	0,547
BDS_WM	0,893	0,945
WLR	0,388	0,171
pent_tot	0,042	<0,001
BOT_t	0,281	0,170
HADS_A	NA	0,005
HADS_D	0,005	NA

*Tabella 6: Tabella dei p-value associati alla matrice di correlazione validità divergente (PaCE e HADS).*

## **Bibliografia**

American Psychiatric Association (2013), Manuale diagnostico e statistico dei disturbi Mentali, Quinta edizione (DSM-5), trad. it. Raffaello Cortina, Milano 2014.

Antony, P. M., Diederich, N. J., Krüger, R., & Balling, R. (2013). The hallmarks of Parkinson's disease. *The FEBS journal*, 280(23), 5981-5993.

Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., & Venneri, A. (2002). Una versione abbreviata del test di Stroop: dati normativi nella popolazione italiana. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12, 111-115.

Caffarra, P., Gardini, S., Dieci, F., Copelli, S., Maset, L., Concari, L., Farina, E., & Grossi, E. (2013). The qualitative scoring MMSE pentagon test (QSPT): a new method for differentiating dementia with Lewy Body from Alzheimer's disease. *Behavioural neurology*, 27(2), 213-220.

Cammisuli, D. M., & Crowe, S. (2018). Spatial disorientation and executive dysfunction in elderly nondemented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 14, 2531.

Cammisuli, D. M., Cammisuli, S. M., Fusi, J., Franzoni, F., & Pruneti, C. (2019). Parkinson's disease–mild cognitive impairment (PD-MCI): A useful summary of update knowledge. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 303.

Cammisuli, D. M., Pagni, C., Palermo, G., Frosini, D., Bonaccorsi, J., Radicchi, C., ... & Bonuccelli, U. (2021). Mild Cognitive Impairment in de novo Parkinson's Disease: Selective Attention Deficit as Early Sign of Neurocognitive Decay. *Frontiers in Psychology, 12*, 847.

Candiani G., Villa R., (2013). Diagnosi e Terapia della Malattia di Parkinson. Linea guida 24. Zadig, Milano.

Capasso, R., & Miceli, G. (2001). *Esame Neuropsicologico per l'Afasia: ENPA* (Vol. 4). Springer Science & Business Media.

Caraceni, T., Scigliano, G., & Musicco, M. (1991). The occurrence of motor fluctuations in parkinsonian patients treated long term with levodopa: role of early treatment and disease progression. *Neurology, 41* (3), 380-380.

Cartabellotta, A., Berti, F., Patti, A. L., Quintana, S., & Eleopra, R. (2018). Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia di Parkinson. *Evidence, 10*(4), e1000181.

Cilia, S., Coppola, R., Picconi, O., Ferrazza, P., Surdo, V., Tripi, G., & Grimaldi, L. M. (2008). L'uso del Milan Overall Dementia Assessment (MODA) per individuare il rischio di sviluppo di demenza in soggetti cognitivamente intatti al Mini Mental State Examination (MMSE). *Life Span and Disability/Ciclo Evolutivo e Disabilità/XI, 2*, 151-162.

COHEN J. (1988), *Statistical power analysis for the behavioural sciences*, Erlbaum, Hillsdale.

Costa, A., Bagoj, E., Monaco, M., Zabberoni, S., De Rosa, S., Mundi, C., ... & Carlesimo, G. A. (2013). Mini mental Parkinson test: standardization and normative data on an Italian sample. *Neurological Sciences*, *34*(10), 1797-1803.

Costa, A., Bagoj, E., Monaco, M., Zabberoni, S., De Rosa, S., Papantonio, A. M., ... & Carlesimo, G. A. (2014). Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. *Neurological Sciences*, *35*, 365-372.

Costabile, T., Pane, C., Aurisicchio, L., Salvati, A., Lieto, M., Peluso, S., ... & Saccà, F. (2020). Application of the p9NORM correction method to timed neuropsychological tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurological Sciences*, *41*, 3633-3641.

Constantin A, Patil I (2021). "ggsignif: R Package for Displaying Significance Brackets for 'ggplot2'.

Currie, J., Ramsden, B., McArthur, C., & Maruff, P. (1991). Validation of a clinical antisaccadic eye movement test in the assessment of dementia. *Archives of Neurology*, *48*, 644-648.

D'Arrigo G, Provenzano F, Torino C, Zoccali C, Tripepi G. I test diagnostici e l'analisi della curva ROC [Diagnostic tests and ROC curves analysis]. *G Ital Nefrol*. 2011 Nov-Dec;28(6):642-7. Italian.

Das K, Benzil DL, Rovit RL, Murali R, Couldwell WT, Irving S, Cooper (1922-1985): a pioneer in functional neurosurgery. *J Neurosurg*. 1998 Nov;89(5):865-73.

Florkowski CM. Sensitivity, specificity, receiver-operating characteristic (ROC) curves and likelihood ratios: communicating the performance of diagnostic tests. *Clin Biochem Rev*. 2008 Aug;29 Suppl 1(Suppl 1): S83-7.

Fraix, V., Castrioto, A., Moro, E., & Krack, P. (2015). Trattamento chirurgico della malattia di Parkinson. *EMC-Neurologia*, 15(1), 1-14.

Goldman, J. G., & Litvan, I. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva medica*, 102(6), 441.

GRAHAM, D. G. (1978). Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Molecular pharmacology*, 14(4), 633-643.

Hassler, R., Mundinger, F., & Riechert, T. (1979). Basis of the Parkinson syndrome: morphology, physiology, biochemistry, and pathology. In *Stereotaxis in Parkinson Syndrome* (pp. 2-45). Springer, Berlin, Heidelberg.



Hoogland, J., van Wanrooij, L. L., Boel, J. A., Goldman, J. G., Stebbins, G. T., Dalrymple-Alford, J. C., ... & IPMDS Study Group "Validation of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease". (2018). Detecting Mild Cognitive Deficits in Parkinson's Disease: Comparison of Neuropsychological Tests. *Movement Disorders*, 33(11), 1750-1759.

Hornykiewicz, O. (1973). Metabolism of dopamine and L-DOPA in human brain. In *Frontiers in Catecholamine Research* (pp. 1101-1107). Pergamon.

Hornykiewicz O. Dopamine miracle: from brain homogenate to dopamine replacement. *Mov Disord*. 2002 May;17(3):501-8. doi: 10.1002/mds.10115. PMID: 12112197.

Jankovic J., Tolosa E., (2015). Parkinson's Disease and Movement Disorders. Lippincott Williams, Philadelphia.

Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N., Hilker, R., Riedel, O., Wittchen, H. U., ... & Kessler, J. (2008). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism & related disorders*, 14(2), 93-101.

Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders*, 27(3), 349-356.

Manyam BV. Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Mov Disord.* 1990;5(1):47-8.

McGee S. Simplifying likelihood ratios. *J Gen Intern Med.* 2002 Aug;17(8):646-9

Montanucci, C., Chipi, E., Salvadori, N., Rinaldi, R., Eusebi, P., & Parnetti, L. (2021). HIV-Dementia Scale as a screening tool for the detection of subcortical cognitive deficits: validation of the Italian version. *Journal of Neurology*, 1-7.

Montenero, P., & di Parkinson, M. (2018). Storia, pensiero sistemico, simboli e Medicina integrata. *La Med. Biol*, 3, 3-11.

Nocentini, U., Giordano, A., Vincenzo, S. D., Panella, M., & Pasqualetti, P. (2006). The Symbol Digit Modalities Test--oral version: Italian normative data. *Functional neurology*, 21, 93-96.

Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., & Laiacona, M. (1986). Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali. *Archivio di psicologia, neurologia e psichiatria*.

Opara, J., Małeckki, A., Małeckka, E., & Socha, T. (2017). Motor assessment in Parkinsons disease. *Ann Agric Environ Med*, 24(3), 411-415.

Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 May 15;23(7):998-1005.

Papagno, C., Casarotti, A., Zarino, B., & Crepaldi, D. (2020). A new test of action verb naming: normative data from 290 Italian adults. *Neurological Sciences, 41*, 2811-2817.

Papagno C., Bolognini N., (2020). *Neuropsicologia delle demenze*. Il Mulino, Bologna.

Pasotti, F., De Luca, G., Aiello, E. N., Gramegna, C., Di Gangi, M., Foderaro, G., ... & Bottini, G. (2021). A multi-component, adaptive Working Memory Assessment Battery (WoMAB): validation and norms in an Italian population sample. *Neurological Sciences, 1-8*.

Pierobon, A., Giardini, A., Callegari, S., Farina, C., Torlaschi, V., Bernini, S., ... & Majani, G. (2013). Valutazione neuropsicologica e intervento psicologico nei pazienti con Malattia di Parkinson in riabilitazione motoria. *G Ital Med Lav Erg, 35(3)*, 183-191.

Poletti, M., & Bonuccelli, U. (2011). Psychopathological disorders in Parkinson's disease. *Journal of Psychopathology, 17*, 13-21.

Punteggio\_\_\_, P. P. (2008). PARKINSON Neuropsychometric Dementia Assessment PANDA©. *Parkinsonism Relat Disord, 14(2)*, 93-101.

Qualls, C. E., Bliwise, N. G., & Stringer, A. Y. (2000). Short forms of the Benton judgment of line orientation test: Development and psychometric properties. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*, 159-163

Reitan, R. M., e Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation* (Vol. 4). Reitan Neuropsychology.

Riccardo Sartori, Margherita Pasini, Indicatori e costrutti in psicometria: validità dei test in "DiPAV - QUADERNI" 20/2007, pp 25-40.

Sabbagh, M. N., Adler, C. H., Lahti, T. J., Connor, D. J., Vedders, L., Peterson, L. K., ... & Beach, T. G. (2009). Parkinson's disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology. *Alzheimer disease and associated disorders*, *23*(3), 295.

Santangelo G, Lagravinese G, Battini V, Chiorri C, Siciliano M, Abbruzzese G, Vitale C, Barone P. The Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS): normative values from 268 healthy Italian individuals. *Neurol Sci*. 2017 May;*38*(5):845-853.

Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Vaughan CG, Reich SG, Fishman PS, Weiner WJ. The evolution of disability in Parkinson disease. *Mov Disord*. 2008 Apr *30*;23(6):790-6.

Teive, H. A. (1998). O papel de Charcot na doença de Parkinson. *Arq Neuropsiquiatr*, *56*(1), 141-5.

Wei T, Simko V (2021). R package 'corrplot': Visualization of a Correlation Matrix. (Version 0.92).

Wickham H (2016). ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Springer-Verlag New York. ISBN 978-3-319-24277-4.

Yahr, M. D., & Bergman, K. (1986). Advances in Neurology: Parkinson's Disease. *New York: Raven*, 1-616.

Yang, C., Garrett-Mayer, E., Schneider, J. S., Gollomp, S. M., & Tilley, B. C. (2009). Repeatable battery for assessment of neuropsychological status in early Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24(10), 1453-1460.

Zhang Z, Dong Z, Román GC. Early Descriptions of Parkinson Disease in Ancient China. *Arch Neurol*.2006;63(5):782–784.