



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

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

**VALORE POTENZIALE DELLE MISURE DI POSIZIONE SERIALE PER
LA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA DELLA MALATTIA DI
PARKINSON**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa: OLIMPIA PINO

Controrelatore:

Chiar.ma Prof.ssa: SYLVIE PIACENTINI

Laureanda:

BEATRICE CURTI

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

Indice

Riassunto.....	4
Abstract.....	6
Capitolo 1: La Malattia di Parkinson	
1.1 Introduzione.....	8
1.2 Definizione.....	10
1.3 Epidemiologia.....	11
1.4 Eziologia.....	12
1.5 I fattori protettivi.....	15
1.6 Il quadro clinico.....	17
1.6.1 Il quadro clinico motorio.....	17
1.6.2 Il quadro clinico non motorio.....	19
1.7 La fisiopatologia.....	25
1.7.1 I deficit colinergici.....	28
1.7.2 I deficit monoaminergici.....	29
1.8 La neuropatologia.....	30
1.9 La diagnosi.....	34
1.10 La terapia.....	36
1.11 La prognosi.....	39
Capitolo 2: La progressione cognitiva della Malattia di Parkinson	
2.1 I pazienti con MdP all'esordio.....	43
2.2 Il Mild cognitive impairment (MCI) o declino cognitivo lieve.....	46
2.2.1 I sottotipi.....	47
2.3 il Mild Cognitive Impairment nella Malattia di Parkinson (MCI-PD).....	48
2.3.1 La diagnosi.....	52
2.4 La demenza associata al Parkinson (PDD).....	54

2.4.1	La diagnosi.....	57
2.4.2	I fattori di rischio.....	59
2.5	Il trattamento non farmacologico per i disturbi cognitivi nella MdP.....	60
Capitolo 3: Indagine sperimentale		
3.1	Base teorica.....	64
3.2	Obiettivo di ricerca.....	67
3.3	Partecipanti.....	68
3.4	Il disegno sperimentale.....	69
3.5	Procedura.....	69
3.6	La valutazione neuropsicologica.....	70
3.7	Analisi statistiche.....	76
3.8	Risultati.....	77
3.8.1	La descrizione delle variabili demografiche cliniche.....	77
3.8.2	Le differenze intergruppo nei punteggi grezzi ai test neuropsicologici.....	79
3.8.3	Le differenze intra ed intergruppo tra i punteggi della SPE.....	81
3.9	Discussione.....	84
3.10	Conclusione.....	86
Bibliografia.....		88
Ringraziamenti.....		95

Riassunto

La malattia di Parkinson (MdP) è un disturbo neurodegenerativo progressivo in cui i caratteristici segni motori (bradicinesia, rigidità e tremore) si associano ai sintomi non motori. Fra questi, annoveriamo i disturbi cognitivi. È possibile distinguere i pazienti con MdP rispetto alla loro compromissione cognitiva in: pazienti cognitivamente normali (NC-PD), pazienti con *Mild Cognitive Impairment* (MCI-PD) e pazienti con demenza associata alla MdP (PDD). I substrati neuropatologici che sottendono la MdP sono eterogenei. La presenza, a livello corticale, di aggregati insolubili di α -sinucleina (noti come corpi di Lewy), è ritenuta il principale substrato neuropatologico della MdP. Tuttavia, con la progressione della patologia si aggiungono, ai corpi di Lewy, lesioni tipiche della Malattia di Alzheimer: degli aggregati di β -amiloide all'esterno dei neuroni e ammassi neurofibrillari della proteina Tau all'interno degli stessi.

L'interesse per la MdP, in particolare per le compromissioni mnesiche in questi pazienti, ha condotto la letteratura ad indagare la memoria dichiarativa verbale tramite la curva di posizione seriale (SPE). Tuttavia, gli studi che indagano questo dominio cognitivo tramite la SPE sono pochi e i risultati che emergono sono eterogenei e discordanti. Nel presente studio è stato utilizzato un campione di 81 pazienti con MdP divisi in tre gruppi (NC-PD, MCI-PD, PDD) da 27 soggetti ciascuno. L'obiettivo era il seguente: valutare eventuali differenze nella SPE in pazienti PD, con un diverso grado di coinvolgimento cognitivo, tramite il test delle 15 parole di Rey per la rievocazione immediata e differita. I tre gruppi di pazienti hanno ottenuto delle prestazioni alla SPE, in entrambe le rievocazioni, progressivamente peggiori passando dai pazienti NC-PD ai PDD. In particolare, i pazienti NC-PD hanno ottenuto una prestazione alla SPE paragonabile a quella dei soggetti sani in entrambe le rievocazioni. Nella rievocazione immediata i pazienti MCI-PD hanno ottenuto una riduzione maggiormente significativa dell'effetto *primacy* rispetto ai pazienti NC-PD, contrariamente per gli altri due effetti. Questa riduzione, maggiormente significativa, dell'effetto *primacy* risulta essere più marcata nei pazienti PDD rispetto ai pazienti NC-PD. Rispetto, invece, alla rievocazione differita, i pazienti MCI-PD hanno ottenuto una riduzione dell'effetto *recency* rispetto ai pazienti NC-PD. Nei

pazienti PDD non si osserva solo una riduzione significativa dell'effetto *recency*, ma anche di tutti gli altri effetti. Il presente studio è stato l'unico, finora in letteratura, ad utilizzare questo campione di parkinsoniani; dunque, vuole essere un punto di partenza per altri studi con l'obiettivo di fare chiarezza sulle caratteristiche dei deficit cognitivi nella MdP.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder in which characteristic motor signs (bradykinesia, stiffness, and tremor) are associated with non-motor symptoms. These include cognitive disorders. Patients with DP can be distinguished based on their cognitive impairment in: cognitively normal patients (NC-PD), patients with Mild Cognitive Impairment (MCI-PD) and patients with PD associated dementia (PDD). The neuropathological substrates underlying the PD are heterogeneous. The presence, at the cortical level, of insoluble α -synuclein aggregates (known as Lewy bodies), is considered the main neuropathological substrate of PD. However, with the progression of the pathology, lesions which are typical of Alzheimer's disease are added to Lewy's bodies: β -amyloid aggregates outside neurons and neurofibrillary clusters of the Tau protein within them.

The interest in PD, specifically the interest in the mnemonic impairment of these patients, has led literature to investigate verbal declarative memory through the serial position curve (SPE). However, studies investigating this cognitive domain through SPE are few and the results that emerge are heterogeneous and discordant. In this study, a sample of 81 patients with MDP divided into three groups (PD.NC, PD-MCI, PDD) of 27 subjects each was used. The goal was to evaluate any differences in the SPE in PD patients, with a different degree of cognitive involvement, through the "15 Words of Ray" test for immediate and delayed re-enactment. The three groups of patients performed progressively worse throughout the SPE in both re-enactments, passing from PD-NC patients to PDD patients. PD-NC patients achieved an SPE performance comparable to that of healthy subjects in both reenactments. In the immediate reenactment PD-MCI patients achieved a more significant reduction of the primacy effect than PD-NC patients, in contrast to the other two effects. This more significant reduction of the primacy effect is more pronounced in PDD patients than in PD-NC patients. Compared to the delayed reenactment, PD-MCI patients achieved a reduction of the recency effect compared to PD-NC patients. In PDD patients not only a significant reduction of the recency effect is observed, but also of all other effects. This study has been the only one, so far

in the literature, to use this sample of parkinsonians; therefore, it wants to be a starting point for other studies with the aim of clarifying the characteristics of cognitive deficits in the PD.

Capitolo 1

La Malattia di Parkinson (MdP)

1.1 Introduzione

La storia della MdP nasce nel 1000 a.C. in India. Il medico indiano Bhasava Rajyam, nel XV secolo descrisse una malattia, la *Kampavata* (kampa=tremore) i cui segni sono assimilabili a quelli della Malattia di Parkinson (Ovallath et al., 2013). Nel 1180 a.C. Zhang Zihè (1156-1228), uno dei più celebri medici cinesi della dinastia Jin, descrisse un caso di un paziente che presentava segni motori tipici Parkinsoniani e sintomi non motori, tra cui depressione e cambiamento dell'umore (Zhang et al., 2006). Galeno di Pergamo (130-200 a.C.), medico romano, nel II secolo d.C. definì uno dei segni motori cardinali della MdP, il tremore, come 'paralisi tremante'. Nel 1663, Sylvius de la Boë (1614-1672), naturalista e medico olandese, distinse il *motus tremulus* dal *tremor coactus*, corrispondenti rispettivamente a quelli che oggi vengono definiti tremore d'azione e tremore a riposo (Mandal et al., 2022). Oltre al tremore, un altro segno motorio clinico che fu scoperto tra il '600 e il '700, è la perdita dei riflessi posturali, condizione tipica nei pazienti affetti dalla MdP. Colui che descrisse questo segno fu un medico francese, Francois Boissier de la Sauvages de la Croix (1706-1767), il quale espose nel suo trattato '*Nosologia Methodica*', diverse forme di propulsione (*scelotyrbe*) (Mandal et al., 2022). La prima descrizione clinica della MdP risale al 1817 ad opera di un medico inglese, James Parkinson (1755-1824), che nel suo celebre trattato la definì "Paralisi Agitante". Questa condizione era, secondo Parkinson, caratterizzata da segni motori, quali tremore a riposo, postura flessa, e festinazione della marcia, senza una compromissione cognitiva (J. Parkinson, 1817). Il contributo di Parkinson venne diffuso al di fuori dal mondo anglosassone grazie a Jean-Martin Charcot (1825-1893), neurologo francese, che, in una sua conferenza nel 1888, presentò un caso di Parkinsonismo. Charcot aveva riconosciuto che il tremore era tipico, ma non era una caratteristica diagnostica essenziale, al contrario della bradicinesia e rigidità. Charcot contestò l'uso

del termine ‘paralisi’ suggerendo che tale condizione avrebbe dovuto essere definita ‘Morbo di Parkinson’. Oltre a definire la nosologia, Charcot distinse due forme di MdP, sulla base del sintomo d’esordio: la forma tremorigena, in cui il segno predominante è il tremore e quella rigido-acinetica, in cui prevalgono la rigidità e l’acinesia (Marras et al., 2013). Le prime descrizioni grafiche della MdP (Figura 1) risalgono agli anni 80 dell’800 ad opera di un neurologo inglese, William Gowers (1845-1915), che nel suo ‘*Manual of Disease of the Nervous System*’, descrisse la sua esperienza personale con 80 pazienti parkinsoniani. Egli scoprì che la MdP ha una prevalenza maggiore nei maschi rispetto alle femmine e spiegò anche nel dettaglio le deformità articolari tipiche della malattia (Mandal et al., 2022).



Figura 1. Illustrazione di un paziente Parkinsoniano tratta dall’opera di Gowers ‘*Manual of Disease of the Nervous System*’

Nel 1912 Frederic H. Lewy (1885-1950), neurologo tedesco, descrisse degli aggregati proteici intra-neuronali in alcune regioni tronco-encefaliche. Pochi anni più tardi, tali lesioni furono confermate da un neuropatologo russo, Nikolaevich Tretiakoff (1892-1958) a livello dei neuroni della *substantia nigra* mesencefalica e furono chiamati corpi di Lewy (Holdorff et al., 2002).

Negli anni '60 fu identificata la fisiopatologia della MdP. In particolare, due neurologi tedeschi, Herbert Ehringer e Oleh Hornykiewicz (1926-2020) individuarono, nei pazienti PD, una netta degenerazione dopaminergica specialmente nello striato e nella *substantia nigra* (Rajput et al., 2020).

Questa straordinaria scoperta ha permesso, negli anni successivi, di mettere a punto un trattamento rivoluzionario: la levodopa (L-DOPA). Nel 1962 Hornykiewicz, Walter Birkmayer (1910-1996), neurologo austriaco e André Barbeau (1931-1986), neurologo francese, utilizzarono, nei pazienti con MdP, la L-DOPA ottenendo un'ottima risposta clinica. Nel 1969, lo stesso Birkmayer, associò alla L-DOPA un inibitore periferico della dopa-decarbossilasi, ciò consentì un dosaggio inferiore di L-DOPA e la riduzione drastica degli effetti collaterali periferici. In seguito alla scoperta di Birkmayer, questa terapia combinata è tutt'ora il trattamento d'elezione capace di migliorare significativamente la qualità della vita di coloro che sviluppano questa patologia neurodegenerativa (Rajput et al., 2020).

1.2 Definizione

La malattia di Parkinson (MdP) è una patologia neurodegenerativa del sistema nervoso centrale ad evoluzione progressiva, insorgenza insidiosa, con un decorso variabile: vi sono quadri clinici che progrediscono più velocemente, altri in cui vi sono lunghi periodi di stabilità (Tolosa et al., 2021).

La MdP è caratterizzata da tre segni motori cardinali: bradicinesia, tremore a riposo e rigidità. Sebbene sia stata a lungo considerata prevalentemente come un disturbo del movimento, la MdP include anche una serie di disturbi non motori, talvolta presenti prima della manifestazione di quelli motori (Postuma et al., 2019). I sintomi non motori osservabili nei pazienti con MdP sono vari ed eterogenei, possono riguardare: disturbi psichiatrici, come depressione e ansia (Fischer et al., 2001); disturbi del sonno, come il *REM Behavioural Disorders* (Comella et al., 2007); disturbi neurovegetativi ed infine disturbi cognitivi (Zhang et al., 2020). Tra questi ultimi annoveriamo i deficit esecutivi, attentivi, mnesici, visuo-spaziali e, più raramente, deficit di abilità strumentali quali l'afasia, l'agnosia e l'aprassia ideomotoria (Emre et al., 2007). La compromissione cognitiva, in particolare, comprende uno spettro di gravità da sintomi relativamente lievi, a pochi anni dalla diagnosi di malattia (*Mild Cognitive Impairment*, MCI), ad un aggravamento maggiore nella demenza, in fasi tardive (*Parkinson's disease Dementia*, PDD) (Gonzalez-Latapi et al., 2021).

1.3 Epidemiologia

La MdP è la seconda patologia neurodegenerativa più diffusa al mondo, dopo la malattia di Alzheimer (AD), con una prevalenza stimata di oltre 10.000.000 persone su scala globale (Fang et al., 2020).

Nel 2019, in Italia, le persone affette da MdP erano circa 230.000 mentre l'incidenza media varia da 5 a 35 casi su 100.000 persone all'anno (Balestrino et al., 2019). Sia l'incidenza che la prevalenza aumentano con l'età. L'incidenza aumenta da 5 a 10 volte dalla sesta alla nona decade di vita (Twelves et al., 2003). Rispetto, invece, alla prevalenza, in una meta-analisi svolta su quattro popolazioni nordamericane, è emerso un aumento della stessa da meno dell'1% di uomini e donne di età compresa tra 45 e 54 anni, al 4% di uomini e al 2% di donne di età pari o superiore a 86 anni (Marras et al., 2018). Un recente studio del 2018 svolto da Dorsey e colleghi, sottolinea un'esponenziale crescita rispetto alla prevalenza della MdP a causa di un progressivo invecchiamento della popolazione globale. I dati che emergono sono i seguenti: il numero di soggetti affetti dalla MdP è progressivamente aumentato passando da 2.5 milioni nel 1990, a 6.1 milioni nel 2016, mentre i casi attesi nel 2030 sarebbero compresi tra 8.7 e 9.3 milioni (Dorsey et al., 2018). L'associazione tra l'aumento dell'età e gli indici epidemiologici della MdP può riflettere una vulnerabilità neuronale, legata all'età stessa, oppure un meccanismo causale dipendente dal passare del tempo (Fang et al., 2020). In linea generale, l'età media di esordio della MdP è intorno ai 58-60 anni, ed è più comune nei maschi rispetto alle femmine (1,2/1) (Balestrino et al., 2020). La MdP si associa ad un'aumentata mortalità. Uno studio condotto su oltre 15.000 pazienti, riporta un tasso di mortalità aumentato di 2.5 volte rispetto alla popolazione generale, con un tasso di sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi del 45% (Guttman et al., 2001). Un recente studio prospettico della durata di 10 anni ha identificato la polmonite infettiva come la causa principale dei decessi (33%), seguita dalle neoplasie maligne (19%) e da patologie cardiache (16%); la MdP è stata registrata come causa primaria di decesso solo nel 10% dei casi (Figura 2) (Williams-Gray et al., 2013).

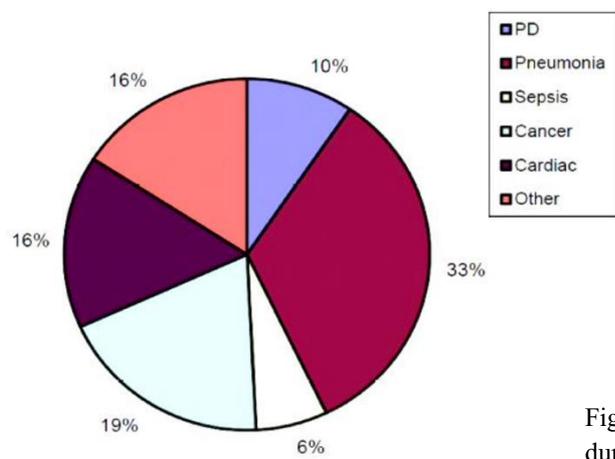


Figura 2. Cause di morte nei 63 pazienti deceduti affetti da MdP durante un periodo di follow-up di 10 anni (Williams-Gray et al., 2013, p.1261).

1.4 Eziologia

Ad oggi, la causa della MdP è ancora in gran parte sconosciuta; tuttavia, varie ipotesi hanno tentato di darne una spiegazione. Una delle prime è quella virale. In seguito all'encefalite letargica, denominata così da Constantin von Economo (1876-1931), neuroscienziato austriaco, del 1917, comparvero, in Austria, numerosi casi di parkinsonismo. Così, i neuroscienziati dell'epoca credettero che lo stesso virus responsabile dell'encefalite fosse responsabile anche della MdP. Nonostante ciò, il virus di tale affezione non fu mai identificato e la sua spontanea scomparsa dopo il 1935 ha fatto perdere peso all'ipotesi. Attualmente non è stato dimostrato alcun agente infettivo in grado di provocare la MdP nell'uomo e nell'animale (Mutani et al., 2011). In seguito, vennero ipotizzate altre tre teorie alla base della MdP: l'ipotesi genetica; tossica ambientale e multifattoriale.

Nel 5-10% dei casi, la MdP insorge in forma familiare. Attualmente però, non è possibile definire con chiarezza quale sia la probabilità di ereditare questa predisposizione. Le rare eccezioni sono le famiglie in cui la predisposizione genetica è legata alla mutazione di un singolo gene. Ad oggi quattro geni sembrano implicati in parkinsonismi a trasmissione autosomica dominante: SNCA (*Park1-Park4*), LRRK (*Park8*), VPS35 (*Park17*), EIF4G1 (*Park18*). Per quanto riguarda, invece, i geni

implicati nelle mutazioni a trasmissione recessiva, essi sono: il gene parkina, DJ1 e PINK1 (Cambier et al., 2013) (Figura 3).

Protein		Pathogenic mutation(s)
Autosomal dominant		
<i>SNCA</i>	α -synuclein	Missense mutations (Ala18Thr, Ala29Ser, Ala30Pro, Glu46Lys, His50Gln, Gly51Asp, Ala53Glu, Ala53Thr); multiplications (duplications, triplications)
<i>LRRK2</i>	Leucine-rich repeat kinase 2	Missense mutations (Ile1371Val, Asn1437His, Arg1441Cys, Arg1441Gly, Arg1441His, Tyr1699Cys, Gly2019Ser [most common], Ile2020Thr)
<i>VPS35</i>	Vacuolar protein sorting 35	Missense mutation (Asp620Asn)
<i>EIF4G1</i>	Eukaryotic translation initiation factor 4- γ 1	Missense mutations (Arg1205His, Ala502Val)
Autosomal recessive		
<i>Parkin</i>	Parkin	Exon rearrangements, including exon deletions or multiplications (most common); missense mutations, nonsense mutations, small deletions or insertions; splice-site alterations
<i>PINK1</i>	PTEN-induced putative kinase 1	Missense or nonsense mutations (most common); exon rearrangements, including exon deletions or duplications
<i>DJ-1</i>	DJ-1	Missense mutations or exon rearrangements (most common); splice-site alterations

Figura 3. Forme monogenetiche della Mdp. Nella parte superiore vengono elencate le mutazioni genetiche autosomiche dominanti mentre nella parte inferiore quelle recessive (Kalia et al., 2015, p.900)

La duplicazione e triplicazione del gene SNCA, che codifica l' α -sinucleina, sono responsabili di una forma particolare della Mdp, definita "sindrome parkinsoniana piramidale", caratterizzata da un esordio precoce, intorno ai 45 anni di età. Le mutazioni del gene LRRK sono tra le più frequenti, esse sono responsabili di una forma tipica di Mdp, anche per quanto riguarda l'età d'esordio (Cambier et al., 2013). I dati disponibili sulle mutazioni dei geni VPS35 e EIF4G1 sono scarsi. Le caratteristiche del quadro clinico della malattia, causate da queste ultime mutazioni, sono anch'esse molto simili a quelle della Mdp idiopatica con esordio dei sintomi in età adulta. Al contrario delle forme dominanti,

quelle a trasmissione recessiva provocano un parkinsonismo giovanile, tipicamente prima dei 40 anni, anche se sono state scoperte mutazioni in pazienti con insorgenza di malattia più tardiva. Il gene parkina è stato il primo ad essere identificato, circa 20 anni fa, dallo studio di numerose famiglie consanguinee giapponesi affette da una forma precoce di parkinsonismo. Le manifestazioni cliniche si differenziano spesso dalla MdP idiopatica per la presenza di caratteristiche fenotipiche aggiuntive: accentuazione dei riflessi osteotendinei e distonia dell'arto inferiore all'esordio. Il decorso è tipicamente molto lento. La risposta alla L-DOPA è eccellente, con sviluppo frequente e precoce di discinesie e fluttuazioni motorie (Mutani et al., 2011). Le mutazioni del gene DJ1 sono meno frequenti di quelle della parkina (15%), sono circa l'1% sia nei casi familiari che sporadici. Le caratteristiche fenotipiche più frequenti comprendono: esordio molto precoce di malattia, lenta progressione, caratteristiche motorie tipiche. In alcuni casi sono stati descritti sintomi psichiatrici con episodi psicotici. Infine, le mutazioni del gene PINK1 sono responsabili di un quadro clinico simile a quello della MdP idiopatica ad insorgenza tardiva (Gasser et al., 2009).

Secondo l'ipotesi tossica ambientale, la MdP sarebbe causata da sostanze chimiche presenti nell'ambiente (ad esempio il manganese, o le bacche di Cycas) (Harischandra et al., 2019) Questa ipotesi è sostenuta dal fatto che alcuni tossicodipendenti, che assumevano eroina sintetica, sviluppavano una sindrome parkinsoniana con lesioni anatomo-patologiche nigrali e una buona risposta terapeutica alla L-DOPA. Successivamente, è stato scoperto che l'eroina era contaminata da una sostanza tossica denominata MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina), un composto secondario che si forma durante la sintesi della meperidina; è una sostanza neurotossica in grado di causare sintomi analoghi alla MdP. L'interesse di questa osservazione, oltre a rendere possibile un modello sperimentale di malattia, risiede nel fatto che alcune sostanze ad impiego agricolo contengono dei composti con una struttura simile alla MPTP (Furlong et al., 2015). Questo spiega il fatto che gli addetti all'impiego di tali sostanze si ammalano molto più frequentemente di MdP. Nonostante ciò, questa ipotesi è valida per una percentuale molto piccola di casi; la malattia compare, tuttavia, con la stessa incidenza in popolazioni dove queste sostanze non sono impiegate. Anche

alcuni farmaci possono determinare sindromi parkinsoniane interferendo o con i meccanismi di accumulo presinaptico della dopamina o bloccando i recettori dopaminergici postsinaptici (Mutani et al., 2011). Le conoscenze attuali portano ad ipotizzare che la MdP idiopatica sia causata da una complessa combinazione di fattori genetici ed ambientali (Figura 4) (Kalia et al., 2015).

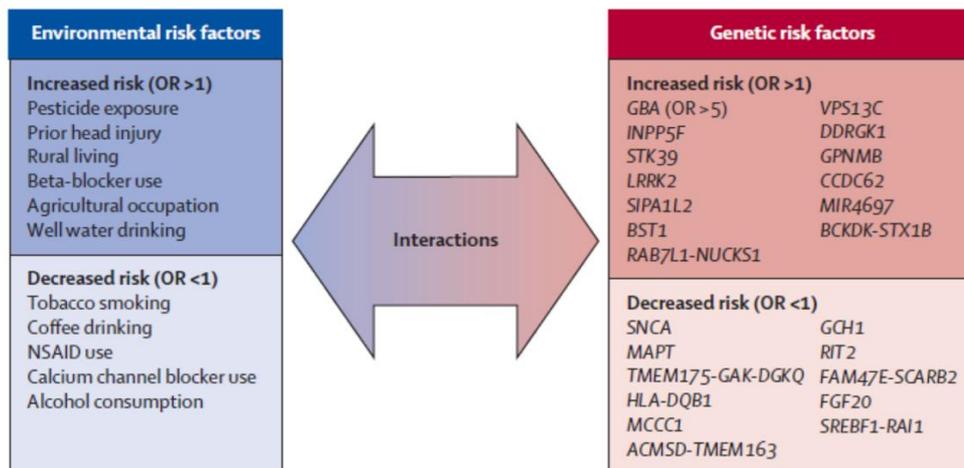


Figura 4. A sinistra sono rappresentati i fattori di rischio ambientali che aumentano (OR >1) o diminuiscono (OR <1) il rischio di sviluppare la MdP; a destra, invece, i fattori di rischio genetici. (Kalia et al., 2015, p.899).

Tra i potenziali fattori ambientali, responsabili della MdP, annoveriamo l'esposizione a pesticidi, precedenti lesioni cerebrali e l'utilizzo di farmaci β -bloccanti (Kalia et al., 2015). L'interazione tra questi fattori e la suscettibilità genetica del soggetto, intesa come la carica genetica in grado di influenzare il fenotipo di un individuo, si associano ad una maggiore propensione nello sviluppo della MdP (Kalia et al., 2015).

1.5 Fattori protettivi

In letteratura emergono tre possibili fattori protettivi alla MdP: la nicotina, la caffeina, e l'acido urico. L'associazione tra il fumo e la MdP rappresenta uno degli argomenti più maggiormente studiati e, al tempo stesso, il più controverso. Il ruolo protettivo del fumo è stato studiato da diversi studi analitici. In particolare, una revisione sistematica del 2016 svolta da Breckenridge e colleghi, che ha incluso

33 studi analitici di cui 11 studi di *coorte*, ha dimostrato una riduzione del 59% del rischio di MdP nei fumatori. Tale effetto protettivo, nella maggior parte degli studi considerati (73%), era di tipo dose-dipendente. Nell'ambito delle diverse sostanze contenute nel fumo di sigaretta, il possibile ruolo protettivo sarebbe verosimilmente attribuibile alla nicotina. Tale ipotesi è supportata da varie evidenze quali la presenza di recettori nicotinici dell'acetilcolina nel sistema nigro-striatale; la capacità della nicotina di determinare un aumento del rilascio di dopamina striatale, infine l'effetto protettivo della nicotina nei confronti degli agenti neurotossici quali l'MPTP (Ascherio et al., 2016). Alcune abitudini alimentari, tra le quali il consumo di caffè, si associano ad un ridotto rischio di sviluppare la MdP. Una metanalisi svolta nel 2010, ha evidenziato una riduzione del 30% del rischio di malattia tra i soggetti esposti (Costa et al., 2009). Tale effetto sarebbe maggiore nei maschi rispetto alle femmine, probabilmente a causa di una possibile interazione con fattori ormonali (Ascherio et al., 2016). La caffeina è un antagonista del recettore $A_{2\alpha}$ dell'adenosina e l'effetto neuroprotettivo sarebbe mediato proprio dal blocco di tali recettori, come documentato da studi sul modello animale (Ascherio et al., 2016). È stata inoltre ampiamente dimostrata anche un'efficacia sintomatica antiparkinsoniana da parte di antagonisti selettivi del recettore $A_{2\alpha}$ dell'adenosina, come l'istradefilina. Evidenze suggeriscono, inoltre, un ruolo neuroprotettivo della caffeina nei soggetti esposti ad un maggiore consumo (Moccia et al., 2016).

Nell'ambito dei fattori protettivi, va citato il ruolo dell'acido urico. L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine; evidenze sperimentali *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato un'azione neuroprotettiva di quest'ultimo nei confronti della degenerazione dei neuroni dopaminergici: alte concentrazioni di acido urico si associano ad un rischio più basso di malattia (Shen et al., 2013). Il primo studio di *coorte* a dimostrare un'associazione inversa tra i livelli di acido urico e la MdP è stato l'*Honolulu Heart Program* nel 1996 in cui alti livelli di acido urico si associavano ad una riduzione del 40% del rischio di malattia (Davis et al., 1996). Tale osservazione è stata confermata dal '*Rotterdam Study*' svolto nel 1997, in cui alti livelli di acido urico si associavano ad una riduzione del rischio di MdP del 55% (de Rijk et al., 1997).

1.6 Il quadro clinico

Il quadro clinico della MdP è estremamente variegato e complesso. Vengono classicamente riconosciuti segni motori e sintomi non motori (Figura 4).

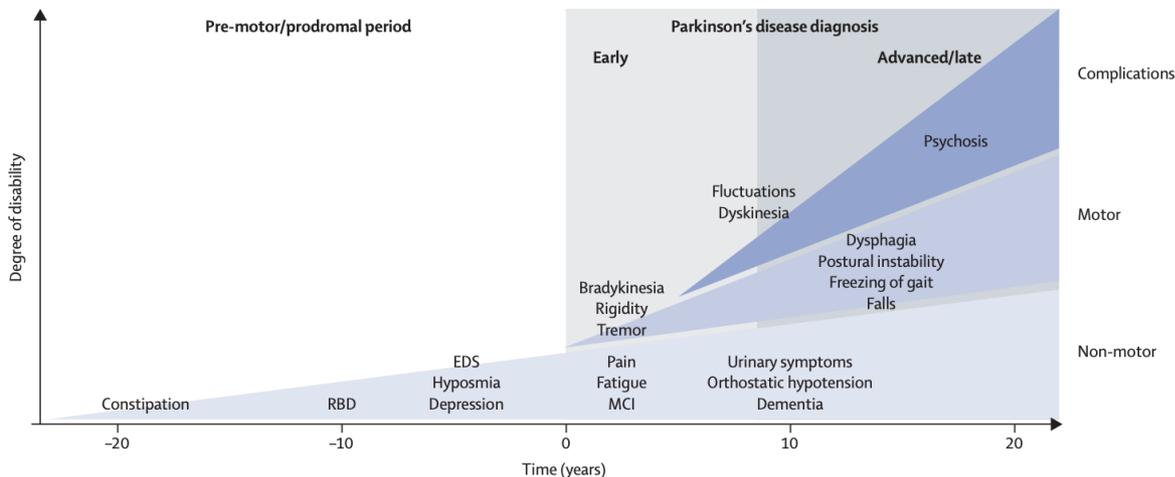


Figura 5. La diagnosi della malattia di Parkinson si verifica con l'insorgenza di sintomi motori (tempo 0 anni), ma può essere preceduta da una fase premotoria o prodromica di 20 anni o più. Questa fase prodromica è caratterizzata da sintomi non motori specifici. Ulteriori caratteristiche non motorie si sviluppano dopo la diagnosi e con la progressione della malattia, causando disabilità clinicamente significativa. I sintomi motori assiali, come l'instabilità posturale con frequenti cadute e il congelamento dell'andatura, tendono a verificarsi in malattia avanzata. Anche le complicanze a lungo termine della terapia dopaminergica, comprese le fluttuazioni, la discinesia e la psicosi, contribuiscono alla disabilità. EDS=eccessiva sonnolenza diurna. MCI=lieve compromissione cognitiva. RBD=REM disturbo comportamentale del sonno (Kalia et al., 2015, p.898)

1.6.1 Il quadro clinico motorio. I segni motori, sin dalla prima descrizione di James Parkinson, sono ritenuti l'elemento caratteristico della malattia. Questi includono bradicinesia, rigidità e tremore (Goetz et al., 2011). La bradicinesia si riferisce alla riduzione e lentezza dei movimenti. Il sintomo premonitore è spesso la difficoltà nello svolgimento di movimenti quotidiani a causa dell'eccessiva lentezza. Questa difficoltà si manifesta inizialmente ai gruppi muscolari distali e a livello del volto, con ipomimia e riduzione dell'ammiccamento spontaneo. A queste, successivamente, si aggiungono disartria monotonica e ipofonica. La bradicinesia, nelle fasi più avanzate della MdP, soprattutto se a forte predominanza unilaterale, può essere confusa con un'emiparesi, senza però una riduzione della forza muscolare (Cambier et al., 2013). La bradicinesia dipende dallo stato emotivo del paziente, infatti, a seguito di un'emozione intensa, i pazienti PD riescono a mettere in atto movimenti rapidi.

Questo fenomeno, definito ‘*kinesia para doxica*’, suggerisce che tali pazienti hanno intatto il programma motorio, ma hanno difficoltà ad accedervi. Per la valutazione clinica della bradicinesia, il neurologo solitamente chiede al paziente di mettere in atto movimenti rapidi e alternati con gli arti superiori ed inferiori (Jankovic et al., 2008). Sebbene la fisiopatologia della bradicinesia non sia stata ben definita, pare che sia il segno motorio maggiormente associato alla carenza di dopamina. Ciò è supportato da studi tramite PET: la diminuzione dell’assorbimento del radiofarmaco, iniettato per via endovenosa nei pazienti PD, nello striato e nel nucleo accumbens è proporzionale al grado di bradicinesia degli stessi (Parr-Brownlie et al., 2005). La rigidità è espressione di un aumento involontario del tono muscolare che interessa tutti i gruppi muscolari, sia estensori che flessori; spesso si accompagna alla percezione di piccoli cedimenti ritmici dell’ipertonia (fenomeno della ‘ruota dentata’) (Jankovic et al., 2017). La rigidità può essere associata al dolore, in particolare una delle manifestazioni iniziali di questo segno è il dolore alla spalla, molto spesso scambiato per artrite. Durante l’esame neurologico, la rigidità si manifesta quando si chiede al paziente di effettuare movimenti con l’arto controlaterale a quello in esame. (Cambier et al., 2013). Il tremore a riposo rappresenta il sintomo d’esordio in circa il 70% dei pazienti; esso compare tipicamente nell’arto superiore con dei movimenti che riproducono l’atto di ‘contar moneta’, per poi diffondersi all’arto inferiore omolaterale. Può interessare anche la mandibola e le labbra. Nelle fasi più avanzate della MdP il tremore a riposo è presente bilateralmente, ma tende a conservare un’asimmetria (Bhatia et al., 2018). Il tremore scompare con la messa in atto di azioni e durante il sonno, ma in alcuni pazienti, è presente anche un tremore d’azione. Quest’ultimo può essere posturale o cinetico. Il primo è un tremore che insorge quando il paziente cerca di mantenere una posizione contro gravità; il secondo si manifesta quando il paziente esegue un movimento volontario. Alcuni pazienti, inoltre, segnalano anche un’agitazione interna non associata ad un tremore visibile (Bhatia et al., 2018). La progressione della malattia è caratterizzata da un aggravamento dei tre segni motori cardinali con l’aggiunta di altri segni, scarsamente rispondenti alla terapia dopaminergica. Tra questi ultimi osserviamo le alterazioni della postura e dell’equilibrio, deformità posturali, il *freezing* della marcia e la disfagia (Dickson et

al., 2018). L'instabilità posturale si manifesta con l'incapacità del paziente di compiere i normali aggiustamenti posturali richiesti nel passaggio da una posizione all'altra e durante la deambulazione, traducendosi, quindi, in una tendenza a cadere. Rappresenta, pertanto, una delle principali cause dell'elevata incidenza di cadute in fase avanzata (Adkin et al., 2003). Nei pazienti PD, in fasi tardive della malattia, è possibile osservare una serie di deformità agli arti superiori e inferiori, denominati 'la mano e il piede striatali'. Questi sono caratterizzati dalla deviazione ulnare delle dita, flessione delle articolazioni metacarpo-falangee ed estensione prossimale delle articolazioni interfalangee. Altre anomalie scheletriche includono flessioni del collo, del tronco e scoliosi (Ashour et al., 2006). Il freezing è una forma di acinesia, ed è uno dei sintomi più invalidanti della MdP. Colpisce più frequentemente le gambe durante la deambulazione, ma possono essere coinvolte anche le braccia e le palpebre. È un fenomeno improvviso e transitorio, per questo è, anch'esso, causa comune di molte cadute. Infine, nei pazienti PD, compare tardivamente un ulteriore segno motorio molto invalidante per la loro autonomia: la disfagia. Questa è espressione di una difficoltà nella deglutizione del cibo o saliva attribuibile ad un alterato funzionamento e coordinazione dei muscoli faringei (Bloem et al., 2004).

1.6.2 Il quadro clinico non motorio. Accanto ai segni motori, nella MdP sono presenti anche una serie di sintomi non motori, tra cui alterazioni autonome, sensoriali, del sonno, comportamentali e cognitive (Jankovic et al., 2017). Le alterazioni autonome riscontrabili in pazienti PD sono le seguenti: l'ipotensione ortostatica; sintomi gastrointestinali; urinari; disturbi della funzione sessuale e della sudorazione. La disautonomia è stata in passato segnalata nelle fasi avanzate della MdP; tuttavia, recenti evidenze suggeriscono che possono precedere l'insorgenza dei segni motori (Jankovic et al., 2017). Tra le alterazioni sensoriali, quella più studiata è l'ipoanosmia, ossia la perdita delle capacità di sentire gli odori. Uno studio svolto da Ponsen e colleghi nel 2004, ha messo in luce come l'ipoanosmia, associata ad altri fattori predittivi liquorali, genetici e di *neuroimaging*, possa essere considerata un fattore di rischio per la MdP. Tuttavia, in uno studio eseguito su 40 pazienti con

iposmia idiopatica, è stato osservato che, dopo due anni di follow up, solo il 10% sviluppava sintomi motori tipici della MdP. Nonostante ciò, questo disturbo sensoriale è molto comune nei pazienti PD, è riscontrabile in circa il 90% degli stessi (Jankovic et al., 2017). I disturbi del sonno in passato venivano attribuiti alla terapia farmacologica. Oggigiorno, i clinici credono che questi siano parte integrante della malattia (Jankovic et al., 2017). Particolare attenzione è stata attribuita al disturbo del sonno REM (RBD). Esso è caratterizzato dalla presenza di vocalizzazioni, mioclonie o agitazione motoria durante il sonno REM, in assenza della perdita del tono muscolare tipica di questa fase del sonno (Jankovic et al., 2017). Da molti studi longitudinali è emerso che questo sintomo precede in circa l'80% dei casi lo sviluppo della MdP, tanto che, secondo alcuni autori, potrebbe essere considerato la manifestazione precoce della malattia (Gjerstad et al., 2007). I limiti però, dell'utilizzo dell'RBD come predittore sono rappresentati sia dalla relativamente bassa prevalenza di questo disturbo, variabile tra il 16% e il 47%; sia dalla diagnosi, non semplice da formulare su base anamnestica in quanto non facilmente indagabile (Jankovic et al., 2017). Tra le alterazioni comportamentali annoveriamo la depressione, l'ansia, l'apatia, il disturbo ossessivo-compulsivo e i sintomi psicotici come allucinazioni e deliri (tabella 1).

Studi	Soggetti	Comorbidità
Aarsland et al., 2007	537 pazienti PD	58% depressione maggiore; 54% apatia; 49% ansia
Kalia et al., 2015	35 pazienti PD	30% allucinazioni e deliri
Poletti et al., 2011	50 pazienti PD	34% gioco d'azzardo; 20% ipersessualità; binge-eating 10%; fumo compulsivo 40%
Ravina et al., 2007	260 pazienti PD	70% DOC
Reijnders et al., 2008	200 pazienti PD	17% depressione maggiore; 20% distimia

Tabella 1. Studi che hanno indagato i disturbi comportamentali in comorbidità alla MdP.

Uno studio del 2007 di Aarsland e colleghi, condotto su un campione molto ampio di soggetti PD (n=537), ha rilevato in comorbilità alla MdP, nel 58% dei pazienti, la depressione; nel 54% l'apatia; nel 49% l'ansia. Un altro studio longitudinale della durata media di 15 mesi mostrava nel 70% dei pazienti PD caratteristiche compatibili con il disturbo ossessivo-compulsivo (Ravina et al., 2007).

In particolare, la depressione sembra essere presente nella fase prodromica della MdP. I sintomi tipici della stessa associata alla malattia sembrano differenti rispetto a quelli 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 si accompagnano alle fluttuazioni motorie collegate alla terapia dopaminergica: l'umore cala durante lo stato di "off" e migliora durante gli stati di "on" (Poletti et al., 2011). 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 (Kalia et al., 2015). Infine, anche i disturbi del controllo degli impulsi possono essere presenti durante la malattia; questi sono definiti come alterazioni comportamentali caratterizzate dalla difficoltà di resistere di fronte a stimoli compulsivi. Tra questi annoveriamo: il gioco d'azzardo patologico, l'ipersessualità, il binge-eating e il fumo compulsivo (Poletti et al., 2011). I disturbi cognitivi riscontrabili nella MdP sono considerati i sintomi non motori più invalidanti, non solo per l'autonomia quotidiana del paziente, ma anche della famiglia dello stesso e maggiormente associati alla mortalità (Levy et al., 2002). Tradizionalmente si pensava che le alterazioni cognitive non emergessero nelle fasi precoci della malattia, ma unicamente in quelle tardive in cui circa l'80% evolveva in demenza. Invece, oggi sappiamo che il declino cognitivo è presente già nei pazienti *de novo* e diviene lieve-moderato nelle fasi iniziali della malattia in circa il 40% dei pazienti (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) (Pfeiffer et al., 2014). I disturbi cognitivi riscontrabili nei pazienti PD sono i seguenti: bradipsichismo, deficit esecutivi, attentivi, visuospatiali, linguistici e mnesici. Ora passeremo in rassegna tutti i disturbi cognitivi citati; nel prossimo capitolo, invece, verranno analizzati più approfonditamente durante il progressivo

declino cognitivo della malattia. Per bradipsichismo si intende un generale rallentamento delle funzioni cognitive, è considerato il corrispettivo cognitivo della bradicinesia, con cui condividerebbe le stesse basi neurobiologiche (Granerus et al., 1990). La relazione tra la componente motoria e cognitiva sarebbe confermata dal fatto che, quando, nel paziente, prevale un fenotipo rigido-acinetico, il declino cognitivo appare più marcato; al contrario, quando prevale il fenotipo tremorigeno, il deficit cognitivo risulterebbe più lieve (Granerus et al., 1990). Secondo altri Autori, invece, il substrato anatomico del bradipsichismo pare essere distinto dalla bradicinesia. Quest'ultima è mediata dal sistema dopaminergico, ma la terapia con L-DOPA non migliora il bradipsichismo, anzi, lo peggiora; per questo alcuni dati sostengono che il sistema neurotrasmettitoriale del deficit cognitivo potrebbe essere quello noradrenergico (Granerus et al., 1990). È tuttavia ancora controversa la relazione tra la bradicinesia e la MdP: essa potrebbe essere un sintomo non motorio intrinseco della malattia oppure una complicanza non sempre presente nella stessa. Alcuni studiosi, che hanno indagato la velocità di elaborazione mentale dei soggetti con MdP confrontata con controlli di pari età, non hanno riscontrato differenze significative. I deficit esecutivi sono tra i primi disturbi cognitivi a comparire nel corso della malattia. (Zhang et al., 2020). Essi comprendono le capacità di *shifting*, *planning*, *decision making*, *dual task*, controllo inibitorio e controllo interno dei processi. La compromissione dei processi esecutivi descritti, da luogo al quadro clinico che caratterizza la sindrome disesecutiva riscontrabile in pazienti con MdP (Zhang et al., 2020).

I deficit esecutivi costituiscono la difficoltà dominante nei pazienti *de novo* e MCI-PD, spesso nel contesto di una conservazione delle altre funzioni cognitive (Costa et al., 2009) Ciò è dimostrato da due studi clinici che sottolineano la presenza di alterazioni a questo dominio cognitivo in un'elevata proporzione di pazienti *de novo* e MCI-PD. In particolare, nel lavoro di Green e colleghi (2002), svolto su 61 pazienti *de novo* confrontati con controlli, è emerso che il 67% dei pazienti otteneva prestazioni deficitarie ai test che indagavano le funzioni esecutive, solo il 20% raggiungeva punteggi al di sotto della norma in prove di memoria dichiarativa verbale e visuo-spaziale. Il successivo studio di Javin e colleghi (2003) confrontava pazienti MCI-PD con il gruppo di controllo di pari e ha

mostrato che il disturbo disesecutivo era il maggior rappresentato, coinvolgendo il 40% dei soggetti PD. Con il termine attenzione ci si riferisce ad un complesso di abilità neurocognitive coinvolte nel processamento e nella risposta a stimoli esterni, che vanno da processi automatici di orientamento visivo fino a processi di controllo di alto livello (attenzione selettiva, sostenuta e divisa) (Emre et al., 2007). I deficit attentivi nei pazienti con MdP riguardano l'incapacità di concentrazione e facile distraibilità; rallentamento nei tempi di reazione durante i compiti cognitivi e difficoltà nella gestione di più compiti. Queste difficoltà sono state ricondotte a processi esecutivi (Emre et al., 2007). La contiguità tra i deficit delle funzioni esecutive e dell'attenzione è dimostrata anche dal fatto che alcuni test neuropsicologici, per valutare le funzioni esecutive (test di Stroop o il Trail Making Test), erano inizialmente concepiti per l'analisi dei disturbi attentivi (Emre et al., 2007). I disturbi nel dominio visuo-spaziale sono caratteristici nei pazienti con MdP, frequentemente nelle fasi più avanzate della malattia, anche se la natura degli stessi è poco chiara. Alcuni sostengono che possono esserci deficit specifici in questo dominio cognitivo, altri, invece, affermano che i deficit visuo-spaziali sarebbero una conseguenza di un'alterazione delle funzioni esecutive e delle risorse attentive. Queste difficoltà si osservano soprattutto nel riconoscimento visivo degli oggetti e nella localizzazione nello spazio degli stessi (Zhang et al., 2020). I disturbi linguistici nella MdP non sembrano riflettere un deficit primario delle funzioni linguistiche, ma sembrerebbero piuttosto espressione di una ridotta capacità di coordinare correttamente i muscoli linguistici (Emre et al., 2007). In particolare, osserviamo delle difficoltà, valutabili tramite i test della fluenza verbale semantica e fonologica, nella fluidità verbale (Costa et al., 2009). Rispetto alla fluidità, si osserva una duplice variante: un linguaggio iperfluente, riconducibile al fenomeno della "palilalia", ossia una riduplicazione delle parole nel linguaggio; ed un linguaggio non fluente, simile alla balbuzie. Entrambe le varianti si manifestano in stadi avanzati della malattia, sia nelle fasi *on-med* che *off-med* di L-DOPA. Il paziente parkinsoniano ha solitamente difficoltà nell'inizio del discorso, l'eloquio risulta monotono e difficile da articolare, privo di coloriture emotive e spesso di bassa tonalità (Emre et al., 2007). In letteratura si evince che i deficit mnesici colpiscono circa il 67% dei pazienti con MdP, con una performance variabile rispetto alla

natura del compito e al processo cognitivo impegnato. La memoria è la capacità dell'individuo di conservare informazioni passate e di servirsene per riuscire ad affrontare situazioni di vita presente e futura. Vengono distinte due tipologie di memoria rispetto all'andamento temporale della conservazione: memoria a breve termine (STM) e a lungo termine (LTM) (Costa et al., 2009). Nei pazienti PD si osservano inizialmente delle difficoltà mnesiche limitate alla STM. I primi studi che hanno indagato i deficit della *working memory* nei pazienti con MdP avevano documentato una progressione del disturbo: all'esordio si osservava una precoce compromissione della *working memory* visuospatiale, ma non di quella verbale il cui coinvolgimento sembrava riguardare fasi tardive della malattia. Questi studi suggerivano che il deficit della memoria di lavoro nella MdP fosse dominio-specifico, con una maggiore vulnerabilità dei processi visuo-spaziali. I risultati di altri studi hanno però messo in discussione questa idea, indicando che tale disturbo è più probabilmente processo-specifico. Il deficit può dipendere dalla natura del processo cognitivo che il compito utilizzato richiede di mettere in atto (Costa et al., 2009). I risultati di questi studi hanno documentato che pazienti *de novo* ottengono, rispetto ai controlli, prestazioni peggiori quando il compito richiede la manipolazione attiva della memoria di lavoro sia verbale che visuo-spaziale, ma non quando, per sostenere la prova, si devono mettere in atto processi di immagazzinamento e recupero. Queste ultime abilità si sono dimostrate compromesse in stadi più avanzati della MdP (Costa et al., 2009). Con l'insorgenza della demenza nella MdP è molto frequente osservare nei pazienti PDD dei deficit della LTM. In particolare, i pazienti dementi mostrano specifiche difficoltà in compiti di *free recall*, recupero e codifica. Diversamente, gli stessi pazienti hanno una prestazione migliore in compiti di riconoscimento. In letteratura, però, sono emersi casi di pazienti PDD con una severità elevata della malattia tale da presentare deficit anche nel riconoscimento, paragonabili a pazienti AD (Costa et al., 2009). Uno studio condotto da Whittington e colleghi (2004) ha confrontato pazienti MCI-PD, PDD e controlli rispetto ai deficit mnesici espliciti e impliciti. Ciò che è emerso è che, non solo i pazienti PDD hanno mostrato una compromissione maggiore in tutti i compiti di memoria presentati, ma ha

anche sottolineato le tipologie di memorie a lungo termine colpite. In particolare, nei pazienti PDD emergono delle compromissioni nella memoria procedurale ed episodica (Costa et al., 2009).

1.7 La fisiopatologia

Alla fine degli anni '50, i neuroscienziati svedesi Arvid Carlsson (1923-2018) e Nils-Ake Hillarp (1916-1965) localizzarono la dopamina a livello celebrale, in particolare per l'80% circa nei gangli della base. In seguito, le scoperte di Oleh Hornykiewicz e Walter Birkmayer furono fondamentali per la comprensione della fisiopatologia della MdP (Mihaescu et al., 2018). La principale caratteristica fisiopatologica della MdP è la degenerazione del sistema nigro-striatale comprendente la parte centrale e caudale della *pars compacta* della *substantia nigra* mesencefalica. Questa degenerazione però, non è casuale: nelle fasi iniziali della malattia essa interessa unicamente la regione ventrolaterale, per poi estendersi a quella medioventrale ed infine a quella dorsale; i segni motori compaiono solo quando è scomparso il 70% delle cellule della regione ventrolaterale (Mihaescu et al., 2018). I meccanismi responsabili della morte dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra* sono ancora oggi oggetto di speculazione: le ipotesi proposte sono numerose, ma quella più recente fa riferimento al fenomeno dell'apoptosi, ossia la morte cellulare programmata. Nel 1972 Andrew H. Wyllie (1944-2022), Alastair R. Currie (1921-1994), patologi scozzesi e Jhon F. Kerr, patologo australiano pubblicarono un articolo in cui descrissero il processo di morte cellulare per apoptosi. Questo termine, di derivazione greca, è utilizzato per descrivere la caduta dei petali dei fiori o quella delle foglie dagli alberi. Infatti, le cellule che muoiono per apoptosi si condensano e si staccano letteralmente dalle strutture tissutali di supporto da cui stanno crescendo (Kerr et al., 1972).

L'importanza dei gangli della base e la loro centralità nella MdP, fu scoperta a partire dai primi decenni del '900, in cui due neurologi, Oskar Vogt (1870-1959) e Alexander Wilson (1893-1963) iniziarono a parlare del sistema extrapiramidale. A seguito di osservazioni sperimentali, notarono che la distruzione dei nuclei o gangli della base provocava disturbi motori (Tremblay et al., 2015). Il sistema extrapiramidale comprende un insieme di nuclei sottocorticali reciprocamente collegati tra

loro e connessi a vaste zone della corteccia celebrale, responsabili del controllo motorio. Tale controllo avviene tramite vie di connessione discendenti che raggiungono il midollo spinale. I gangli della base sono costituiti dai nuclei caudato e putamen, dal globus pallidus, dai nuclei del tegmento ventrale del mesencefalo, dal nucleo peduncolopontino e dal subtalamico di Luys (Mutani et al., 2011).

I rapporti funzionali tra i nuclei della base sono complessi: nella neurotrasmissione si alternano potenziali eccitatori e inibitori, al fine di facilitare l'attività eccitatoria del talamo sulle aree corticali che controllano schemi motori complessi. L'effetto è duplice: richiamare le funzioni motorie richieste ed inibire quelle antagoniste (Mutani et al., 2011) Il sistema dei gangli della base ha il compito di facilitare le aree corticali in cui è conservata la memoria del gesto volontario e di inibire altre regioni, che potrebbero mettere in atto gesti interferenti (Mutani et al., 2011).

Inizialmente Alexander e colleghi (1986) individuarono cinque circuiti paralleli fronto-striatali comprendenti le regioni prefrontali e le sue connessioni con i gangli della base: il circuito motorio; oculomotore; dorsolaterale prefrontale; orbitofrontale e cingolare anteriore. Successivamente sono stati descritti non più cinque, ma tre *loop* fronto-striatali: il circuito sensori-motorio, limbico e associativo (Tremblay et al., 2015) (Figura 6).

"Limbic" "Associative" "Sensorimotor"

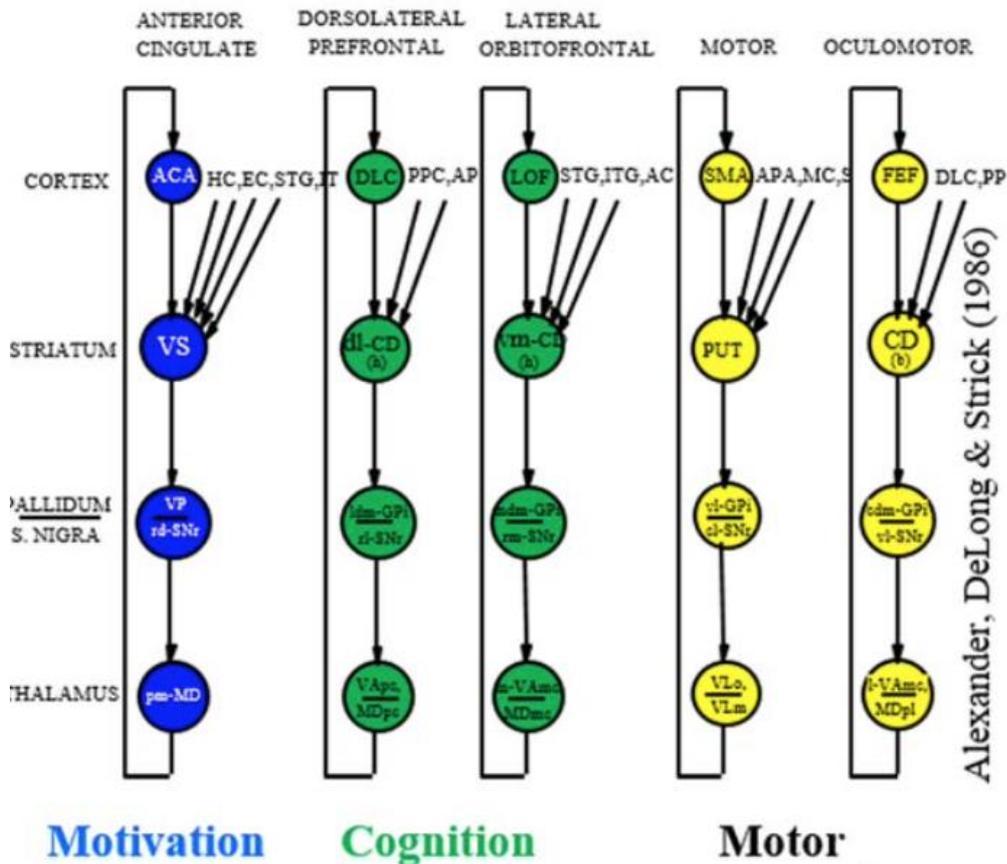


Figura 6. Illustrazione del modello dei cinque circuiti paralleli inizialmente proposto da Alexander et al. nel 1986 (in basso) e una più recente rappresentazione anatomica dei circuiti cortico-BG (in alto). È ora generalmente accettato di dissociare tre grandi domini funzionali all'interno di tutte le strutture di BG: sensorimotorio (SM), associativo (Ass) e limbico (Lim), che sono implicite, rispettivamente, nella selezione ed esecuzione del movimento (giallo), la selezione dell'azione (verde) e la selezione degli obiettivi o i processi motivazionali a monte di tutte queste funzioni (blu).

AC=commissura anteriore; ACA=area cingolata anteriore; APA=area premotoria arcuata; Ass=territorio funzionale associativo; CD=nucleo caudato; DLC=corteccia prefrontale dorsolaterale; EC=corteccia entorinale; FEF=campi oculari frontali; HC=corteccia anca-pocampale; ITG= giro temporale inferiore; Lim=territorio funzionale limbico; LOF=Corteccia orbitofrontale laterale; MC=corteccia motoria; MD=talamo mediodorsale; PPC=corteccia parietale posteriore; PUT=putamen; SC=corteccia somatosensoriale; SM=territorio funzionale sensoriimotore; SMA=area motoria supplementare; STG=circonvoluzione temporale superiore; VA, talamo ventrale anteriore; VL, talamo ventrale laterale; VP, pallido ventrale; VS, striato ventrale; CL= caudolaterale; CDM= dorsomediale caudale; DL=dorsolaterale; L=laterale; IDM=dorso laterale; M=mediale; MC=magnocellulare; MDM=dorsomediale mediale; PC=parvocellularis; PL=paralamellaris; PM=posteromediale; RD=rostr dorsale; RL=rostr laterale; RM=rostromediale; VM=ventromediale; VL=ventrolaterale (Trembley et al., 2015, p.1156).

Il circuito sensori-motorio partecipa all'esecuzione del movimento e influisce sulla motivazione, è centrato sul putamen, riceve fibre provenienti dalle regioni motorie del lobo frontale sulle aree motorie corticali (via nigro-striatale) (Mutani et al., 2011).

Il circuito limbico comprende la corteccia orbito-frontale-mediale, la cingolata anteriore, l'insula agranulare e le connessioni con il nucleo caudato e il nucleo accumbens. Questo circuito è implicato nella motivazione, nell' iniziativa motoria ed è attualmente considerato il principale modulatore dei disordini comportamentali osservati nella MdP (via mesolimbica).

Il circuito associativo comprende la corteccia pre-frontale dorso-mediale laterale, l'orbito-frontale laterale, il nucleo accumbens, il pallido ventrale e le loro connessioni con il talamo. Il *loop* associativo è coinvolto principalmente nei disturbi esecutivi riscontrabili in pazienti con MdP (via mesocorticale) (Mutani et al., 2011). Nella MdP i circuiti fronto-striatali citati sono alterati proprio a causa della degenerazione dopaminergica gangliare. Queste alterazioni comportano le compromissioni motorie, comportamentali e cognitive osservabili soprattutto nei primi anni di malattia (Mutani et al., 2011). Ad oggi, la terapia più efficace contro i sintomi motori e non motori all'esordio è la L-DOPA, ma quando il quadro clinico cognitivo si complica a seguito del processo neurodegenerativo della malattia, la terapia sostitutiva dopaminergica non ha più effetti migliorativi. Ciò suggerisce che la dopamina giochi un ruolo complementare a quello di altri sistemi neurotrasmettitoriali nella MdP (Mutani et al., 2011).

1.7.1 I deficit colinergici. Ad oggi, esistono numerose evidenze rispetto al ruolo del sistema colinergico nei deficit cognitivi osservabili nella MdP. Nei pazienti PD è stata rilevata una severa perdita neuronale del nucleo basale di Meynert, principale punto di partenza sottocorticale delle vie colinergiche destinate all'innervazione corticale, correlata con i deficit cognitivi riscontrabili nella demenza (Dubois et al., 1997). Altre evidenze sembrano sostenere il ruolo del sistema colinergico nella MdP: tramite studi neuroanatomici, si sono potute rilevare alterazioni diffuse sia a livello corticale che sottocorticale nei recettori, sia muscarinici che nicotinici, dell'acetilcolina. Infatti, alcuni farmaci anticolinergici, somministrati ai pazienti PD, inducono disturbi cognitivi, suggerendo la presenza di un deficit colinergico sottosoglia (Dubois et al., 1997). I deficit colinergici corticali, nei pazienti con MdP, includono la riduzione dell'attività della colina acetiltransferasi e una sostanziale

riduzione del *binding* dei recettori nicotinici. In particolare, questa riduzione è stata dimostrata a livello della corteccia e in diverse strutture dei gangli della base come lo striato, in cui però, essa può rappresentare la conseguenza della perdita dei terminali dopaminergici su cui tali recettori sono espressi (Dubois et al., 1997). L'effetto della malattia sui recettori muscarinici è meno chiaro. Evidenze in letteratura descrivono un incremento di tali recettori a livello della corteccia prefrontale ed una diminuzione degli stessi nel nucleo caudato. La perdita dell'innervazione colinergica diretta al lobo frontale potrebbe essere alla base dell'alterazione dei processi attentivi, dipendenti dal lobo stesso, nei pazienti PD (Stam et al., 1993).

1.7.2 I deficit monoaminergici. Il potenziale coinvolgimento dei sistemi monoaminergici, serotoninergico e noradrenergico, sono stati presi in considerazione come causa potenziale dell'ingravescente quadro cognitivo nella MdP. Il locus coeruleus è coinvolto nel processo neurodegenerativo della malattia, in particolare la deplezione noradrenergica dello stesso è maggiore nei pazienti PDD (Emre et al., 2003). Nel corso della MdP, sono stati evidenziati bassi livelli di norepinefrina, un neurotrasmettitore rilasciato dai neuroni noradrenergici, nell'ippocampo e nella neocorteccia. Inoltre, in due studi clinici è stato notato un miglioramento dell'attenzione e della memoria spaziale in risposta alla somministrazione di agonisti noradrenergici α_1 e α_2 in pazienti non dementi affetti da MdP (Emre et al., 2003). Per quanto riguarda il potenziale coinvolgimento del sistema serotoninergico, è stata dimostrata, nel corso della malattia, una significativa perdita neuronale a livello dei nuclei del Raphe, ridotte concentrazioni di serotonina nel complesso striatopallidale e in varie aree corticali, in particolare nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale (Emre et al., 2003).

In accordo con queste evidenze, è possibile ipotizzare che tutti i deficit neurochimici citati, a carico dei sistemi dopaminergico, colinergico, noradrenergico e serotoninergico, possano contribuire alla fisiopatologia della MdP (Emre et al., 2003).

1.8 La neuropatologia

La MdP è una synucleinopatia con formazione di *corpi di Lewy* nel soma dei neuroni vitali, dal diametro di 15 μm , con un core centrale sferico e un alone chiaro adiacente (Figura 5). Questi aggregati, oltre che nel corpo dei neuroni, possono formarsi anche all'interno dei loro prolungamenti, in tal caso vengono nominati *neuriti di Lewy* (Rocha et al., 2018).

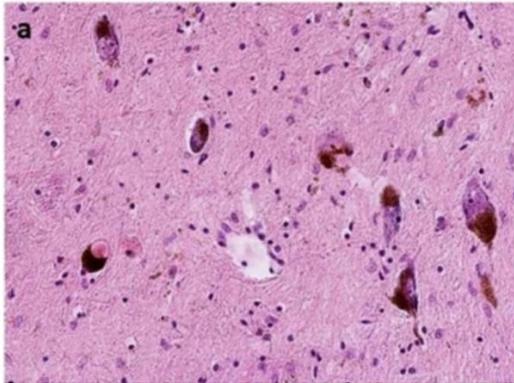


Figura 7. Corpi di Lewy nei neuroni pigmentati della *substantia nigra* (Mensikova et al., 2022, p.500)

Il principale componente dei corpi di Lewy è la forma insolubile di una proteina neuronale, l' α -sinucleina (α -SN). L' α -SN è una proteina solubile di 140 aminoacidi codificata dal gene SNCA, dove partecipa alla costituzione di terminali presinaptici, interagendo con i fosfolipidi di membrana ed altre proteine (Rocha et al., 2018). Nella MdP e in altre patologie neurodegenerative, come la demenza a corpi di Lewy (DLB) e l'atrofia multisistemica (MSA), l' α -SN si aggrega a formare fibrille insolubili. Non è ancora chiaro però, come ciò avvenga. È possibile che l'aggregazione dell' α -SN sia un evento stocastico favorito in certe condizioni, quali insulti tossici, infiammazione e stress ossidativo; normalmente i neuroni sarebbero in grado di eliminare questi aggregati, ma è possibile che, in rare occasioni, i meccanismi di smaltimento falliscano. Mutazioni puntiformi del gene SNCA sono in grado di alterare il numero di possibili conformazioni dell' α -SN con conseguenze sulla resistenza e concentrazione intracellulare della stessa (Rocha et al., 2018). La presenza dei corpi di Lewy è stata classicamente descritta nei neuroni dopaminergici della *pars compacta della substantia nigra*. È tuttavia noto che la formazione di queste strutture interessa anche altre sedi del sistema nervoso centrale e periferico (Rocha et al., 2018). Un celebre lavoro di Braak e colleghi ha identificato

la sequenza cronologica con cui le varie sedi del sistema nervoso sono colpite dalla formazione dei corpi di Lewy nella MdP. Ciò ha portato alla definizione di sei stadi neuropatologici della malattia (Figura 8) (Braak et al., 2003).

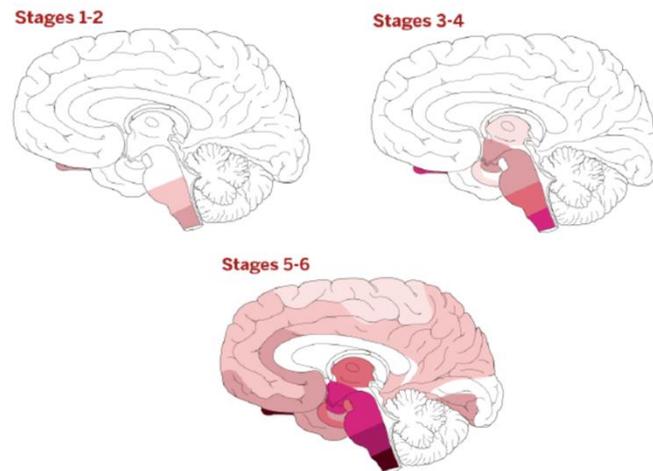


Figura 8. Stadiazione dei corpi di Lewy nella MdP (Braak et al., 2003, p.206)

Le prime strutture coinvolte sono il bulbo olfattorio e i nuclei motori dei nervi glossofaringeo e vago. Studi più recenti sottolineano, invece, che il processo degenerativo esordisca a livello dei neuroni del sistema nervoso enterico per poi interessare le regioni craniali (Del Tredici et al., 2012). Indipendentemente dalla sede di esordio, vengono successivamente coinvolti il tronco dell'encefalo e il tegmento pontino. Nel terzo stadio, i corpi di Lewy intaccano i neuroni della substantia nigra con la comparsa dei segni motori tipici della malattia. Negli stadi più avanzati (quarto, quinto e sesto), i corpi di Lewy raggiungono la corteccia, inizialmente temporale e poi successivamente prefrontale (Braak et al., 2003). Il primo e il secondo stadio sono associati all'insorgenza dei sintomi pre-motori. Il terzo correla con i segni motori caratteristici della MdP. Infine, il quarto, quinto e sesto si associano ad una compromissione cognitiva maggiore osservabile nei pazienti dementi. (Braak et al., 2003). Non sono ancora chiari però, i meccanismi con cui l' α -SN si diffonde nel sistema nervoso. Evidenze dimostrano che il passaggio avviene da una cellula all'altra (Reeve et al., 2015). Studi *in vitro* hanno indagato il comportamento simil-prionico dell' α -SN, confermando la possibilità della proteina di legarsi alla superficie di varie cellule in coltura, interagire con proteine di membrana, essere

internalizzata e trasportata al compartimento lisosomiale, passare nello spazio intersinaptico e quindi in altri neuroni. Uno studio condotto sugli animali ha dimostrato che, a seguito dell'iniezione di fibrille di α -SN nello striato, si assiste alla formazione di corpi di Lewy all'interno del soma dei neuroni della *substantia nigra*, regione anatomicamente connessa allo striato (Reeve et al., 2015). Tuttavia, oltre alla presenza dei corpi di Lewy, negli ultimi anni sono stati scoperti altri substrati neuropatologici della MdP, presenti anche nella Malattia di Alzheimer (AD). Studi post mortem hanno evidenziato, nei cervelli dei pazienti, l'accumulo di altre proteine mal ripiegate, in inclusioni proteiche, quali: la β -amiloide e la Tau. Un accumulo patologico di β -amiloide è rilevabile in circa il 50% dei pazienti con MdP (Irwin et al., 2013). La β -amiloide è un peptide che origina dal taglio proteolitico della proteina APP (*Amyloid Precursor Protein*). La β -amiloide è solubile, ma tende ad aggregarsi. Quando la sua concentrazione supera una soglia critica, gli oligomeri si aggregano in fibrille; queste ultime interagiscono tra loro e con altre proteine solubili formando degli aggregati insolubili nell'ambiente extra-cellulare. Gli aggregati prendono il nome di placche neuritiche (Irwin et al., 2013). Quando presente, l'amiloidopatia influenza negativamente il quadro cognitivo dei pazienti. In letteratura si evince una correlazione inversa tra i valori del *Mini Mental State Examination* (MMSE), raccolti ad un anno dal decesso, e il carico corticale di β -amiloide: punteggi più bassi al MMSE correlano con un carico corticale di β -amiloide maggiore. (Compta et al., 2011). Le proteine Tau sono un gruppo di proteine neuronali capaci di legarsi ai microtubuli assonali modulandone la stabilità (Weingarten et al., 1975). La funzionalità della Tau è regolata dal livello di fosforilazione su residui di tirosina e treonina: quando la Tau è fosforilata oltre un livello soglia, perde la capacità di legarsi ai microtubuli, che diventano instabili e si disgregano. In numerose condizioni neuropatologiche si assiste alla iperfosforilazione delle proteine Tau. Questo ne induce l'aggregazione in composti insolubili intraneuronali, noti come grovigli neuro-fibrillari (Lee et al., 2005). La prevalenza di Taupatia corticale nei pazienti con MdP è intorno al 3%. Il ruolo della proteina Tau nella MdP è, ad oggi, ancora oscuro. È stato ipotizzato che la presenza di grovigli neurofibrillari potrebbe esacerbare il declino cognitivo. Analogamente alla β -amiloide, studi autoptici hanno rilevato

una correlazione inversa tra i punteggi del MMSE, ottenuti nell'ultimo anno di vita, e l'entità della taupatia. Questo risultato non è però condiviso da tutti, infatti, molti Autori la considerano marginale (Compta et al., 2011). La neuroinfiammazione costituisce una caratteristica saliente della Mdp. Sebbene apparentemente non sia uno degli inneschi iniziali della patologia, contrariamente alle proteine già descritte, sembra possa offrire un contributo essenziale alla sua patogenesi. Studi post mortem hanno mostrato un aumento di infiammazione cerebrale caratterizzata da un aumento di citochine pro-infiammatorie nel liquor cerebrale. Ciò è supportato dal fatto che alcuni geni associati al rischio di sviluppare la Mdp, come ad esempio LRRK2, codificano per proteine coinvolte nelle risposte immunitarie. In generale, quando le cellule, dalla loro fase dormiente, diventano attive, assumono un particolare fenotipo. Tra i tipi cellulari attivati dall'infiammazione, vi sarebbero delle cellule della microglia, i macrofagi residenti nel nostro cervello con una funzione di difesa. In presenza di una condizione di danno, la microglia si attiva, ossia va incontro ad un aumento delle sue dimensioni e assume una morfologia ameboide. Lo stato di attivazione comporta il rilascio di sostanze, le citochine, infiammatorie e l'acquisizione di capacità fagocitiche. Alcuni studi hanno mostrato come la massima attivazione della microglia avvenga nelle fasi iniziali di malattia (Kalia et al., 2015). Un altro tipo cellulare coinvolto nella neuroinfiammazione in pazienti PD è rappresentato dagli astrociti. Inizialmente si pensava che avessero solo un ruolo di supporto; tuttavia, si è scoperto che queste cellule sono implicate in una gamma molto più ampia di funzioni, essenziali per il mantenimento del cervello e avrebbero un ruolo chiave nella neuroinfiammazione. Infatti, analogamente alla microglia, in presenza di un danno cerebrale sarebbero in grado di assumere un fenotipo neurotossico (Kalia et al., 2015). Sebbene il ruolo della neuroinfiammazione sia rilevante nella Mdp, sono necessarie conoscenze più approfondite sull'attivazione di una risposta immunitaria anomala e prolungata a carico del sistema nervoso. In contrapposizione a tale ipotesi, infatti, va sottolineato che le cellule della microglia sono in grado di fagocitare e degradare gli aggregati di α -SN (Kalia et al., 2015).

1.9 La diagnosi

La diagnosi della MdP è essenzialmente clinica e basata, allo stato attuale, sull'identificazione dei segni e sintomi caratteristici della patologia. Con lo scopo di sistematizzare la diagnosi sono stati definiti, nel corso degli anni, specifici criteri diagnostici. Ad oggi, quelli maggiormente utilizzati sono quelli proposti dalla United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (Gibb et al., 1988) e quelli di Gelb (Gelb et al., 1999). I criteri della UK Brain Bank sono strutturati in tre fasi che comprendono, rispettivamente: il riconoscimento dei segni motori essenziali per la diagnosi di una sindrome parkinsoniana. In particolare, è richiesta la presenza di bradicinesia, in aggiunta ad uno o più fra rigidità muscolare, tremore a riposo e instabilità posturale non ascrivibile a disfunzioni visive, vestibolari, cerebellari o propriocettive. L'assenza di criteri di esclusione per la diagnosi di MdP idiopatica (quali ad esempio ictus, trauma cranico, patologie neoplastiche ecc). La presenza di criteri di supporto per la diagnosi di MdP idiopatica, come ad esempio esordio unilaterale, sintomatologia positiva, risposta clinica (70-100%) alla L-DOPA. Una revisione di tali criteri è stata proposta da Gelb e colleghi nel 1999, i quali richiedono per la diagnosi: la presenza di almeno due o tre sintomi tra tremore a riposo, bradicinesia rigidità o esordio unilaterale. L'esclusione di altre possibili cause di sindrome parkinsoniana (ad esempio una demenza precedente ai sintomi motori, grave disautonomia non ascrivibile all'uso di farmaci, lesioni focali cerebrali o uso di neurolettici); infine, una risposta sostanziale e sostenuta alla L-DOPA o ai dopaminoagonisti. Gelb identifica, sulla base dei criteri elencati e in relazione ad un criterio temporale di comparsa dei sintomi, una MdP probabile e possibile riservando la diagnosi definitiva post-mortem. Per diagnosi di "malattia possibile" è necessaria la presenza di almeno due dei quattro segni cardinali, uno dei quali deve essere necessariamente tremore o bradicinesia; l'assenza di sintomi atipici e una documentata risposta alla L-DOPA o dopamino agonisti. Per porre diagnosi di "malattia probabile" è necessaria la presenza di almeno tre dei quattro segni cardinali; l'assenza di sintomi atipici per almeno tre anni e una documentata risposta a L-DOPA o dopamino agonisti. Per la diagnosi, invece, di "malattia definita"

è necessaria la presenza di tutti i criteri per la diagnosi di probabilità e una conferma autoptica. Studi autoptici dimostrano che l'applicazione routinaria dei criteri sopra descritti abbiano aumentato la specificità della diagnosi dal 76 all'84% (Hughes et al., 1992). Di più recente pubblicazione, divenuti oggi i criteri di riferimento, sono quelli proposti da Postuma e colleghi nel 2015. Gli autori, oltre a rimarcare la necessità della presenza di bradicinesia, rigidità e tremore a riposo, individuano dei criteri supportivi per la diagnosi, quali una buona risposta alla terapia dopaminergica, la presenza di discinesie indotte da L-DOPA, l'anosmia o la denervazione cardiaca simpatica; dei criteri di esclusione assoluti e relativi. Questi ultimi, detti anche "red flags", servono al clinico per non escludere la diagnosi, ma aiutarlo a porne una corretta (Figura 9).

CRITERI DI ESCLUSIONE ASSOLUTI E RED FLAGS PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI PARKINSON (MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease)	
CRITERI DI ESCLUSIONE ASSOLUTI	RED FLAGS
<ul style="list-style-type: none"> ● Anomalie cerebellari inequivocabili, come atassia cerebellare, dismetria, anomalie oculomotorie cerebellari ● Paralisi dei movimenti di verticalità dello sguardo verso il basso, o rallentamento selettivo delle saccadi verso il basso ● Diagnosi di probabile variante comportamentale di demenza fronto-temporale o di afasia primaria progressiva ● Parkinsonismo limitato agli arti inferiori per più di 3 anni ● Trattamento con farmaci antidopaminergici a dose e tempo compatibili con parkinsonismo iatrogeno ● Mancata risposta clinica ad alte dosi di l-dopa nonostante un grado moderato-severo di malattia ● Inequivocabile perdita di sensibilità corticale, o chiara aprassia ideomotoria agli arti o afasia progressiva ● Normale neuroimaging funzionale del sistema dopaminergico presinaptico ● Evidenze documentate di un'altra condizione notoriamente causa di parkinsonismo e compatibile con i sintomi del paziente 	<ul style="list-style-type: none"> ● Una rapida progressione del disturbo della deambulazione tale da richiedere un uso regolare della sedia a rotelle entro 5 anni dall'inizio della malattia ● Assenza completa di progressione dei sintomi e segni motori dopo 5 o più anni ● Segni bulbari precoci (grave disartria, disfagia, disfonia) ● Disfunzione respiratoria in fase inspiratoria ● Grave disfunzione autonoma nei primi 5 anni ● Cadute ricorrenti (>1/anno) dovute all'instabilità durante i primi 3 anni ● Gravi anterocollo (distonico) o contratture di mani o piedi entro i primi 10 anni ● Assenza di tutti i sintomi non motori della malattia nonostante dopo 5 anni di durata di malattia ● Segni piramidali non altrimenti spiegabili ● Presenza di parkinsonismo simmetrico bilaterale

Figura 9. Criteri di esclusione assoluti e red flags per la diagnosi di MdP (Postuma et al., 2015, p.14).

Tra i criteri di esclusione assoluti, diversamente da quelli precedenti, viene citato il ruolo del *neuroimaging funzionale* in quanto accanto alla diagnosi clinica, è necessario individuare dei *markers* di progressione della MdP. In particolare, sono stati pubblicati numerosi studi riguardanti il possibile utilizzo di metodi di *neuroimaging* funzionale quali tomografia ad emissione di positroni (PET) o la tomoscintigrafia (SPECT), per monitorare nel tempo la malattia. Nello specifico gli autori sottolineano come la presenza di una preservata funzionalità del sistema dopaminergico presinaptico, evidenziabile tramite SPECT o PET, sia incompatibile con la diagnosi di MdP (Postuma et al., 2015). Recentemente, numerose evidenze suggeriscono l'affidabilità anche di metodiche di RM, specie ad alto campo magnetico, 3 o 7Tesla, per valutare con specifiche sequenze, l'integrità del sistema dopaminergico presinaptico mediante l'osservazione diretta nel nigrosoma, anche in fase precoci di malattia: in particolare, la quantità di neuromelanina si riduce progressivamente ed in maniera direttamente proporzionale alla gravità dei sintomi motori (Pavese et al., 2018). Al contrario di alcune forme di parkinsonismo, ad esempio metaboliche e genetiche, diagnosticabili facilmente tramite esami radiologici, ematochimici o genetici, non esistono ad oggi metodiche in grado di differenziare, con relativa certezza, la MdP dalle altre forme di parkinsonismo neurodegenerativo, quali l'Atrofia Multisistemica (MSA), la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP), la Malattia a corpi di Lewy (DBL) o la Degenerazione cortico-basale (CBD) (Pavese et al., 2018).

1.10 La terapia

Il principale obiettivo della ricerca farmacologica nella MdP è lo sviluppo di terapie "neuroprotettive", che siano in grado di modificare il decorso della malattia, rallentandone o bloccandone la progressione (Kalia et al., 2015). Fin quando tale obiettivo non sarà perseguito, le terapie disponibili sono esclusivamente focalizzate sul trattamento dei sintomi, con l'obiettivo di utilizzare il minor numero di farmaci necessari al controllo degli stessi, senza generare reazioni avverse (Kalia et al., 2015). In particolare, il cardine della terapia rimangono i farmaci che aumentano la concentrazione cerebrale di dopamina o che stimolano i recettori della stessa. Le opzioni

terapeutiche includono: Levodopa, Dopamino Agonisti (DA), MAO-B inibitori, COMT-inibitori e Amantadina (Kalia et al., 2015). La levodopa, benché sia il cardine della terapia della MdP da oltre 50 anni, è ancora considerata il farmaco più efficace e maneggevole nel controllo dei sintomi motori della malattia. La dose cumulativa di Levodopa (dipendente dalla durata di trattamento e dal dosaggio giornaliero), è tuttavia il principale determinante delle complicanze motorie tipiche della fase avanzata di malattia, come i movimenti involontari e le fluttuazioni motorie (Kalia et al., 2015). La Levodopa è infatti caratterizzata da una duplice modalità di risposta:

- Una risposta di breve durata, che può durare da alcuni minuti fino ad alcune ore dalla somministrazione del farmaco. Questa modalità è direttamente correlata alla concentrazione plasmatica di Levodopa.
- Una risposta di lunga durata, caratterizzata da un miglioramento dei sintomi che persiste per giorni o settimane dalla sospensione della terapia. Questo tipo di risposta è da ascrivere alla capacità dei neuroni nigrostriatali residui di accumulare dopamina.

Nella fase iniziale di malattia, dove la popolazione neuronale nigro-striatale è ancora parzialmente preservata, prevale la risposta di lunga durata. Nella fase avanzata questa viene meno e la risposta clinica sarà strettamente dipendente dalla concentrazione plasmatica di dopamina: pertanto, a causa della breve emivita del farmaco, si otterrà una stimolazione continua sui recettori striatali. Questo porta alla comparsa di movimenti involontari e fluttuazioni motorie (Kalia et al., 2015). I farmaci dopamino-agonisti agiscono direttamente sui recettori della dopamina. Inizialmente sviluppati per il trattamento della MP in fase avanzata, si sono imposti anche come terapia della malattia in fase iniziale, in monoterapia o in associazione a basse dosi di Levodopa. È infatti dimostrato che questo approccio comporta una minore frequenza di complicanze motorie rispetto alla monoterapia con Levodopa (Kalia et al., 2015). I MAO-B inibitori (Rasagilina e Selegilina) inibiscono l'enzima MAO-B, deputato al catabolismo della dopamina. Benché spesso utilizzati in associazione a Levodopa o dopamino-agonisti, i MAO-B inibitori si sono rivelati utili anche in monoterapia nelle fasi iniziali di

malattia. È stato infatti dimostrato che la somministrazione precoce di Rasagilina rallenta la progressione dei sintomi nella MP (Kalia et al., 2015). Entacapone e Tolcapone sono inibitori delle COMT rispettivamente periferiche e centrali. Le COMT (cateto-O-metil-transferasi) sono enzimi trans-membranari che partecipano, assieme alle MAO, alla degradazione delle catecolamine. La somministrazione di COMT inibitori, pertanto, prolunga l'emivita plasmatica e cerebrale della L-DOPA. Questi farmaci vengono principalmente utilizzati nelle fasi avanzate di malattia per il controllo delle fluttuazioni motorie (Kalia et al., 2015). Amantadina, inizialmente sviluppata come farmaco antiinfluenzale, ha mostrato nel corso degli anni di essere efficace nel migliorare le prestazioni motorie in gruppi selezionati di pazienti in fase iniziale di malattia; più recentemente è stata dimostrata una sua efficacia nel controllo delle discinesie tipiche della fase avanzata (Kalia et al., 2015). Recentemente in letteratura emergono diversi studi sull'uso di una terapia alternativa per diminuire i segni motori e i sintomi non motori nei pazienti PD: il cannabidiolo (CBD). Il CBD è uno dei due componenti principali della marijuana medica che non provoca dipendenza, diversamente dal THC. Il CBD è stato studiato in laboratorio e ha dimostrato di avere proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, anticonvulsivanti, antiemetiche, antispasmodiche e antitumorali. L'infiammazione del sistema nervoso è una delle cause di neurodegenerazione della MDP; dunque, è stato ipotizzato che il CBD potrebbe essere benefico come agente neuroprotettivo. Nel 2015 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha modificato alcuni dei suoi regolamenti per semplificare lo studio del CBD nella pratica clinica, anche se non ha approvato farmaci a base di CBD per il trattamento della MDP. In letteratura ci sono pochi studi sugli esiti del CBD nei pazienti PD, ma i risultati della sostanza, sui sintomi parkinsoniani, quali insonnia, dolore, tremore, distonie e ansia, sono positivi. Tuttavia, gli studi sono stati condotti su un campione troppo piccolo per poter essere rappresentativi dell'intera popolazione di pazienti, inoltre non si conoscono, ad oggi, gli effetti collaterali della sostanza (Chagas et al., 2014).

1.11 La prognosi

La progressione della MdP viene tipicamente valutata, in ambito clinico, attraverso l'uso della *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) (Fahn et al., 1987) per valutare la gravità dei segni motori e sintomi non motori, comprensiva delle scale di *Hoehn and Yahr* (H&R) (Hoehn et al., 1967) e di *Schwab & England* (Schrag et al., 2009). La UPDRS è suddivisa in sei sezioni. La prima è la valutazione clinica dei parametri dello stato mentale, del comportamento e dell'umore (deterioramento intellettuale; disturbo del pensiero; depressione e motivazione). La seconda è l'autovalutazione, da parte del paziente, delle attività quotidiane (parlare; deglutire; capacità di salivazione; scrivere; tagliare il cibo; vestirsi; igiene personale; frequenza delle cadute; camminare; freezing; tremore e disturbi sensoriali relativi alla malattia). La terza riguarda l'esame motorio, in particolare viene valutata la capacità di parlare; l'espressività; il tremore a riposo e quello posturale della mano; la rigidità; la sensibilità delle dita; la mobilità della mano; i movimenti rapidi e alterni della mano; l'agilità delle gambe; l'abilità nell'alzarsi da una sedia; la postura; la tipologia di cammino; la sensibilità posturale ed infine, la bradicinesia. La terza parte è l'analisi clinica delle complicazioni del trattamento (discinesie; fluttuazioni cliniche). La quarta è la valutazione prognostica del grado di avanzamento e gravità della malattia secondo la scala H&Y; infine, la quinta è la valutazione della disabilità secondo la scala di autonomia di Schwab & England. La scala *Hoehn e Yahr* è comunemente usata per definire lo stadio clinico del paziente ed è composta da cinque stadi (Hoehn et al., 1967): il primo stadio riguarda il coinvolgimento unilaterale, solitamente con solo una minima, o nessuna, disabilità funzionale. Il secondo stadio, un coinvolgimento bilaterale senza disturbi dell'equilibrio. Il terzo, un coinvolgimento bilaterale da lieve a moderato, con qualche instabilità posturale indipendente. Il quarto, una malattia conclamata, ma il paziente è ancora in grado di deambulare autonomamente. Nel quinto, il paziente è costretto a letto o in sedia a rotelle. La scala Schwab & England ADL (Activities of Daily Living) valuta l'autonomia individuale durante la vita quotidiana; i punteggi sono espressi in percentuali, da 0%, in cui il paziente è costretto a letto,

completamente dipendente dal *caregiver* e ha piena consapevolezza del suo stato di salute, a 100%, completamente indipendente in cui il paziente è completamente ignaro della sua condizione clinica (Schrag et al., 2009).

La UPDRS è stata poi revisionata dalla *Movement Disorder Society* (MDS). La MDS-UPDRS consta di quattro parti:

- 1) Esperienze non motorie della vita quotidiana;
- 2) Esperienze motorie della vita quotidiana;
- 3) Valutazione motoria;
- 4) Complicanze motorie.

La differenza tra questa versione e quella precedente, è che quest'ultima prevede una valutazione del paziente divisa in "on" e "off".

Quando parliamo della fase "on" ci si riferisce ad uno stato funzionale in cui il paziente assume il farmaco e ne trae beneficio; viceversa "l'off" è uno stato funzionale in cui il paziente ha una risposta scarsa nonostante l'assunzione di terapia, oppure presenta una risposta funzionale tipica dei pazienti che non sono hanno assunto la terapia. Generalmente, soprattutto quando si fa una valutazione neuropsicologica, il paziente viene testato nella fase "on", per evitare la presenza di alterazioni cognitive aggiuntive dovute alla sua condizione fisica compromessa (*Movement Disorder Society et al.*, 2003). Nel 2017 sono state redatte le linee guida per la prognosi della MdP nelle persone di età pari o superiore a 18 anni. L'obiettivo è quello di migliorare l'assistenza dei pazienti dal momento della diagnosi, compreso il monitoraggio e la gestione dei sintomi, la fornitura di informazioni e supporto per le cure palliative in fasi avanzate della malattia. Come detto in precedenza, la levodopa e i farmaci dopamino agonisti rimangono il trattamento farmacologico d'elezione per i pazienti PD, anche se possono presentare degli effetti collaterali, quali il disturbo del controllo degli impulsi, sonnolenza diurna, allucinazioni e deliri. Di seguito le indicazioni terapeutiche che il medico deve necessariamente seguire per la valutazione del decorso e dell'esito di un determinato quadro clinico.

Egli deve prescrivere la levodopa a pazienti con MdP all'esordio, in cui i sintomi motori influenzano la qualità della vita; considerare la scelta dei dopamino agonisti, levodopa o inibitori della monoamino ossidasi B per i pazienti PD all'esordio in cui i sintomi motori non influenzano significativamente la qualità della vita. Quando il paziente inizia a presentare effetti collaterali al trattamento farmacologico, quali discinesie e fluttuazioni motorie, può essere aggiunto un trattamento adiuvante, tra cui dopamino agonisti, inibitori della monoamino ossidasi B o inibitori delle catecol-O-metil transferasi, in aggiunta alla levodopa. In particolare, se modificando la terapia, non è possibile controllare le discinesie, è necessario aggiungere alla terapia l'amantadina. Per quanto riguarda, invece, il trattamento per i sintomi non motori, questi possono essere trattati sia con la terapia farmacologica che non farmacologica. Quest'ultima può essere applicata, ad esempio, per le difficoltà quotidiane in cui è necessario prescrivere una terapia occupazionale, oppure a pazienti PD con disturbi nella comunicazione verbale, nella salivazione o deglutizione è necessario prescrivere una terapia logopedica. Nei pazienti con MdP in stadi avanzati, è necessario considerare un intervento di neurostimolazione cerebrale profonda solo quando i sintomi non sono controllati con il miglior trattamento farmacologico possibile (Cartabellotta et al., 2018).

Capitolo 2

La progressione cognitiva nella Malattia di Parkinson

James Parkinson, nel 1817, nella descrizione originale della malattia, affermò ‘*the senses and intellect are uninjured*’. Tuttavia, nelle successive descrizioni egli stesso riportò chiaramente la presenza di disturbi neuropsichiatrici nei pazienti con MdP idiopatica. Il dibattito sulla presenza, l’entità e la patogenesi dei disturbi cognitivi nella MdP è da allora vivace e non completamente concluso. La presenza di deficit cognitivi, di intensità non sufficiente per raggiungere una definizione di demenza, sarebbe estremamente frequente e, secondo alcuni studiosi, interesserebbe fino al 90% dei casi. Più recentemente è stata prodotta una grande mole di dati che definisce i deficit cognitivi parte integrante della malattia, in cui spiccherebbe un più chiaro coinvolgimento del lobo frontale. Il che è reso fisiologicamente possibile dalle connessioni con i gangli della base, strutture principalmente danneggiate nella MdP. In particolare, si è cominciato a comprendere come siano precocemente danneggiate le funzioni esecutive, con l’apparire di una conclamata sindrome disesecutiva negli stadi più avanzati. Per quanto riguarda, invece, le funzioni cognitive relative agli altri domini (visuospatiale, mnesico, linguistico), all’esordio sono molto spesso risparmiate per poi divenire deficitarie in fasi più avanzate della malattia. Per fini pratici, i pazienti affetti da MdP vengono suddivisi in base alla loro compromissione cognitiva in: un quadro sindromico classico senza una compromissione cognitiva significativa (NC-PD); un quadro clinico caratterizzato da deficit cognitivi focali senza una compromissione funzionale nella vita del paziente (MCI-PD); soggetti con MdP e demenza (PDD) (Figura 10) (Fang et al., 2020).

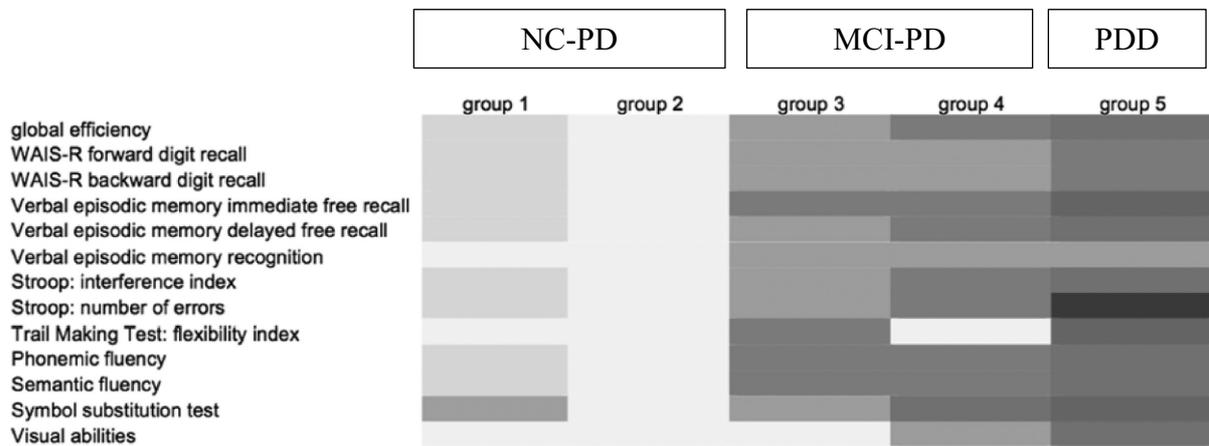


Figura 10. I disturbi cognitivi nei pazienti PD in base alla loro compromissione cognitiva. Sulla destra i deficit cognitivi e i rispettivi test per valutarli, sulla sinistra la divisione in gruppi: quanto più è scura la "barra", tanto maggiore è la compromissione del dominio cognitivo interessato (Dujardin et al., 2013, p.187).

2.1 I pazienti con MdP all'esordio

Sin dalle fasi iniziali della malattia sono presenti delle alterazioni cognitive sottosoglia. In particolare, si riscontrano iniziali deficit esecutivi, nel contesto di una conservazione degli altri domini cognitivi. La compromissione del dominio esecutivo, nella MdP, è il risultato della deafferentazione delle strutture corticali frontali, conseguenti al massiccio coinvolgimento dei gangli della base nel processo neurodegenerativo. La perdita neuronale nel nucleo dentato, nel nucleo pallido e nella *substantia nigra* sono all'origine della disfunzione delle vie dentato-talamo, pallido-talamo, e nigro-talamo-frontali che costituiscono le principali vie efferenti dai gangli della base verso la corteccia prefrontale. È possibile, tuttavia, che l'entità dei disturbi frontali, in questi pazienti, sia da correlare anche ad un diretto coinvolgimento, nel processo degenerativo, delle aree corticali prefrontali, in particolare dorsolaterali (Zhang et al., 2020). Studi più recenti, hanno mostrato una correlazione tra il grado di atrofia prefrontale e la gravità dei disturbi esecutivi nei pazienti PD all'esordio: una compromissione esecutiva maggiore era associata ad un'atrofia corticale più estesa, ciò aumentava con l'età avanzata dei pazienti. Questi studi hanno documentato, non solo il grado di atrofia, ma anche che, in alcuni pazienti, la malattia sembrava esordire con le alterazioni cognitive e comportamentali, tipiche dei danni alla corteccia frontale, a cui solo successivamente si associavano i disturbi motori. Ciò indica

un precoce coinvolgimento delle vie striato-frontali sin dall'esordio della malattia (Cammisuli et al., 2021). Entrando maggiormente nello specifico rispetto alle abilità esecutive deficitarie nei pazienti *de novo*, citiamo le capacità di *set-shifting* e *planning* (Zhang et al., 2020). Per ‘*set-shifting*’ ci si riferisce alla flessibilità cognitiva e alla capacità di avviare un compito diverso da quello che si stava svolgendo, permettendo il passaggio da un'operazione mentale ad un'altra e controllando l'interferenza reciproca tra le due operazioni. Uno studio fMRI in cui un gruppo di pazienti PD all'esordio e un gruppo di controllo venivano sottoposti ad un compito di *set-shifting*, il *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), ha documentato, nei pazienti, una maggiore attivazione delle regioni prefrontali, in particolare dorsolaterali e una minor attivazione della formazione striatale, rispetto ai controlli. Tali risultati suggeriscono che sia la deplezione nigro-striatale dopaminergica che l'insufficienza della stessa intracorticale possano svolgere un importante ruolo nel determinare questo disturbo cognitivo (Monchi et al., 2004). Per *planning*, invece, ci si riferisce alla capacità di pensare al futuro, ciò comporta la selezione di attività necessarie al raggiungimento di un obiettivo, deciderne l'ordine e creare un piano (Owen et al., 1996a). Una descrizione più precisa delle difficoltà di *planning* osservabili nei pazienti PD *de novo* sono spiegate in uno studio svolto da Robbins e colleghi nel 1994, che ha confrontato pazienti con MDP e pazienti con una Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP) entrambi all'esordio. Dai risultati è emerso che i pazienti PD presentano un rallentamento della velocità di pensiero necessaria a formulare la strategia da utilizzare, ma un'accuratezza di pensiero di esecuzione normali. Diversi studi hanno esaminato, nei pazienti PD *de novo*, le variazioni di flusso ematico cerebrale tramite l'applicazione della PET durante lo svolgimento del test di pianificazione ‘*Torre di Londra*’. Gli Autori hanno riscontrato una correlazione negativa tra le alterazioni di flusso nei gangli della base e la prestazione cognitiva dei pazienti: minor flusso ematico gangliare era associato a prestazioni di *planning* inferiori (Zhang et al., 2020). Come sappiamo però, le cortecce prefrontali e i gangli della base non sono le uniche aree corticali e sottocorticali colpite nel processo degenerativo all'esordio. Uno studio fMRI ha utilizzato un paradigma GO-NoGO per investigare i *pattern* di attivazione cerebrale in un gruppo di pazienti PD *de novo* confrontato con un gruppo di

controllo. I pazienti erano tutti allo stadio 1 e 2 della scala H&Y e nessuno di loro presentava deficit cognitivi evidenti. Durante l'inibizione motoria (condizione No-GO) i pazienti con Mdp mostravano un incremento di attivazione cerebrale nella corteccia prefrontale e una riduzione di attivazione nei gangli della base e nella corteccia temporo-occipitale (Figura 11).

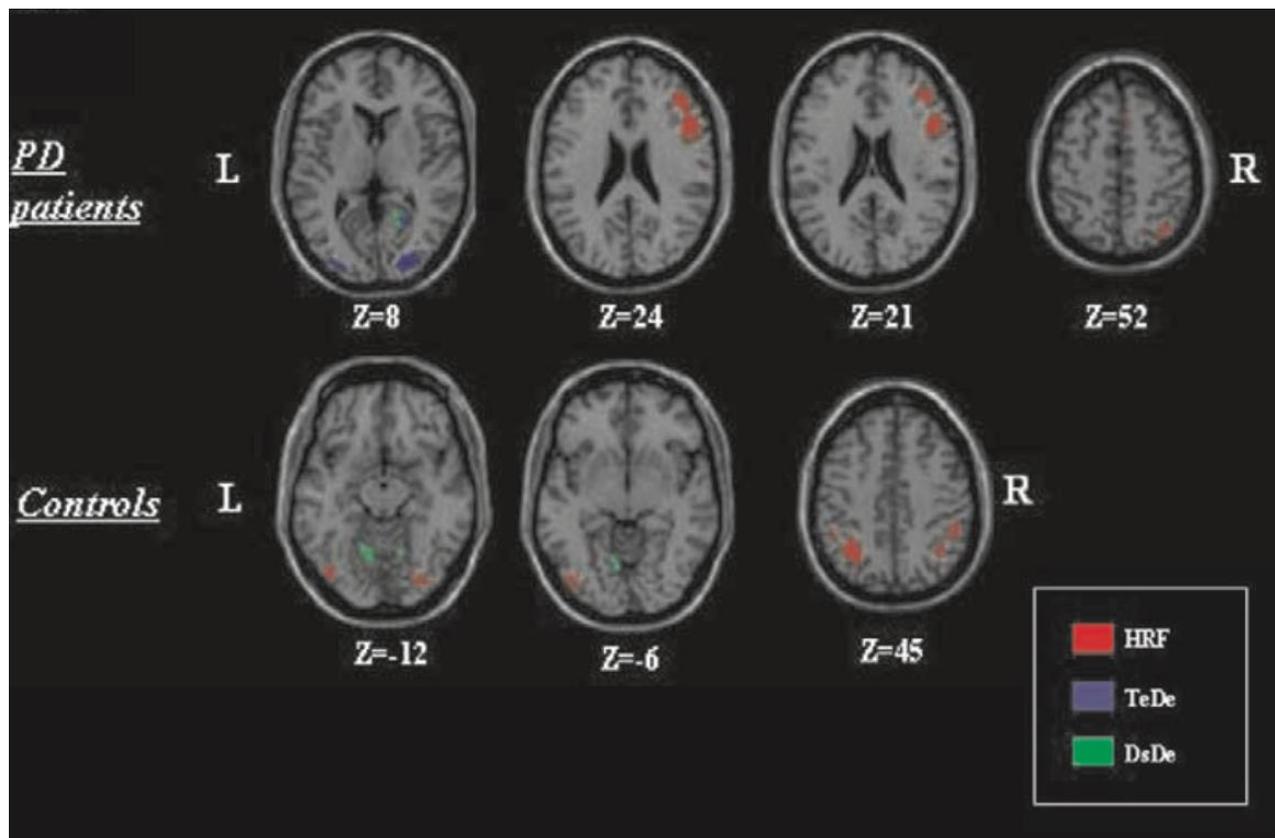


Figura 11. Effetto principale sull'attivazione cerebrale di stimoli NoGo in pazienti con MP (*in alto*) e in soggetti sani di controllo (*in basso*). L'effetto viene descritto sia dalla risposta emodinamica canonica (*aree in rosso*), sia dai suoi indici di dispersione temporale (*aree in blu*) e spaziale (*aree in verde*). I pazienti con MP mostrano un'estesa attivazione frontale (rosso) rispetto ai controlli. Inoltre, i pazienti mostrano una ridotta attivazione occipitale, che si presenta temporalmente più dispersa rispetto ai controlli (*blu*). L, *left* (sinistra); R, *right* (destra); Z, coordinata stereotassica associata alla direzione retro-caudale. (Baglio et al., 2009, p.120)

Gli Autori concludevano che i pazienti PD all'esordio mostrano già delle alterazioni funzionali non solo a carico del circuito fronto-striatale, ma anche a livello della corteccia temporo-occipitale. In particolare, l'aumento di attivazione del circuito fronto-striatale veniva interpretato in termini di un meccanismo compensatorio che spiegherebbe il mantenimento della prestazione cognitiva; viceversa,

le alterazioni a carico della corteccia temporo-occipitale venivano interpretate come segni preclinici riferibili a deficit visuo-percettivi e allucinazioni visive (Baglio et al., 2009).

2.2 Il *Mild Cognitive Impairment* (MCI) o compromissione cognitiva lieve

Per *Mild Cognitive Impairment* (MCI) o compromissione cognitiva lieve, ci si riferisce ad una compromissione delle funzioni cognitive, superiore al normale declino cognitivo legato all'età, ma non significativa da compromettere la vita quotidiana del paziente (Petersen et al., 2014). Il primo a tentare di definire il MCI fu lo psichiatra svizzero Eugen Bleuler (1857-1939) nel 1924, con il termine di '*Normal Senility*'; successivamente, fu definito '*Normal Senescent Decline*' da Herbert Dorken, scrittore americano (1926-2012) nel 1951. Questi termini però, si riferiscono ad un deterioramento demenziale come normale conseguenza dell'invecchiamento. Il primo Autore che tentò di porre una distinzione tra l'invecchiamento normale e quello patologico fu V.A. Kral, neuropsichiatra americano, con la definizione di '*Benign Senescent Forgetfulness*' nel 1962. Kral studiò a lungo le capacità cognitive della popolazione anziana americana e ne individuò un sottogruppo con caratteristiche assimilabili al concetto di MCI, ossia soggetti con: un'autonomia personale preservata; normale livello di intelligenza; deficit ai test mnesici; deficit percettivi ed organizzativi; nessun segno franco di sindrome amnestica. Negli anni '80 del '900, si stava delineando l'idea di uno stato cognitivo intermedio tra la demenza e lo stato di normalità cognitiva. (Petersen et al., 2014). Nel 1982, Gurland propose una classificazione di demenza basata su due strumenti di valutazione la '*Comprehensive Assessment and Referral Evaluation*' e la '*Geriatric Mental State Examination*'. Attraverso questi due strumenti era possibile graduare la severità della demenza. Nello spettro di gravità demenziale, da lui descritto, era presente uno stadio intermedio che denominò *Limited Dementia*. Con questo termine Gurland intendeva un quadro cognitivo di impairment mnesico soggettivamente riportato; necessità di ausili mnesici esterni; vuoti di memoria presenti meno di una volta al mese e la presenza

di pochi errori nei test cognitivi. Nello stesso anno, veniva pubblicata la prima versione della ‘*Clinical Demenza Rating Scale*’ (CDR) di Hughes. In particolare, con un punteggio di 0,5 veniva diagnosticata la ‘*Questionable Dementia*’, caratterizzata da: un *impairment* mnesico di media entità; pieno orientamento; dubbio deficit nelle funzionalità quotidiane e un’autosufficienza nella cura di sé (Petersen et al., 2014). Nel 1982 Reisberg e Flicker costruirono la ‘*Global Deterioration Scale*’ (GDS) con l’obiettivo di valutare la Demenza Degenerativa Primaria sulla base di tre fasi cliniche: la prima riguarda i deficit mnesici soggettivamente ed oggettivamente riportati; la seconda, i deficit del soggetto diventano evidenti anche ad un osservatore esterno; infine, nell’ultima fase il paziente non è più autosufficiente. Gli Autori furono i primi ad utilizzare la definizione ‘*Mild Cognitive Impairment*’ (MCI). Per porre diagnosi di MCI era necessario osservare almeno due dei seguenti sintomi: disorientamento spaziale; difficoltà lavorative; anomalie; difficoltà nell’apprendimento di nuovi nomi; perdita di oggetti con valore, infine, oggettive difficoltà di concentrazione (Petersen et al., 2014). Il concetto di MCI nasce nel contesto della Malattia di Alzheimer (AD). Uno studio longitudinale, della durata di 5 anni, condotto da Petersen e colleghi nel 1997, ha delineato il fenotipo clinico MCI-AD. È stato studiato un campione di pazienti AD valutati tramite uno *screening* che si basava su quattro item: lamentarsi di problemi di memoria; normali attività quotidiane; funzionamento cognitivo nella norma ed assenza di demenza. Dai risultati emerse che il 10-15% dei soggetti, che inizialmente manifestavano difficoltà cognitive, evolveva in 5 anni in AD. Il dato più innovativo dello studio fu che, circa 2 anni prima della diagnosi, i pazienti manifestavano delle difficoltà cognitive non ascrivibili all’invecchiamento normale, ma nemmeno così importanti da impattare sulla quotidianità degli stessi. Questa condizione intermedia tra l’invecchiamento fisiologico e la demenza di Alzheimer venne definita MCI-AD. (Petersen et al., 2004).

2.2.1 I sottotipi. Con l’avanzare della ricerca, sono stati individuati diversi sottotipi clinici di MCI. Una prima divisione viene fatta in base alla compromissione mnesica: aMCI e naMCI. Il primo si riferisce ad un isolato deficit mnesico episodico, mentre il secondo interessa uno o più domini

cognitivi rimanenti (visuospaziale, esecutivo e linguistico), con o senza compromissione mnemonica. Una seconda divisione viene fatta in base alla quantità di domini cognitivi colpiti: la compromissione può essere limitata unicamente ad un dominio cognitivo (MCI singolo dominio) o a domini cognitivi multipli (MCI multiplo dominio). In generale, possiamo distinguere i fenotipi clinici del MCI in: aMCI singolo dominio; naMCI singolo dominio; aMCI multiplo dominio; naMCI multiplo dominio (Petersen et al., 2004) (Figura 12).

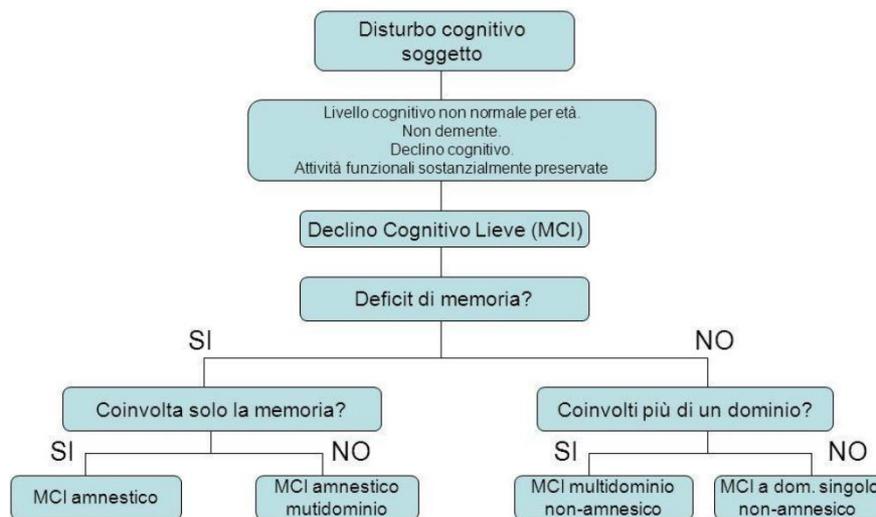


Figura 12. Descrizione dei sottotipi dell'MCI (Petersen et al., 2004, p.38)

Il concetto di MCI, nato nel contesto dell'AD, è stato successivamente esteso anche ad altre patologie. In particolare, da studi successivi è emerso che il aMCI a singolo o multiplo dominio possa progredire, con maggiore probabilità, nell'AD, mentre il naMCI a singolo o multiplo dominio in condizioni di demenze fronto-temporali, PDD o demenze vascolari. Pertanto, il MCI rappresenta una sindrome clinica eterogenea che può essere ascritta a diverse eziologie (Petersen et al., 2009).

2.3 Il *Mild Cognitive Impairment* nella Malattia di Parkinson (MCI-PD)

L'interesse di alcuni ricercatori per i disturbi cognitivi nella MdP, sempre più ingravescenti con la progressione della stessa, ha indirizzato la ricerca verso un nuovo ambito: un MCI caratteristico della MdP. Una recente metanalisi svolta da Baiano e colleghi nel 2020, ha riportato che la prevalenza di MCI-PD in un campione di 7053 pazienti PD, è del 40%; inoltre, i pazienti PD-NC hanno l'80% di probabilità di incorrere nel MCI-PD rispetto ai soggetti sani di pari età. Con l'aumentare della durata di malattia, aumenta anche la possibilità di insorgenza. Uno studio longitudinale, svolto da Domellof e colleghi nel 2015, ha dimostrato che a tre anni dalla diagnosi di PD la prevalenza è del 27%; a cinque anni dall'esordio della MdP, il tasso di conversione da NC-PD a MCI-PD è del 50% (Baiano et al., 2020). Secondo lo studio condotto da Aarslan e colleghi nel 2010, volto a indagare la frequenza dei sottotipi MCI nella MdP, quello più comune risultava essere il naMCI a singolo dominio con una compromissione maggiore delle funzioni esecutive (11,3%), seguito dal aMCI a singolo dominio (8,9%) (tabella 2).

Studio	Soggetti	Risultati
Baiano et al., 2020	7053 pazienti PD	La prevalenza di MCI-PD, nel 2020, è pari al 40% dei pazienti PD. In particolare, pazienti NC-PD hanno una probabilità di incorrere nel MCI-PD pari all'80% rispetto ai soggetti sani di pari età.
Domellof et al., 2015	147 pazienti PD	A tre anni dalla diagnosi di MdP la prevalenza di MCI-PD è pari al 27%; a cinque anni aumenta al 50%.
Aarslan et al., 2010	1346 pazienti MCI-PD	L'11.3% il naMCI a singolo dominio con una maggiore compromissione delle funzioni esecutive; l'8.9% il aMCI a singolo dominio.

Tabella 2. Studi condotti sull'incidenza e la prevalenza del MCI

Se all'esordio della MdP le difficoltà cognitive, riscontrate nei pazienti, sono unicamente di *set-shifting* e *planning*; il quadro clinico esecutivo nei pazienti MCI-PD, a circa 3 anni dalla diagnosi, si

complica con la comparsa, nel 52%, di una sindrome disesecutiva conclamata. Per “sindrome disesecutiva” o “sindrome frontale” si intende un quadro clinico caratterizzato da disturbi cognitivi e/o disturbi comportamentali ed emotivi; essa comprende le alterazioni alle seguenti funzioni cognitive: *planning*; *set-shifting*; inibizione di comportamenti automatici non congrui al contesto; *problem solving* e *decision making* (Zhang et al., 2020). I test per la valutazione della sindrome disesecutiva si possono raggruppare in *clusters*. Un primo gruppo comprende quelli che valutano l’abilità di *set-shifting*. Uno dei test più usati per evidenziare tale difficoltà è il *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST). Questo test richiede al soggetto non solo di effettuare una categorizzazione coerente con gli stimoli, ma anche di modificare i criteri sulla guida di istruzioni date dall’esaminatore (Costa et al., 2009). Il coinvolgimento delle aree frontali è documentato da evidenze neuropsicologiche che dimostrano come i pazienti MCI-PD presentino errori di tipo perseverativo, difficoltà nel mantenimento del set delle risposte corrette e, a volte, risposte paradossali senza alcun nesso logico. Un altro test sensibile al deficit di *set-shifting* è il *Trail Making Test* (TMT), esso valuta la capacità di pianificazione in un compito visuo-motorio. Il deficit viene evidenziato da errori nell’alternanza delle due sequenze (numerica e alfabetica) e da un drastico rallentamento nell’esecuzione. Nel secondo gruppo sono incluse prove che valutano la capacità di *planning*. Un test utilizzato per valutare questa abilità è la *Torre di Londra*. In questo test al paziente è richiesto di individuare le regole che gli consentono di risolvere il problema con il minor numero di mosse possibili, tenendo conto delle conseguenze di più azioni prima della loro stessa esecuzione. Nella soluzione del problema appare coinvolta anche la capacità di *set-shifting*, al fine di cambiare strategia, se quella utilizzata in precedenza si rivela inefficace. I pazienti MCI-PD in genere violano le regole e non riescono a pianificare le azioni in maniera funzionale, impiegando molto più tempo e mosse dei controlli. Un’altra caratteristica di questi pazienti è l’elevata sensibilità all’interferenza, che si esprime come una ridotta capacità ad inibire i comportamenti più semplici ed automatici nonostante le istruzioni dell’esaminatore. Una prova che valuta una situazione di interferenza è lo *Stroop Test* in cui il paziente deve inibire la lettura automatica delle parole. In questo test i pazienti MCI-PD

ottengono generalmente prestazioni al di sotto del *range* di normalità. Le funzioni esecutive appena citate, in aggiunta all'abilità di *problem solving e decision making*, vengono valutate con un test più generale, la *Frontal Assessment Battery* (FAB). La FAB propone sei *subtest* che valutano tutte le funzioni esecutive. È interessante notare che alcune delle prove che compongono la FAB sembrano essere sensibili al danno di porzioni diverse dei lobi frontali; in particolare, basse prestazioni ai test di *set-shifting e planning* sono associate ad un danno delle aree dorso-laterali, minori abilità di *problem solving e decision making* si osservano in pazienti con lesioni delle aree mesiali, mentre un ridotto controllo inibitorio è in relazione ad una sofferenza sia di quelle orbitali che mesiali (Costa et al., 2009). Come detto in precedenza, la sindrome disesecutiva è composta anche da disturbi comportamentali. In alcuni pazienti MCI-PD, infatti, i risultati ai test cognitivi possono essere nella norma nonostante un'evidente difficoltà, da parte del paziente, ad affrontare problemi quotidiani. Nasce da questa osservazione la *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS), per la valutazione dei disturbi comportamentali in pazienti MCI-PD. La peculiarità di questo strumento è che ogni singolo *subtest* cerca di riprodurre situazioni e problematiche che si incontrano nella quotidianità, lasciando il paziente libero di decidere come organizzare il compito (Costa et al. 2009).

Uno studio di Muslimovic e colleghi nel 2005, svolto su una casistica molto ampia ed omogenea di pazienti MCI-PD (n=115), dimostra che il 50% dei pazienti esaminati presentavano principalmente deficit di natura esecutiva. In aggiunta a questi ultimi, i pazienti presentavano in maniera varia ed eterogenea deficit anche ad altri ambiti cognitivi esaminati quali attenzione e memoria. Questo dato permette di sottolineare, da un lato, la criticità del coinvolgimento dei "sistemi esecutivi" e, dall'altro, la possibile interdipendenza tra i disturbi disesecutivi e i deficit di altri domini cognitivi nei pazienti MCI-PD (Zhang et al., 2020). Tra questi ultimi annoveriamo i disturbi attentivi, in circa il 40% dei pazienti MCI-PD, riconducibili ad un problema di natura esecutiva. Il sistema attentivo è controllato dal "Sistema Attentivo Supervisore" (SAS) detto anche "esecutivo centrale". Quest'ultimo è un sistema esecutivo che esercita un controllo strategico sui processi cognitivi,

dislocando selettivamente l'attenzione su uno stimolo preciso. Nei pazienti MCI-PD si osservano delle alterazioni al SAS, ciò provoca un'elevata distraibilità e deficit di concentrazione (Costa et al., 2009). I test neuropsicologici che indagano i disturbi attentivi sono i seguenti: La *Batteria di Test per l'esame dell'Attenzione* (TEA) è una batteria computerizzata che valuta la capacità del paziente di prestare attenzione agli elementi che compaiono sullo schermo. Il *test di Cancellazione di cifre* è un test carta matita che valuta l'attenzione selettiva nella modalità visiva. Il *Test dell'attenzione nella vita quotidiana* (TAQ) è costituito da otto *subtest* che hanno lo scopo di valutare le diverse capacità attentive nella vita quotidiana (Costa et al., 2009). L'esecutivo centrale è un componente della WM, essa permette sia il mantenimento in memoria di informazioni per un breve periodo di tempo, che la loro manipolazione. Infatti, in circa il 48% dei pazienti MCI-PD si riscontrano delle alterazioni mnesiche, proprio in questo magazzino a breve termine (Kawashima et al., 2021). La WM è stata localizzata nella corteccia frontale, in particolare nella parte mediale ventro-laterale la sua componente verbale, mentre nella parte mediale dorso-laterale quella visuo-spaziale. Il disturbo di WM nei pazienti MCI-PD è riconducibile a difficoltà strategiche con una conseguente difficoltà ad organizzare il materiale in maniera attiva, attività mediate prevalentemente dalle strutture frontali. Nello specifico, nei pazienti MCI-PD risulta maggiormente compromessa la componente visuo-spaziale della WM, rispetto a quella verbale. Ciò perché la corteccia prefrontale mediale ventro-laterale rappresenterebbe il primo livello di interazione tra il lobo frontale e le aree mnesiche posteriori, che in questa fase di malattia non sono compromesse (Kawashima et al., 2021). I test neuropsicologici che indagano la compromissione alla WM verbale sono il *Test di Span di cifre sia Backward che Forward*; nel primo il soggetto deve ripetere la sequenza di cifre nello stesso ordine di presentazione immediatamente dopo l'esaminatore, mentre nel secondo le cifre verranno ripetute nell'ordine inverso a quello dell'esaminatore. Per valutare invece, la WM visuospatiale viene utilizzato il *test di Corsi* in cui il soggetto deve riprodurre la sequenza di azioni svolte dall'esaminatore nello stesso ordine e poi nell'ordine inverso (Costa et al., 2009).

2.3.1. *La diagnosi.* Nel 2012 sono stati redatti i criteri diagnostici per la definizione del MCI-PD (Litvan et al., 2012):

1. Il paziente deve aver avuto una diagnosi di MdP in base ai criteri diagnostici della UK Brain Bank;
2. Un graduale declino cognitivo dev'essere riportato dal paziente, da un informatore oppure rilevato dal clinico;
3. Dev'essere eseguita una valutazione comprensiva di almeno due test neuropsicologici per ognuno dei cinque domini cognitivi (funzioni esecutive, attenzione, memoria, funzioni visuospatiali e linguistiche). La performance del paziente deve risultare ridotta in almeno due test, che possono essere relativi allo stesso dominio cognitivo oppure a domini cognitivi multipli.

Per quanto riguarda, invece, i criteri di esclusione, vengono citati:

- Qualsiasi tipo di parkinsonismo;
- La presenza di altre possibili spiegazioni per il decadimento cognitivo;
- La presenza di PDD;
- La presenza di altre comorbidità associate alla MdP che, secondo l'opinione del clinico, potrebbero aver influenzato la performance cognitiva del soggetto.

Recentemente, nel manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali nella quinta edizione (DSM 5) sono stati inseriti i criteri diagnostici per porre diagnosi di "Disturbo Neurocognitivo Mild (Mild NCD)" e, separatamente, i criteri per il "Mild NCD dovuto a Malattia di Parkinson". Per quanto riguarda la prima categoria diagnostica i criteri sono i seguenti: allarme clinico percepito dal soggetto, da un clinico o da terzi; la presenza di un deficit cognitivo in uno o più domini cognitivi secondo le norme statistiche corrette per età e scolarità; la conservazione delle autonomie; l'esclusione della demenza. La diagnosi di "Mild NCD dovuto a Malattia di Parkinson" viene posta se sono soddisfatti

i criteri per Mild NCD in aggiunta alla diagnosi di MdP. Inoltre, l'esordio dev'essere insidioso e la progressione lenta. Devono essere escluse patologie mediche o psichiatriche a cui poter attribuire il disturbo. La diagnosi viene distinta in probabile o possibile. Nella prima non sono presenti evidenze di altre eziologie possibili, come segni di neurodegenerazione o disturbi vascolari e i sintomi motori della MdP precedono chiaramente l'inizio dei disturbi cognitivi. Nella seconda, invece, una sola delle due condizioni è soddisfatta (DSM-5, 2013).

2.4 La demenza associata alla Malattia di Parkinson (PDD)

La demenza colpisce il 50% dei pazienti PD entro dieci anni dalla diagnosi di MdP. In letteratura è emerso che pazienti MCI-PD hanno il 60% di probabilità di sviluppare demenza rispetto ai pazienti NC-PD. L'incidenza del PDD è di circa 100 nuovi casi ogni 1000 pazienti PD ogni anno. Il rischio di sviluppare demenza nei pazienti affetti dalla MdP è di sei volte superiore rispetto a quello dei soggetti sani di pari età (Fang et al., 2020). Ad oggi, non è ancora chiaro se esista un profilo cognitivo tipico dei pazienti PDD, né in che modo si differenzi dalle altre forme di demenza. Un contributo significativo al tentativo di individuare questo fenotipo clinico è fornito dagli studi che hanno esaminato le differenze e le somiglianze tra le caratteristiche cognitive della PDD e quelle di altre sindromi neurodegenerative corticali associate a demenza, quali, la AD e la malattia a corpi di Lewy (LBD). Tramite una *cluster analysis* sono stati estratti quattro profili cognitivi: i primi due individuano una demenza sottocorticale di grado lieve-moderato e sono caratterizzati da una maggiore compromissione delle funzioni esecutive e visuospatiali rispetto a quelle mnesiche; il terzo profilo è assimilabile ad un quadro di demenza corticale di grado moderato con una maggiore compromissione della memoria dichiarativa; il quarto profilo individuato definisce una demenza con deterioramento cognitivo diffuso di grado severo in cui non è possibile differenziare i profili di compromissione corticale o sottocorticale. Dai risultati emerge che oltre il 50% dei pazienti PDD

ricadono nei primi due profili di demenza sottocorticale a fronte di circa il 70% dei pazienti con AD classificati nella demenza corticale. Una percentuale ridotta di pazienti PDD, 30%, rientra nel profilo cognitivo di una demenza corticale e anche una percentuale simile di pazienti AD mostra un fenotipo neuropsicologico attribuibile alla demenza sottocorticale. Infine, oltre il 50% dei pazienti con LBD ricade in uno dei due profili di demenza sottocorticale a cui appartengono anche i soggetti PDD. Queste considerazioni evidenziano delle aree di sovrapposizione tra le tre forme di demenza (Figura 13) (Javin et al., 2006b).

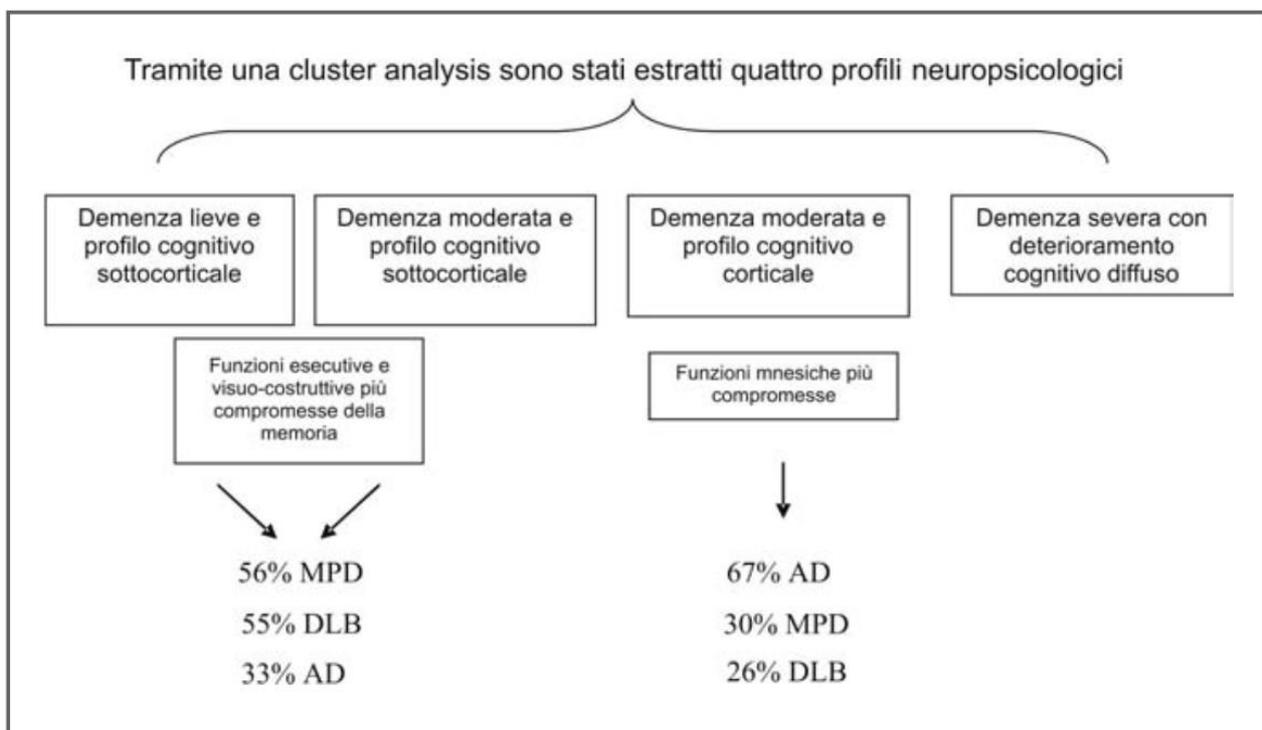


Figura 13. Rappresentazione schematica dei risultati dello studio di Javin et al., 2006b. La figura mostra la percentuale dei pazienti PDD, AD e DLB che ricade in ciascuno dei profili cognitivi (Javin et al., 2006b, p.179)

È dunque piuttosto difficile definire chiaramente il quadro neuropsicologico dei pazienti PDD. Nel complesso si può affermare che è caratterizzato da una maggiore compromissione dei deficit cognitivi descritti precedentemente nei pazienti MCI-PD, accanto a disturbi visuo-spaziali e di memoria a lungo termine (LTM). Relativamente più rari sono i disturbi delle abilità strumentali quali l'afasia, l'agnosia e l'aprassia ideomotoria, mentre appaiono frequenti alcuni disturbi comportamentali quali

deliri e allucinazioni visive. Se nei pazienti MCI-PD i disturbi cognitivi sono causati unicamente da una deplezione dopaminergica dei circuiti fronto-striatali, nei pazienti PDD il fenotipo cognitivo acquisisce maggiore severità a causa dell'implicazione di altre aree cerebrali, nel processo neurodegenerativo, coinvolte in altri sistemi neurotrasmettitoriali. Nel 50% dei pazienti PDD sono presenti disturbi visuospatiali, causati sia da un'atrofia delle cortecce prefrontali, parietali ed occipito-temporali che da alterazioni colinergiche e dopaminergiche. Ciò è supportato da studi tramite tomografia con tensore di diffusione (DTI) che dimostrano significative alterazioni microstrutturali, nei pazienti PDD, della materia bianca nei fasci cingolati posteriori bilaterali. Questi ultimi consentono il passaggio delle proiezioni colinergiche dal nucleo del Meynert alle cortecce visive. Le compromissioni visuospatiali osservabili nei pazienti PDD sono le seguenti: un'aprassia costruttiva, ossia l'incapacità dei soggetti di disegnare, costruire o copiare un oggetto in assenza di una compromissione fisica e pur comprendendo il compito da svolgere (figura 14); l'incapacità di orientamento nello spazio personale ed extrapersonale, di manipolazione spaziale, di riconoscimento e localizzazione visiva degli oggetti (Zhang et al., 2020).

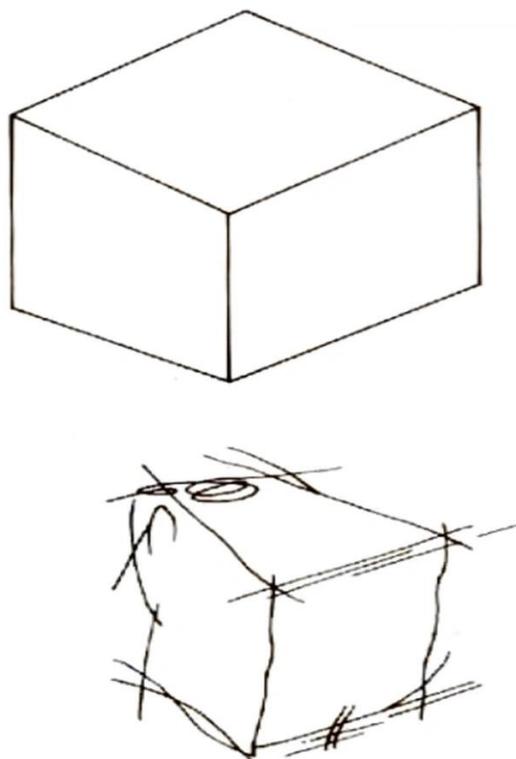


Figura 14. La figura rappresenta il deficit di aprassia costruttiva riscontrato nei pazienti PDD (Emre et al., 2003, p.31)

Sebbene una compromissione mnemonica a breve termine fosse già presente nei pazienti MCI-PD, in circa il 30% dei pazienti PDD sono osservabili lievi difficoltà anche in quella a lungo termine. In particolare, le difficoltà alla LTM riguardano perlopiù la rievocazione libera con un miglioramento della performance se il paziente può usufruire di *cues* esterni, come nei compiti di *cued recall* e di riconoscimento. Ciò avviene in quanto nei pazienti PDD non si verifica una perdita delle tracce mnestiche immagazzinate, ma una difficoltà ad elaborare e mettere in atto spontaneamente le strategie adeguate per accedere a tali ricordi. Anche l'apprendimento di nuovo materiale appare compromesso, in parte a causa di una carenza di attenzione, ed in parte per la mancanza di un'efficiente strategia di immagazzinamento del materiale (Zhang et al., 2020). Il deficit di richiamo è causato sia dalla deplezione dopaminergica fronto-striatale, che dalla compromissione delle aree colinergiche corticali e sottocorticali del lobo temporale mesiale includente l'ippocampo, la corteccia entorinale e l'amigdala. Questa compromissione colinergica, riscontrata anche per i deficit visuospatiali, è causata dalla degenerazione, tramite l'aggregazione di α -SN, del nucleo del Meynert; ciò non permette il passaggio dell'acetilcolina alle aree corticali e sottocorticali temporali (Zhang et al., 2020). Nei pazienti PDD sono molto spesso deficitarie due tipologie di LTM: quella procedurale ed episodica. Le difficoltà di memoria procedurale si osservano nella loro quotidianità, in quanto non sanno né come eseguire le più semplici azioni né come utilizzare gli oggetti che li circondano. Le difficoltà di memoria episodica, invece, si riferiscono all'incapacità di ricordare fatti ed eventi autobiografici passati.

2.4.1. La diagnosi. La nosologia del PDD è controversa: non è chiaro se si tratti di uno stadio avanzato della MDP o se rappresenti un'entità clinica distinta. Infatti, Il destino evolutivo dell'MCI non è univoco: sebbene sia dimostrato che pazienti con MCI-PD abbiano una maggiore probabilità di sviluppare demenza rispetto ai pazienti NC-PD, il MCI non è inquadrabile come una fase "pre-dementigena" obbligatoria. Sulla base di questa considerazione, Kehagia e colleghi nel 2012 hanno

proposto l'ipotesi della doppia sindrome. Vengono distinte due sindromi: pazienti affetti da MdP con una compromissione cognitiva lieve (MCI-PD) causata da un deficit dopaminergico fronto-striatale e un fenotipo motorio di tremore dominante. Pazienti affetti da MdP con demenza (PDD) causata da una compromissione nel dominio visuospatiale e fluidità semantica, indicativi di un deficit colinergico temporale e parietale, a cui si associa un fenotipo motorio prevalentemente acinetico con un pronunciato disturbo dell'andatura. Sebbene l'ipotesi proponga due sindromi, vi è comunque un certo grado di sovrapposizione tra le due: la demenza associata alla MdP non può esistere senza una compromissione dopaminergica e le difficoltà ad altri domini cognitivi dimostrano la presenza di altri deficit, tra cui quelli colinergici (Kehagia et al., 2012). Fino al 2007 la diagnosi di PDD era affidata ai criteri DSM-IV che la inseriva nel gruppo "demenze dovute ad altre condizioni mediche generali" (DSM-IV, 2013), in cui era sufficiente una diagnosi di demenza associata alla MdP. Questo criterio diagnostico risultava essere troppo vago ed impreciso, perciò nel 2007 Emre e colleghi hanno creato dei criteri per la diagnosi di PDD divisi in quattro sezioni (tabella 3):

<p>I. Core features</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnosis of Parkinson's disease according to Queen Square Brain Bank criteria 2. A dementia syndrome with insidious onset and slow progression, developing within the context of established Parkinson's disease and diagnosed by history, clinical, and mental examination, defined as: <ul style="list-style-type: none"> • Impairment in more than one cognitive domain • Representing a decline from premorbid level • Deficits severe enough to impair daily life (social, occupational, or personal care), independent of the impairment ascribable to motor or autonomic symptoms
<p>II. Associated clinical features</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cognitive features: <ul style="list-style-type: none"> • Attention: Impaired. Impairment in spontaneous and focused attention, poor performance in attentional tasks; performance may fluctuate during the day and from day to day • Executive functions: Impaired. Impairment in tasks requiring initiation, planning, concept formation, rule finding, set shifting or set maintenance; impaired mental speed (bradyphrenia) • Visuo-spatial functions: Impaired. Impairment in tasks requiring visual-spatial orientation, perception, or construction • Memory: Impaired. Impairment in free recall of recent events or in tasks requiring learning new material, memory usually improves with cueing, recognition is usually better than free recall • Language: Core functions largely preserved. Word finding difficulties and impaired comprehension of complex sentences may be present 2. Behavioral features: <ul style="list-style-type: none"> • Apathy: decreased spontaneity; loss of motivation, interest, and effortful behavior • Changes in personality and mood including depressive features and anxiety • Hallucinations: mostly visual, usually complex, formed visions of people, animals or objects • Delusions: usually paranoid, such as infidelity, or phantom boarder (unwelcome guests living in the home) delusions • Excessive daytime sleepiness
<p>III. Features which do not exclude PD-D, but make the diagnosis uncertain</p> <ul style="list-style-type: none"> • Co-existence of any other abnormality which may by itself cause cognitive impairment, but judged not to be the cause of dementia, e.g. presence of relevant vascular disease in imaging • Time interval between the development of motor and cognitive symptoms not known
<p>IV. Features suggesting other conditions or diseases as cause of mental impairment, which, when present make it impossible to reliably diagnose PD-D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cognitive and behavioral symptoms appearing solely in the context of other conditions such as: <ol style="list-style-type: none"> a. Systemic diseases or abnormalities b. Drug intoxication • Major Depression according to DSM IV • Features compatible with "Probable Vascular dementia" criteria according to NINDS-AIREN (dementia in the context of cerebrovascular disease as indicated by focal signs in neurological exam such as hemiparesis, sensory deficits, and evidence of relevant cerebrovascular disease by brain imaging AND a relationship between the two as indicated by the presence of one or more of the following: onset of dementia within 3 months after a recognized stroke, abrupt deterioration in cognitive functions, and fluctuating, stepwise progression of cognitive deficits)

Tabella 3. I criteri clinici diagnostici per la MdP associata alla demenza (Emre et al., 2007, p.58).

I risultati delle valutazioni operate in ognuna delle quattro classi di caratteristiche dovranno essere combinati fra loro. Questo consentirà di formulare la diagnosi di “PDD probabile” o “PDD possibile” (tabella 4).

<p>Probable PD-D</p> <p>A. Core features: Both must be present</p> <p>B. Associated clinical features:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typical profile of cognitive deficits including impairment in at least two of the four core cognitive domains (impaired attention which may fluctuate, impaired executive functions, impairment in visuo-spatial functions, and impaired free recall memory which usually improves with cueing) • The presence of at least one behavioral symptom (apathy, depressed or anxious mood, hallucinations, delusions, excessive daytime sleepiness) supports the diagnosis of Probable PD-D, lack of behavioral symptoms, however, does not exclude the diagnosis <p>C. None of the group III features present</p> <p>D. None of the group IV features present</p>
<p>Possible PD-D</p> <p>A. Core features: Both must be present</p> <p>B. Associated clinical features:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atypical profile of cognitive impairment in one or more domains, such as prominent or receptive-type (fluent) aphasia, or pure storage-failure type amnesia (memory does not improve with cueing or in recognition tasks) with preserved attention • Behavioral symptoms may or may not be present <p>OR</p> <p>C. One or more of the group III features present</p> <p>D. None of the group IV features present</p>

Tabella 4. I criteri clinici diagnostici per una PDD probabile e possibile (Emre et al., 2007, p.59).

2.4.2. *I fattori di rischio.* Identificare precocemente i pazienti con MdP a maggior rischio di sviluppare demenza è un’esigenza clinica. Questo consentirebbe, infatti, di formulare un giudizio prognostico più accurato e selezionare i pazienti da includere in futuri *trial* clinici. Sono stati condotti numerosi studi finalizzati a ricercare fattori predittivi per lo sviluppo di demenza nei pazienti con MdP. Ad oggi esistono evidenze per vari fattori di tipo biumorale, di *neuroimaging*, clinici e genetici (Moore et al., 2014). I fattori predittivi biumorali riguardano l’analisi del liquor celebrale, in particolare è stato visto che bassi livelli di β -amiloide nel liquido cefalorachidiano nei pazienti MCI-PD, si associano ad un maggior rischio di sviluppare demenza. Rispetto ai fattori predittivi di *neuroimaging*, da studi con Risonanza Magnetica (RM) è emerso che la presenza di un assottigliamento della corteccia frontale e del giro cingolato anteriore, in pazienti MCI-PD,

potrebbero essere associati ad un maggior rischio di sviluppare demenza (Compta et al., 2013). I fattori predittivi clinici, invece, includono l'età, il fenotipo motorio, le caratteristiche cognitive e i disturbi disautonomici. L'età avanzata del paziente e l'età avanzata al momento della diagnosi di MdP si sono dimostrati essere importanti fattori predittivi per lo sviluppo di demenza. L'ipotesi ad oggi prevalente è che il deterioramento cognitivo nei pazienti con MdP riguardi più substrati neuropatologici. Un lungo periodo di vita potrebbe favorire l'accumularsi di questi ultimi, consentendo di sfociare nel declino cognitivo. Il fenotipo motorio influenza il rischio di sviluppare demenza. In uno studio prospettico svolto da Moore e colleghi nel 2014, su pazienti con diagnosi di MdP, è emerso che nessuno dei pazienti con fenotipo tremorigeno ha sviluppato demenza; viceversa, i pazienti con prevalenti disturbi assiali hanno mostrato un tasso di sviluppo di PDD notevolmente più alto. La relazione neurobiologica che intercorre fra fenotipo motorio e sviluppo di demenza non è nota. Alcuni autori ipotizzano un ruolo, in entrambi i processi, della disposizione corticale di β -amiloide; altri, viceversa, la escludono. I deficit di specifici domini cognitivi sembrano associarsi ad un maggior rischio di sviluppare demenza: la compromissione dei test che indagano le funzioni temporali e parietali è stata associata ad un maggior rischio di insorgenza nei pazienti MCI-PD. Viceversa, la compromissione dei test che indagano le funzioni frontali, non sembra predire lo sviluppo della stessa. I pazienti con RBD hanno una probabilità di sei volte superiore, rispetto a coloro che non hanno questo disturbo disautonomico, ad evolvere in demenza. In ultimo, pazienti parkinsoniani con una storia familiare demenziale hanno una probabilità cinque volte superiore di imbattersi nel PDD (Gonzalez-Latapi et al., 2021).

2.5 Il trattamento non farmacologico per i disturbi cognitivi nella MdP

In relazione all'elevata frequenza del declino cognitivo nella MdP, sin dalle fasi precoci della malattia, risulta molto importante la possibilità di trovare nuove opportunità terapeutiche e l'attenuazione di nuove strategie per rallentare la progressione del declino cognitivo di questi pazienti. Attualmente non sono disponibili terapie farmacologiche approvate ed efficaci sui pazienti MCI-PD.

Sono presenti, ad oggi, delle evidenze a supporto dell'utilizzo di terapie adiuvanti, in aggiunta alla levodopa, nei pazienti PDD, con effetti positivi sia sui sintomi cognitivi che sui segni motori; tuttavia, le evidenze a supporto dell'uso di questi farmaci nei pazienti MCI-PD non sono altrettanto positive. Per quanto riguarda, invece, gli interventi non farmacologici, i programmi riabilitativi cognitivi sembrerebbero utili nel MCI-PD. Lo scopo della riabilitazione cognitiva è migliorare le prestazioni di uno o più domini cognitivi, quali l'attenzione, le funzioni visuospatiali, mnesiche ed esecutive, essenziali per assolvere ai compiti della vita quotidiana (Rolinski et al., 2012). La riabilitazione cognitiva si serve di due tipologie di tecniche: ricostruttive e compensatorie. Le prime hanno lo scopo di migliorare la funzione cognitiva per ripristinarne la funzionalità quanto più prossima ai livelli normali. Le seconde, invece, si basano sul presupposto che le funzioni danneggiate non possono essere ripristinate con il solo esercizio, ma forniscono strategie che organizzano l'informazione per migliorarne il richiamo. Gli approcci di riabilitazione e stimolazione cognitiva prevedono l'uso di strumenti quotidiani, esercizi carta-matita (Figura 15) oppure batterie computerizzate (Talassi et al., 2006)

PROPORZIONI VERBALI

Tra i termini proposti in ogni box, quali completano correttamente le seguenti proporzioni?

granello : X = goccia : Y

X = sale; Y = pepe

X = sabbia; Y = terra

X = poco; Y = molto

X = sabbia; Y = acqua

X = spiaggia; Y = cielo

metodico : sistematico = X : Y

X = chiuso; Y = serrato

X = preciso; Y = complessivo

X = pianura; Y = piatto

X = ulna; Y = radio

X = improvvisato; Y = moderato

birra : alcoolici = X : Y

X = liquidi; Y = acqua

X = vino; Y = superalcolici

X = aranciata; Y = analcolici

X = chinotto; Y = bottiglia

X = limonata; Y = spremute

Lione : Parigi = Anversa : X

X = Amsterdam

X = L'Aja

X = Bruxelles

X = Berlino

X = Belgio

agosto : X = Y : martedì

X = settembre; Y = lunedì

X = 8; Y = 2

X = mercoledì; Y = luglio

X = mese; Y = giorno della settimana

X = prima; Y = dopo

calciatore : pallone = X : Y

X = otorino; Y = pneumatico

X = trattore; Y = escavatore

X = erborista; Y = minerale

X = acrobata; Y = trapezio

X = squadra; Y = giocatore

RIORDINA LE LETTERE E FORMA LA PAROLA

Le lettere disordinate	La parola giusta è...
EASR	
RMAE	
CAUCNI	
IAGIO	
ITAV	
OAPADV	
DEIA	
FELOTELON	
VTAOOL	
GSUO	
COOGI	
GIFILO	

Le lettere disordinate	La parola giusta è...
ANPOTLR	
SVAO	
RTYGUO	
RETUCOMP	
TIMATAN	
IOVSSAO	
ALPTOEN	
CAGINSTINA	
MREOA	
ROMAR	
OROSTTI	
SCAPE	

Figura 15. Esempi di training carta-matita per pazienti pakinsoniani (Talassi et al., 2006, p.20)

Il training cognitivo computerizzato mostra numerosi vantaggi: utilizza programmi riabilitativi individualizzati. Permette la pianificazione degli esercizi adattandoli alle caratteristiche specifiche del paziente e anche ai miglioramenti ottenuti in una fase precedente aumentando il livello di

difficoltà. Addestra più intensamente le funzioni cognitive tramite l'uso di effetti visivi e acustici. Incrementa la confrontabilità e la replicabilità dei risultati. Motiva il paziente attraverso un feedback istantaneo; infine, permette di memorizzare le varie prove eseguite nel tempo dal paziente, ciò consente di possedere una scala quantitativa che valuta il livello di difficoltà raggiunto (Talassi et al., 2006). Un esempio di training computerizzato per le funzioni cognitive è quello proposto dal sistema RehaCom® (www.Schuhfried.it). Questo software ha una specifica interfaccia costituita da una speciale tastiera che è stata studiata per limitare al minimo le interferenze dovute alla disabilità motoria e di coordinazione. Questo strumento può essere installato su un normale PC e permette di stimolare specifiche funzioni cognitive quali l'attenzione, il ragionamento astratto, le abilità visuo-spaziali, i tempi di reazione e precisione, la risoluzione dei problemi, lo sviluppo di strategie, la memoria e le abilità di apprendimento. Il tutto a differenti livelli di complessità. Ogni performance cognitiva ed i relativi progressi possono essere registrati. È un sistema basato su cinque principi: una struttura modulare del *training*; un'ottima interazione terapeuta-paziente-computer; un'adattabilità delle difficoltà del *training* alle capacità e performance del paziente; un feedback efficace per la motivazione; infine, una misurazione dei dati acquisiti, efficace per valutare i deficit e le riserve cognitive sulle *performance*. L'efficacia del RehaCom® nella MdP è stata dimostrata solo negli ultimi anni. Attualmente, una delle principali difficoltà, nella valutazione dell'efficacia della riabilitazione cognitiva, rimane la mancanza di un accordo generale sulle caratteristiche del deficit cognitivo nella MP e sulla tipologia di *training* cognitivo da utilizzare. Uno dei primi studi condotti è stato quello di Sinforiani e colleghi, nel 2004, su 20 pazienti affetti da MdP all'esordio sottoposti ad un trattamento di *training* cognitivo computer-mediato, tramite l'uso del RehaCom®, della durata di un'ora per due sedute settimanali per sei settimane. Alla fine della riabilitazione, i pazienti hanno presentato un miglioramento nelle performance cognitive relative al dominio esecutivo e mnemonico. Un effetto positivo sulle funzioni cognitive nei pazienti affetti da MdP è stato dimostrato anche nei successivi studi. Lo studio di Sammer e colleghi nel 2010, ha valutato l'efficacia di un training cognitivo su un gruppo di pazienti PD (n=12), confrontato con altri pazienti parkinsoniani trattati

unicamente con terapia farmacologica (n=14). Dai risultati emerge un miglioramento, nel primo gruppo, sulle funzioni esecutive. Lo studio del gruppo di Paris e colleghi, nel 2014, ha confrontato un gruppo di pazienti MCI-PD (n=16) sottoposti a riabilitazione cognitiva combinata (software multimediale ed esercizi carta-matita) con un gruppo di soggetti sani di pari età (n=12). I gruppi erano sottoposti a tre sedute settimanali della durata di 45 minuti ciascuna per 4 settimane. La valutazione dopo il trattamento riabilitativo ha mostrato un effetto benefico nei test esploranti l'attenzione, la velocità di processazione delle informazioni, la memoria, le abilità visuo-spaziali e costruttive, la fluenza semantica e le funzioni esecutive. Nel complesso, gli studi finora eseguiti hanno dimostrato un effetto benefico sulle performance cognitive, tuttavia sono stati condotti su un campione troppo piccolo e dunque non rappresentativo della popolazione di pazienti parkinsoniani. Pertanto, in futuro sono necessari ulteriori studi rispetto all'uso della riabilitazione cognitiva sui pazienti PD (Hindle et al., 2013).

Capitolo 3

Indagine sperimentale

3.1 Base teorica

Sebbene il deficit di memoria non sia ritenuto la caratteristica centrale del declino cognitivo nei pazienti con MdP, le abilità di memoria risultano, nel confronto con soggetti sani, deficitarie. In particolare, le compromissioni mnesiche a lungo termine, come la rievocazione immediata e differita di nuove informazioni, possono raggiungere un livello di gravità, nei pazienti PDD, confrontabile con quello dei pazienti con la Malattia di Alzheimer (AD). L'analisi delle prestazioni ai test di memoria in pazienti PD, con verifica istopatologica, ha documentato che l'entità del disturbo diviene progressivamente più severo passando da pazienti MCI-PD, in cui si riscontrano unicamente aggregati di α -sinucleina, a pazienti PDD con l'aggiunta di lesioni tipiche della AD. La AD e la MdP sono, entrambe, "patologie da aggregazione proteica" o "proteinopatie", nelle quali una o più proteine aggregano in modo anomalo e si depositano in specifiche aree cerebrali ostacolando le funzioni. L'aggregato proteico alla base della MdP è l' α -sinucleina. L'AD, invece, è caratterizzata dalla progressiva formazione di aggregati di β -amiloide all'esterno dei neuroni e dagli ammassi neurofibrillari della proteina Tau all'interno degli stessi. Il preciso ruolo degli aggregati proteici non è, ad oggi, ancora chiaro; tuttavia, studi clinico-patologici svolti su queste patologie neurodegenerative, hanno mostrato dei substrati neuropatologici comuni: anche nei pazienti PDD è stata dimostrata la presenza dell'aggregazione di β -amiloide e Tau. In particolare, il carico corticale di β -amiloide, sembra essere il principale fattore associato all'esordio della demenza in pazienti con MdP (Meyer et al., 2020). Recentemente in letteratura emergono studi, condotti primariamente sui pazienti AD e poi, alla luce delle analogie neuropatologiche, anche sui pazienti PD, che analizzano la memoria dichiarativa verbale tramite la curva di posizione seriale (SPE). Il primo ad interessarsi allo studio della memoria fu Hermann Hebbinghaus nella seconda metà del XIX secolo. A lui si deve la creazione della SPE. Quest'ultima riflette l'ordine in cui le parole vengono richiamate nei compiti

di memoria con liste di parole. Vengono identificati tre effetti: *primacy*, i pazienti ricordano con più facilità le parole all'inizio della lista; *recency*, quelle finali; *middle*, quelli centrali. Questi effetti sono stati interpretati come l'espressione di due indipendenti magazzini mnestici: l'effetto *primacy* rappresenterebbe l'*output* del magazzino a lungo termine dichiarativo; l'effetto *recency* sarebbe correlato a processi di memoria a breve termine; infine, l'effetto *middle* sembrerebbe essere legato al funzionamento esecutivo (Costa et al., 2009). In letteratura emergono due diversi metodi per calcolare la SPE:

- 1) *Standard scoring approach*. La lista di parole viene divisa in tre regioni. I punteggi di *primacy*, *middle* e *recency* sono tutti espressi in percentuale del numero totale di parole richiamate: il numero totale di parole richiamate correttamente è sommato per ciascuna regione e ogni totale della stessa è diviso per il punteggio totale grezzo. Il punteggio standard esprime i punteggi SPE in funzione del numero totale di parole richiamate da un individuo. Il limite di questo metodo è che non valuta il numero di elementi richiamati in ogni regione. Il vantaggio è la maggior efficacia nel differenziare la demenza da altri disturbi cognitivi (Weitzner et al., 2020).
- 2) *The regional scoring method*. I punteggi vengono espressi in funzione del numero totale di parole che si trovano in ciascuna regione della lista. Il punteggio regionale è calcolato come la percentuale del totale degli elementi correttamente rievocati dall'individuo per ogni regione, divisa per il numero totale possibile di parole in quella regione. Il metodo di punteggio regionale è stato progettato per rilevare la quantità di ciascuna regione trattata. Il limite è che ignora il numero totale di parole richiamate. I vantaggi sono che riesce a discriminare più precisamente i soggetti con e senza MCI; è stata rilevata una maggiore sensibilità per l'effetto *primacy* ed è più efficace nella discriminazione dei soggetti con e senza disturbi cognitivi (Weitzner et al., 2020).

In linea generale, la maggior parte degli studi che indagano la prestazione dei soggetti alla SPE, in base all'obiettivo della ricerca, utilizzano il test delle 15 parole di Rey sia rispetto alla rievocazione immediata che differita. Nei soggetti sani è possibile osservare una curva a U per entrambe le rievocazioni: le prime parole (effetto *primacy*) e le ultime (effetto *recency*) sono ricordate meglio di quelle che occupano la posizione centrale. In letteratura numerosi studi, condotti su pazienti AD, sono concordi nell'affermare che ci sia, in entrambe le rievocazioni una marcata riduzione dell'effetto *primacy*, diversamente per gli effetti *recency e middle* (De Belder et al., 2017; Evrard et al., 2018; Weitzner et al., 2020) In particolare, confrontando pazienti MCI-AD e NC-AD emerge che già nella fase "predemetigena" veniva riscontrata una riduzione dell'effetto *primacy* (Ciccarelli et al., 2017). Per quanto riguarda l'analisi della SPE nei pazienti parkinsoniani sono stati condotti, ad oggi, pochi studi e i risultati sono contrastanti (tabella 5).

Studi	Soggetti	Divisione della lista delle 15 parole di Rey e metodo utilizzato	Risultati
Meyer et al., 2020	26 MCI-PD; 26 NC-PD; 26 MCI-AD; 26 NC-AD	Le prime 3: effetto <i>primacy</i> . Le successive 8: effetto <i>middle</i> . Le ultime 4: effetto <i>recency</i> . Hanno utilizzato il <i>regional scoring method</i> .	<ul style="list-style-type: none"> - I pazienti MCI-PD hanno ottenuto <i>performance</i> inferiori in tutte le prove di memoria rispetto ai pazienti NC-PD e prestazioni equiparabili a quelle dei pazienti MCI-AD; - I pazienti MCI-AD hanno ottenuto prestazioni inferiori alla WM rispetto ai NC-PD; - I pazienti MCI-AD e MCI-PD hanno ottenuto una riduzione dell'effetto <i>primacy</i> rispetto ai NC-AD e NC-PD; - Nessuna differenza tra gruppi per l'effetto <i>recency</i> e il riconoscimento.
Ciccarelli et al., 2017	23 PD; 28 HC	Le prime 3: effetto <i>primacy</i> . Le successive 8: effetto <i>middle</i> . Le ultime 4: effetto <i>recency</i> . Hanno utilizzato il <i>regional scoring method</i> .	I pazienti PD hanno ottenuto una riduzione significativa di tutti gli effetti. In particolare, <i>recency</i> per la rievocazione differita e <i>primacy</i> per quella immediata.
Della sala et al., 1987	29 PD; 29 HC	Le prime 3: effetto <i>primacy</i> . Le successive 8: effetto <i>middle</i> . Le ultime 4: effetto <i>recency</i> . Hanno utilizzato lo <i>standard scoring approach</i> .	I pazienti PD hanno <i>performance</i> inferiori rispetto ai controlli, ma le differenze non sono significative.
Taylor et al., 1986	40 PD; 40 HC	Le prime 3: effetto <i>primacy</i> . Le successive 8: effetto <i>middle</i> . Le ultime 4: effetto <i>recency</i> . Hanno utilizzato lo <i>standard scoring approach</i> .	I pazienti PD hanno <i>performance</i> inferiori rispetto ai controlli, ma le differenze non sono significative.

Tabella 5. Studi che hanno indagato le prestazioni dei pazienti parkinsoniani alla SPE tramite il Test delle 15 parole di Rey

Dai primi studi condotti su pazienti MCI-PD, confrontati con soggetti sani di pari età, non emergeva alcuna differenza significativa nella SPE tra i gruppi, né per la rievocazione immediata né per quella differita. Tuttavia, studi più recenti di confronto tra pazienti NC-PD e MCI-PD, hanno messo in luce una differenza: nei compiti di rievocazione immediata, i pazienti MCI-PD ottenevano una riduzione unicamente dell'effetto *primacy* rispetto all'altro gruppo; nei compiti, invece, di rievocazione differita si osservava una riduzione dell'effetto *recency* in entrambi i gruppi. Rispetto a quest'ultimo dato, riferito alla rievocazione differita, in letteratura si ritiene che essa sia espressione unicamente dei processi di memoria a lungo termine episodica, mentre quella immediata coniughi sia processi di memoria a breve che a lungo termine. Oltre ad evidenziare questa discrepanza tra i gruppi, sono stati anche analizzati i punteggi della SPE di pazienti MCI-PD secondo il loro fenotipo clinico: pazienti MCI-PD con il dominio esecutivo maggiormente compromesso ottenevano una riduzione dell'effetto *recency*; pazienti MCI-PD con il dominio mnestico maggiormente compromesso ottenevano una riduzione dell'effetto *primacy*. In nessuno studio riportato sono state osservate differenze tra i gruppi nel riconoscimento delle parole in quanto, come già detto in precedenza, i pazienti PD non manifestano difficoltà in questo compito, diversamente, invece, dai pazienti AD (Meyer et al., 2020). Nessuno studio, finora, ha confrontato pazienti NC-PD, MCI-PD e PDD nella valutazione delle abilità mnestiche, tramite l'analisi della SPE, nel *test delle 15 parole di Rey*.

3.2 Obiettivo di ricerca

All'interno della cornice teorica spiegata nel precedente paragrafo, è stata condotta una ricerca il cui obiettivo è il seguente: valutare eventuali differenze nella SPE in pazienti PD, con un diverso grado di coinvolgimento cognitivo, tramite il test delle 15 parole di Rey. Per quanto riguarda la rievocazione immediata della lista di parole, ciò che si aspetta da questa ricerca è che i pazienti NC-PD abbiano una prestazione alla SPE paragonabile a quella dei soggetti sani; dunque, riescano a rievocare indistintamente le prime e le ultime parole di una lista, rispetto a quelle centrali. I pazienti MCI-PD

abbiano una riduzione di tutti gli effetti rispetto ai pazienti NC-PD. Infine, che i pazienti PDD abbiano, a loro volta, una riduzione dell'intera performance alla SPE rispetto ai pazienti MCI-PD e più significativa per i pazienti NC-PD. In particolare, all'aumentare della gravità del declino cognitivo, ci aspettiamo una riduzione maggiormente significativa dell'effetto *primacy*. Rispetto, invece, alla rievocazione differita, ciò che ci si aspetta è una riduzione progressiva della performance passando dai pazienti NC-PD a PDD e un'inversione della curva in tutti e tre i gruppi: non osserveremo più una riduzione dell'effetto *primacy*, ma del *recency*. Infine, non ci aspettiamo differenze tra i gruppi nel compito di riconoscimento.

3.3 I partecipanti e il reclutamento

Sono stati reclutati 81 pazienti PD presso la Struttura Semplice di Neuropsicologia Clinica afferente alla Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano. I soggetti dello studio sono stati selezionati utilizzando l'archivio della Struttura Semplice di Neuropsicologia Clinica contenente le valutazioni neuropsicologiche di pazienti ricoverati e ambulatoriali sottoposti a valutazione neuropsicologica tra il 2018 e oggi. I criteri di inclusione per il reclutamento sono i seguenti:

- Diagnosi di MdP secondo gli attuali criteri diagnostici (Postuma et al., 2015);
- Aver effettuato una valutazione neuropsicologica completa secondo il protocollo neuropsicologico esteso previsto per i pazienti con MdP, spiegato nel successivo paragrafo;
- Aver concesso il consenso per il trattamento dei dati personali ai fini di ricerca.

I criteri di esclusione sono i seguenti:

- Portatori di mutazioni genetiche associate alla MdP;
- Essere stati sottoposti a interventi di stimolazione cerebrale profonda o di ablazione con ultrasuoni focalizzati guidati dalla risonanza magnetica;
- Comorbidità con altre patologie neurologiche;
- Presenza di encefalopatia vascolare di grado medio o grave.

È stata condotta una *power analysis* dalla quale è emersa una numerosità campionaria necessaria, al fine di ottenere un effetto statisticamente significativo, pari a 53 soggetti per gruppo.

3.4 Il disegno sperimentale

Questo è uno studio trasversale retrospettivo, in cui il campione complessivo è composto da 81 partecipanti, ed è stato suddiviso in base di punteggi equivalenti ottenuti ai test neuropsicologici, spiegati successivamente, in tre gruppi: un quadro sindromico classico senza una compromissione cognitiva significativa (NC-PD); un quadro clinico caratterizzato da deficit cognitivi focali senza una compromissione funzionale nella vita del paziente (MCI-PD); soggetti con MdP e demenza (PDD). Per "punteggio equivalente" si intende una metodologia di correzione dei test neuropsicologici che consente di stabilire la posizione del paziente in esame rispetto ai soggetti normali, al netto dell'influenza delle variabili legate al genere, all'età e alla scolarità. I punteggi equivalenti vengono classificati su una scala di cinque livelli: PE=0, il paziente è deficitario al test; PE=1, il paziente è ai limiti della norma; PE=2-3, il paziente è medio/inferiore alla norma; infine, PE=4, il paziente è medio/superiore alla norma (Bianchi et al., 2008). Nella nostra ricerca, pazienti che presentavano almeno due punteggi equivalenti deficitari ("0") nel medesimo dominio cognitivo o in domini cognitivi diversi, ma in assenza di limitazioni nelle attività strumentali della vita quotidiana, sono stati inseriti nel gruppo MCI-PD, mentre coloro che presentavano prestazioni cognitive deficitarie tali da limitare in maniera significativa la loro funzionalità nelle attività strumentali della vita quotidiana, sono stati inseriti nel gruppo PDD. I pazienti che non presentavano deficit cognitivi sono stati inseriti nel gruppo NC-PD.

3.5 La procedura

I pazienti sono stati distribuiti in tre gruppi, da 27 soggetti ciascuno, in base al grado di coinvolgimento cognitivo (NC-PD; MCI-PD; PDD). La classificazione dei pazienti è stata effettuata in base ai criteri attuali per la diagnosi clinica di MCI (Litvan et al., 2012) e demenza associata alla

MdP (Emre et al., 2003). Sono state, ricavate le seguenti informazioni, utilizzando quanto riportato in cartella clinica del paziente o durante il colloquio anamnestico neuropsicologico: genere, età, scolarità, età dell'esordio della malattia, durata di malattia, fenotipo motorio, UPDRS on-med (nella sua terza parte), dominanza manuale e lato d'esordio dei segni parkinsoniani. In particolare, i soggetti sono stati selezionati in modo che i gruppi fossero tra loro sovrapponibili per quanto riguarda il genere, la scolarità e l'età di esordio dei segni parkinsoniani. La SPE è stata calcolata per ogni paziente attraverso il *regional scoring method* sulla base del test delle 15 parole di Rey. La lista delle 15 parole è stata divisa in tre regioni al fine di calcolare gli effetti *primacy*, *middle* e *recency*: dalla prima alla terza parola la regione *primacy*, dalla quarta alla decima la regione *middle* e dall'undicesima alla quindicesima la regione *recency*. I diversi effetti sono stati espressi come rapporto tra il numero di parole correttamente rievocate e il numero totale di parole appartenenti alla specifica regione. Gli effetti sono stati calcolati relativamente alla prima rievocazione immediata, alla somma totale di tutte le rievocazioni immediate e alla rievocazione differita.

3.6 La valutazione neuropsicologica

Ogni paziente dello studio è stato valutato in base ad un protocollo neuropsicologico esteso adottato dalla Struttura Semplice di Neuropsicologia Clinica per l'esame neuropsicologico di pazienti affetti da MdP. Tutti i pazienti sono stati valutati nella condizione motoria migliore possibile dopo la somministrazione della terapia sostitutiva dopaminergica ("on-med"). Il protocollo neuropsicologico prevedeva la somministrazione dei test cognitivi di seguito riportati: il *MOntreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Santangelo et al., 2014); il test delle 15 parole di Rey (Carlesimo et al., 1995); lo span di cifre *forward* e *backward* (Monaco et al., 2013); il test di copia della figura di Rey-Osterrieth (Rey, 1941; Osterrieth, 1944); la rievocazione differita della figura di Rey-Osterrieth (Rey, 1941; Osterrieth, 1944); la *Frontal assessment battery* (FAB) (Dubois et al., 2000); la *Multiple Features Targets Cancellation* (MFTC) (Marra et al., 2011); il *Trial Making Test* (TMT) (Giovagnoli et al., 1996); infine il test di fluenza fonemica e semantica (Novelli et al., 1986). Ai fini di ricerca,

sono stati valutati unicamente i punteggi grezzi ai test neuropsicologici. Per ‘‘punteggio grezzo’’ ci si riferisce al punteggio ottenuto dal soggetto in esame senza alcun tipo di correzione.

Il MOntréal Cognitive Assessment (MoCA), è uno *screening* del deterioramento cognitivo lieve, valuta diversi domini cognitivi: attenzione e concentrazione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio, abilità visuocostruttive, astrazione, calcolo e orientamento. Il MoCA è composto da tredici *subtest*, di seguito elencati: il TMT, nella sua versione B; la fluenza fonemica; le capacità di astrazione verbale; la sottrazione in serie inversa; la detezione di lettere; lo span di cifre *forward e backward*; il confronto di nomi; la ripetizione di frasi; la copia di cubi in tre dimensioni; il test dell’orologio; l’orientamento spazio-temporale ed il richiamo differito. 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 (Santangelo et al., 2014).

Il test delle 15 parole di Rey valuta la capacità di apprendimento e memoria verbale. Il test consiste nella lettura, da parte dell’esaminatore, di una lista di 15 parole, alla velocità di una parola al secondo per cinque volte. Alla fine di ogni lettura si chiede al paziente di ripetere il maggior numero di parole possibili appena udite e in qualsiasi ordine. Questa è la prima parte del test e consiste nella rievocazione immediata. Dopo 15 minuti, durante i quali vengono eseguite prove visuospatiali, si richiede al paziente di ricordare il maggior numero di parole possibili della lista, senza che l’esaminatore le debba ripetere. Questa è la seconda parte del test e consiste nella rievocazione differita. Il test è composto da un’ultima parte, il riconoscimento delle parole, ossia vengono lette al paziente delle parole di cui alcune facenti parte della lista e altre diverse, il paziente deve riconoscere esattamente quelle della lista. Per la rievocazione immediata, il punteggio totale è 75; un punteggio uguale o superiore a 28.53 è considerato norma mentre, per la rievocazione differita, il punteggio totale è 15; un punteggio uguale o superiore a 4.69 è considerato normale (Carlesimo et al., 1995).

Lo span di cifre *forward e backward*, valuta la capacità della memoria a breve termine. Nel primo caso l’esaminatore legge una serie di numeri, che aumentano progressivamente in lunghezza, ed il soggetto deve successivamente ripetere la serie nello stesso ordine. Nel secondo caso la serie deve

essere ripetuta partendo dall'ultimo numero udito fino al primo. Nel caso in cui il soggetto commetta un errore nella rievocazione viene letta una seconda serie numerica della stessa lunghezza, ma diversa da quella precedente. Il compito termina quando vengono commessi due errori consecutivi o quando il paziente porta a termine l'intero test. Il test ha una durata di circa 10 minuti e il *cut-off* per lo span di Cifre *forward* è di 4.26, mentre per lo span di Cifre *backward* è di 2.65, dunque punteggi al di sopra di questi valori sono considerati normali (Monaco et al., 2013).

Il test di copia della figura di Rey-Osterrieth (figura 16) è un test di copia carta-matita che permette di valutare le capacità visuocostruttive. Trattandosi di una figura spazialmente complessa, il compito di copia permette di evidenziare anche i più lievi disturbi visuocostruttivi. La figura complessa viene presentata su un foglio e l'esaminatore chiede al paziente di copiarla nella parte inferiore dello stesso; nella figura sono presenti 18 elementi grafici. Considerando separatamente ogni elemento, si valuta la correttezza di ciascuno all'interno del disegno globale. Il punteggio totale è 36; un punteggio pari o superiore a 28 è considerato norma (Rey, 1941; Osterrieth, 1944). Il test di rievocazione differita della figura di Rey-Osterrieth valuta la memoria a lungo termine spaziale. Al paziente viene ripresentata, dopo 15 minuti, la figura mostrata in precedenza e gli si chiede di rievocare il maggior numero di elementi possibili, anche in una posizione errata. Il *cut off* per la rievocazione differita della figura è pari a 6.2 (Rey, 1941; Osterrieth, 1944).

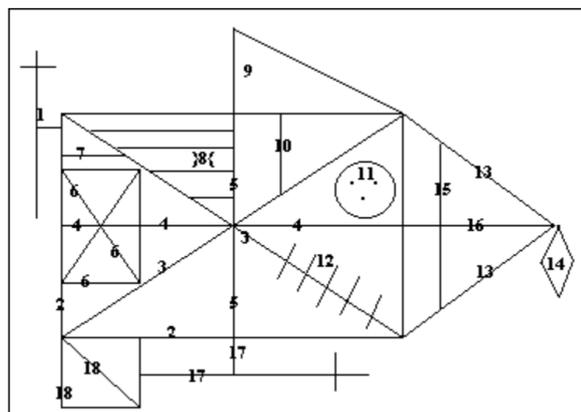


Figura 16. Illustrazione della figura di Rey (Rey, 1941; Osterrieth, 1944, p.56).

La *Frontal assessment battery* (FAB) è una batteria di *screening* per esaminare il funzionamento cognitivo globale ed è composta da 6 *subtest*, sia cognitivi che comportamentali, che indagano rispettivamente: la formazione concettuale e ragionamento astratto attraverso il compito di somiglianze; la flessibilità verbale con il compito di fluenza fonemica verbale; la programmazione motoria, per la prassia e la programmazione del movimento usando la sequenza motoria di Luria (al soggetto interessato viene fatta osservare la serie manuale “pugno-taglio-palmo”, successivamente dovrà eseguirla insieme all’esaminatore ed infine da solo per tre volte); la sensibilità all’interferenza con il compito di istruzioni contrastanti; il controllo inibitorio attraverso il compito di GO-NoGO; l’autonomia ambientale con il compito di comportamento di prensione. Il tempo necessario allo svolgimento della FAB è di circa 10 minuti, il punteggio massimo è 18; un punteggio uguale o superiore a 13.40 è considerato normale (Dubois et al., 2000).

La *Multiple Features Targets Cancellation (MFTC)* è un test carta-matita che indaga l’attenzione in un compito di ricerca visiva di più caratteristiche. Al paziente viene presentato un foglio con 80 quadrati formati da due piccoli segmenti disposti in varie posizioni. Il soggetto deve cancellare gli *items* uguali all’*item target*, posto nella parte superiore del foglio (Figura 17). L’esaminatore deve registrare il tempo di esecuzione, ciò che si valuta è l’accuratezza della prestazione considerando sia le risposte corrette che i falsi allarmi. L’accuratezza è valutata in base ad un *cut off* pari a 1. Dal tempo di esecuzione del test si ricava il punteggio finale che sarà confrontato con un *cut-off* di 13 (Marra et al., 2011).

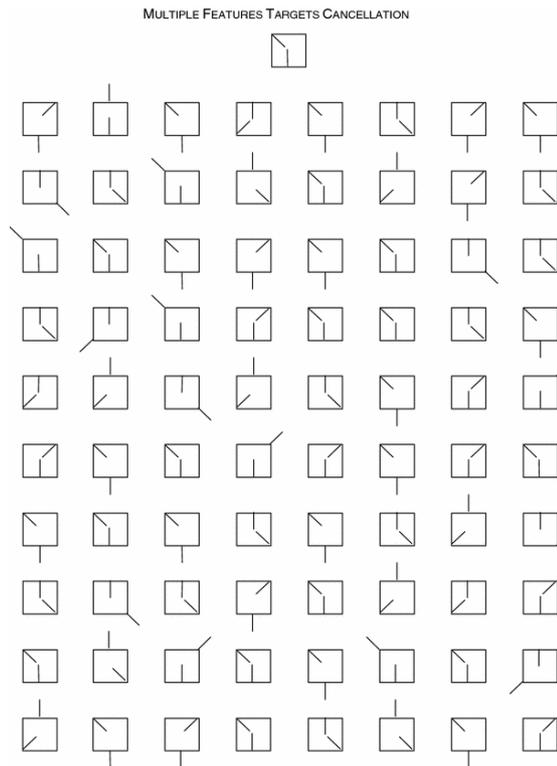


Figura 17. Il test neuropsicologico MFTC (Marra et al., 2011, p.34).

Il *Trial Making Test* (TMT) è un test carta-matita, che valuta l'attenzione selettiva. Esso comprende due prove (Figura 18): nella prima (prova A) gli stimoli sono una serie di numeri da 1 a 25, posti in ordine sparso su un foglio di carta; nella seconda (prova B) gli stimoli sono formati sia da numeri (1-13) che da lettere (A-N). Nella prova A il compito è quello di unire con una linea tutti i numeri in ordine crescente. Nella prova B il compito consiste nell'unire in modo alternato numeri e lettere, i primi in ordine crescente e i secondi in ordine alfabetico (1-A-2-B). Ciascuna prova è preceduta da un addestramento in cui il soggetto deve eseguire lo stesso compito con i medesimi stimoli ma in minore quantità, con lo scopo di far capire, al paziente, le regole del compito. Il test richiede circa 10 minuti per il suo completamento e in ogni prova viene registrato il tempo di esecuzione, da cui si ricava il punteggio finale, che verrà confrontato con un *cut-off* di 42 per la prova A e di 103 per la prova B (Giovagnoli et al., 1996);

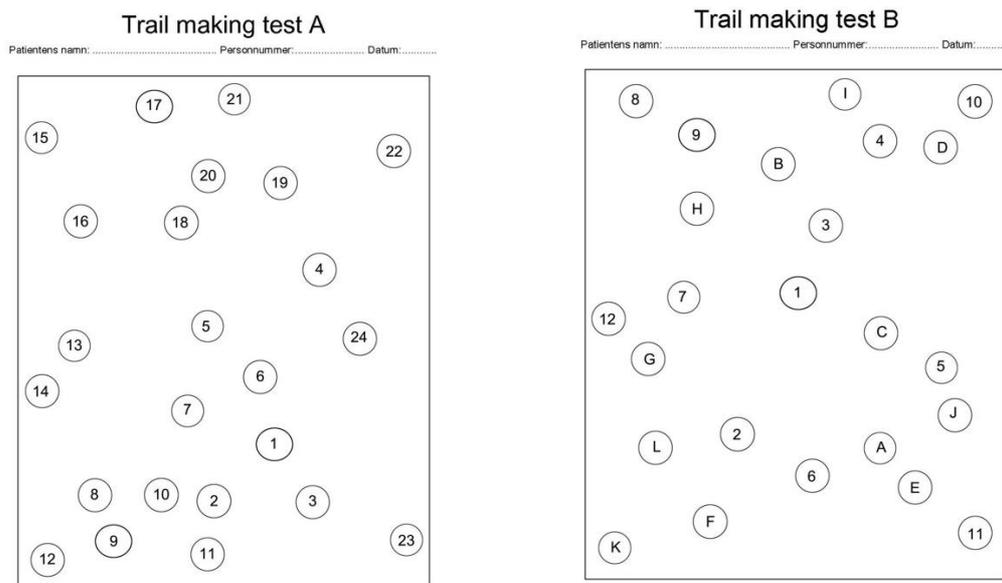


Figura 18. Prove del TMT: a sinistra la prova A, a destra la prova B (Giovagnoli et al., 1996, p.84)

I test di fluenza fonemica e semantica valutano l'estensione e la fruibilità del magazzino di memoria semantico-lessicale. Nel test di fluenza fonemica l'esaminatore chiede al soggetto di dire tutte le parole che gli vengono in mente con una determinata lettera. Nel test di fluenza semantica, invece, l'esaminatore chiede al paziente di dire tutte le parole che gli vengono in mente facenti parte di una specifica categoria semantica. L'esaminatore da tempo al soggetto di dire tutte le parole che gli vengono in mente, sia per la fluenza semantica che fonemica, in 1 minuto di tempo. Per le fluenze fonemiche il *cut off* è pari ad un punteggio di 17.77; per le fluenze semantiche di 28.34. (Novelli et al., 1986).

L'impatto delle eventuali alterazioni cognitive sulla funzionalità del paziente nelle attività strumentali della vita quotidiana è stato valutato con la scala *Instrumental activities of daily living* (IADL), essa prende in considerazione 8 parametri (avere la capacità di usare il telefono; saper fare acquisti; saper preparare del cibo; organizzare la gestione della casa; saper fare il bucato; saper prendere i mezzi di trasporto; essere autonomi nell'uso dei farmaci; infine, avere la capacità di maneggiare il denaro). Ciascun parametro può avere diversi livelli di autonomia, valutabili con 1 o 0, per un massimo complessivo di 8 punti (Figura 19) (Katz et al., 1983).

A) Usare il telefono	
1	1. Usa il telefono di propria iniziativa: cerca il numero telefonico e lo compone
1	2. Compose solo pochi numeri ben conosciuti
1	3. Risponde al telefono, ma non compone numeri
0	4. È incapace di usare il telefono
B) Fare la spesa	
1	1. Si prende cura della spesa e la fa in maniera autonoma
0	2. È capace di effettuare solo piccoli acquisti
0	3. Ha bisogno di essere accompagnato per qualunque tipo di acquisto
0	4. È completamente incapace di fare la spesa
C) Preparare i pasti	
1	1. Pianifica i pasti, li prepara adeguatamente e li serve in maniera autonoma
0	2. Prepara i pasti solo se gli si forniscono tutti gli ingredienti
0	3. È in grado solo di riscaldare cibi già pronti, oppure prepara i cibi in maniera non costante tanto da non riuscire a mantenere un'alimentazione adeguata
0	4. Ha bisogno di cibi già preparati e di essere servito
D) Curare la casa	
1	1. Riesce ad occuparsi della casa autonomamente o con occasionale aiuto per i lavori pesanti
1	2. Riesce ad effettuare i lavori domestici leggeri come lavare i piatti, rifare il letto, ecc.
1	3. Riesce ad effettuare lavori domestici leggeri, ma non è capace di mantenere un livello adeguato di pulizia
0	4. Ha bisogno di aiuto per tutte le pulizie della casa
0	5. È completamente disinteressato a qualsiasi faccenda domestica
E) Fare il bucato	
1	1. Lava tutta la propria biancheria
1	2. Lava solo i piccoli indumenti
0	3. Tutto il bucato deve essere fatto da altri
F) Spostarsi fuori casa	
1	1. Viaggia autonomamente, servendosi dei mezzi pubblici o della propria automobile
1	2. Fa uso di taxi, ma non è capace di usare mezzi pubblici
1	3. Viaggia su mezzi pubblici solo se assistito o accompagnato
0	4. Viaggia in macchina o in taxi quando assistito o accompagnato da altri
0	5. Non può viaggiare affatto
G) Assumere i farmaci	
1	1. È capace di assumere correttamente le medicine
0	2. È capace di assumere le medicine solo se in precedenza già preparate o separate
0	3. È incapace di assumere da solo le medicine
H) Usare il proprio denaro	
1	1. Provvede in modo autonomo alle proprie finanze (conti, fare assegni, pagare l'affitto e altre spese, andare in banca), controlla le proprie entrate
1	2. Provvede alle spese ed ai conti quotidiani, ma ha bisogno di aiuto per le operazioni maggiori (andare in banca, fare assegni, fare grosse spese ecc.)
0	3. È incapace di maneggiare il denaro in modo proprio
PUNTEGGIO TOTALE IADL	
/8	

Figura 19. Scala IADL (Katz et al., 1983, p.3)

3.7 Le analisi statistiche

I dati sono stati analizzati attraverso il programma di calcolo statistico R (versione 1.3.1093). I dati categorici sono stati espressi come frequenze e quelli continui come media \pm SD. La normalità della distribuzione è stata stimata attraverso il test di Shapiro-Wilk, l'omoschedasticità è stata stimata tramite il test di Breusch-Pagan, infine l'indipendenza degli errori tramite il test di Durbin-Watson. Un'analisi della varianza (ANoVA) o l'equivalente non parametrico (Kruskall-Wallis test) sono stati utilizzati per il confronto tra i gruppi rispetto ai test neuropsicologici somministrati, successivamente, in caso di significatività, sono stati utilizzati i test post hoc. Infine, sono stati utilizzati gli stessi test

parametrici o non parametrici al fine di valutare le differenze intra ed intergruppo rispetto gli effetti riscontrati nella SPE. La significatività è stata posta a 0.05.

3.8 I risultati

I risultati saranno così presentati: inizialmente verrà fatta una descrizione delle variabili demografiche cliniche; successivamente verranno analizzate le differenze intergruppo nei punteggi dei test neuropsicologici citati in precedenza; infine, le differenze intra ed intergruppo tra i punteggi nella SPE (sia per la rievocazione immediata che per quella differita).

3.8.1. Descrizione delle variabili demografiche cliniche. Il campione è composto da 81 soggetti suddivisi in tre gruppi (NC-PD, MCI-PD, PDD), ciascuno composto da 27 pazienti. Nell'intero campione di soggetti 54 sono maschi e 27 sono femmine, mentre in ciascun gruppo sono presenti 18 maschi (22%) e 9 femmine (11%). Dalla tabella (6) è possibile notare che i soggetti del gruppo PDD hanno un'età media, pari a 67.07 anni (SD=1.90), superiore rispetto agli altri gruppi; subito dopo troviamo i pazienti MCI-PD con un'età media pari a 63.10 anni (SD=1.34); infine i pazienti più giovani risultano essere quelli all'esordio con un'età media pari a 59.53 anni (SD=1.48).

Gruppo	Età
NC-PD	59.53 ± 1.48
MCI-PD	63.10 ± 1.34
PDD	67.07 ± 1.90

Tabella 6. Età media nei tre gruppi di pazienti PD

Dall'analisi della varianza (ANOVA) *between groups*, emerge una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi rispetto all'età ($p=0.020$). In particolare, tramite test post hoc, la differenza significativa dell'età dei soggetti è quella tra i pazienti NC-PD e PDD ($p=0.003$). Dalla tabella (7) è possibile osservare che la scolarità media dei pazienti NC-PD, pari a 12.33 anni

(SD=0.66), e dei pazienti MCI-PD, pari a 12.22 anni (SD=0.73), è molto simile; contrariamente, invece, ai pazienti PDD la cui scolarità media è inferiore, pari a 10.3 anni (SD=0.80).

Gruppo	Scolarità
NC-PD	12.33 ±0.66
MCI-PD	12.22 ±0.73
PDD	10.3 ± 0.80

Tabella 7. La scolarità media nei tre gruppi di pazienti PD

Tramite il test non parametrico Kruskal-Wallis non sono presenti differenze statisticamente significative tra i tre gruppi rispetto alla scolarità media ($p=0.108$). Dalla tabella (8) è possibile notare che l'età media di esordio della MdP nei pazienti PDD è maggiore rispetto agli altri due gruppi, pari a 57.56 anni (SD=2.04); i pazienti MCI-PD hanno un'età di esordio della malattia intermedia, pari a 54.81 anni (SD=1.45); infine, i pazienti NC-PD hanno un'età media di esordio pari a 52.56 anni (SD=1.42).

Gruppo	Età di esordio di malattia
NC-PD	52,56 ±1,42
MCI-PD	54.81 ±1.45
PDD	57,56 ± 2.04

Tabella 8. Età media di esordio della malattia nei tre gruppi di pazienti PD

Dall'analisi della varianza (ANOVA) *between groups*, non si evince alcuna differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi rispetto all'età di esordio della MdP ($p=0.131$). Dalla tabella (9) è possibile notare che la durata media di esordio della MdP è maggiore nei pazienti PDD, pari a 9.15 anni (SD=1.16); i pazienti MCI-PD hanno una durata di malattia intermedia pari a 8.29 anni (SD=0.90); infine, i pazienti NC-PD inferiore rispetto agli altri gruppi, pari a 6.97 anni (SD=0.73).

Gruppo	Durata di malattia
NC-PD	6.97 ±0.73
MCI-PD	8.29 ±0.90
PDD	9.15 ± 1.16

Tabella 9. La durata media di malattia nei tre gruppi di pazienti PD

Tramite il test non parametrico Kruskal-Wallis non sono presenti differenze statisticamente significative tra i tre gruppi rispetto alla durata di malattia ($p=0.330$). Per quanto riguarda la scala UPDRS, non siamo riusciti rilevare questo dato per tutti i pazienti del campione, ma i valori medi sono stati calcolati solo per 38 pazienti PD. Dalla tabella (10) è possibile notare che il punteggio medio alla scala UPDRS III *on-med* nei pazienti PDD è inferiore agli altri gruppi, è pari a 9.50 ($SD=3.70$); successivamente troviamo i pazienti MCI-PD con un punteggio pari a 21.83 ($SD=4.40$); infine, i pazienti NC-PD con un punteggio pari a 17.67 ($SD=3.20$). Tramite il test non parametrico Kruskal-Wallis non sono presenti differenze statisticamente significative tra i tre gruppi rispetto ai punteggi UPDRS *on-med* ($p=0.120$).

Gruppi	UPDRS
NC-PD	17.67 ±3.20
MCI-PD	21.83 ±4.40
PDD	9.50 ± 3.70

Tabella 10. Il punteggio medio alla scala UPDRS nei tre gruppi di pazienti PD

3.8.2. Differenze intergruppo nei punteggi grezzi ai test neuropsicologici. I risultati ottenuti dai pazienti ai test neuropsicologici citati in precedenza verranno esposti in base al dominio cognitivo che valutano. Allo *screening* per la valutazione del deterioramento cognitivo, MoCA, i pazienti hanno ottenuto i punteggi riassunti nella seguente tabella (11).

Gruppi	MoCA
NC-PD	24.93 ± 2.54
MCI-PD	22.81 ± 2.25
PDD	17.38 ± 3.47

Tabella 11. Risultati ottenuti dai tre gruppi di pazienti PD. Cut off: 26

Ai test che indagano il dominio cognitivo mnesico (test delle 15 parole di Rey, span di cifre *forward* e *backward*), i pazienti hanno ottenuto i seguenti punteggi (tabella 12):

Gruppi	Test delle 15 parole di Rey. Rievocazione immediata	Test delle 15 parole di Rey. Rievocazione differita	Test delle 15 parole di Rey. Riconoscimenti	Test delle 15 parole di Rey. Falsi riconoscimenti	Span forward	Span backward
NC-PD	46.26 ± 9.90	10.48 ± 3.17	13.37 ± 4.28	0.74 ± 1.97	6.45 ± 3.72	4.95 ± 1.46
MCI-PD	38.04 ± 8.92	6.60 ± 3.15	12.85 ± 1.87	1.44 ± 2.65	5.61 ± 1.82	3.19 ± 1.29
PDD	24.22 ± 7.92	3.04 ± 2.32	11.19 ± 2.57	3.27 ± 2.93	5.04 ± 1.69	2.95 ± 2.38

Tabella 12. Risultati ottenuti dai tre gruppi di pazienti PD.

Cut off per il test delle 15 parole di Rey: rievocazione immediata, 28.53; rievocazione differita, 4.69.

Cut off per il test di span di cifre: *forward*, 4.26; *backward* 2,65

Ai test che indagano il dominio cognitivo esecutivo ed attentivo (FAB, TMT, MFTC), i pazienti hanno ottenuto i punteggi riassunti nella seguente tabella (13)

Gruppi	FAB	TMT B-A	MFTC accuratezza
NC-PD	16.61 ± 2.69	64.07 ± 5.20	0.97 ± 0.03
MCI-PD	15.82 ± 2.47	153.0 ± 1.87	4.75 ± 1.12
PDD	11.17 ± 2.31	283.0 ± 2.43	7.95 ± 0.26

Tabella 13. Risultati ottenuti dai tre gruppi di pazienti PD.

Cut off per la FAB: 13.40

Cut off per il test TMT B-A: 61

Cut off per il test MFTC accuratezza: 1

Ai test che indagano il dominio linguistico (fluenza fonemica e semantica), i pazienti hanno ottenuto i seguenti punteggi (tabella 14):

Gruppi	Fluenza fonemica	Fluenza semantica
NC-PD	42.52 ± 0.13	50.96 ± 1.45
MCI-PD	35.28 ± 0.69	38.88 ± 1.29
PDD	20.45 ± 0.20	23.38 ± 1.80

Tabella 14. Risultati ottenuti dai tre gruppi di pazienti PD.

Cut off per la fluenza fonemica: 17.77

Cut off per la fluenza semantica: 28.34

Ai test che indagano il dominio visuocostruttivo (il test della copia della figura di Rey, il test della rievocazione differita della figura di Rey, il test dell'orologio), i pazienti hanno ottenuto i punteggi riassunti nella seguente tabella (15):

Gruppi	Test della figura di Rey. Copia	Test della figura di Rey. Rievocazione differita	Test dell'orologio
NC-PD	33.44 ± 2.69	18.37 ± 4.20	9.88 ± 0.42
MCI-PD	25.94 ± 1.72	8.48 ± 4.74	7.90 ± 2.94
PDD	17.35 ± 0.38	6.85 ± 0.13	4.41 ± 2.76

Tabella 15. Risultati ottenuti dai tre gruppi di pazienti PD.
Cut off per il test della figura di Rey, copia: 28
Cut off per il test della figura di Rey, rievocazione differita: 6.2
Cut off per il test dell'orologio: 7

Per il confronto intergruppo, rispetto ai test neuropsicologici somministrati, è stato condotto il test parametrico ANOVA *between groups* o, talora i requisiti per l'utilizzo del test parametrico risultassero violati, l'equivalente non parametrico Kruskal-Wallis. I test statistici utilizzati sono risultati tutti significativi ($p=.001$). Per quanto riguarda i confronti intergruppo, la maggior parte sono risultati significati tranne per alcune eccezioni: il confronto tra i pazienti NC-PD e MCI-PD nei *tasks* di riconoscimento e falsi riconoscimenti del test delle 15 parole di Rey, nel test della fluenza fonemica e nella FAB; il confronto tra i pazienti MCI-PD e PDD nel *task* di riconoscimento del test delle 15 parole di Rey, nello span di cifre *forward* e nel test della rievocazione differita della figura di Rey; infine, il confronto tra i pazienti NC-PD e PDD nel test MFTC.

3.8.3. *Le differenze intra ed intergruppo tra i punteggi della SPE.* I punteggi ottenuti dai tre gruppi di pazienti rispetto alla rievocazione immediata e differita vengono riassunti nella seguente tabella (16).

Effetti	PD-NC	MCI-PD	PDD	p-value	Confronti
Rievocazione immediata (1 trial). Effetto primacy.	0.48 (\pm 0.27)	0.28 (\pm 0.27)	0.14 (\pm 0.21)	.001	PD-NC \neq PD-MCI; PD-NC \neq PDD; PD-MCI=PDD.
Rievocazione immediata (1 trial). Effetto recency.	0.22 (\pm 0.19)	0.15 (\pm 0.15)	0.08 (0.09)	.026	PD-NC=PD-MCI; PD-NC \neq PDD; PD-MCI=PDD.
Rievocazione immediata (1 trial). Effetto middle.	0.63 (\pm 0.31)	0.57 (\pm 0.23)	0.41 (\pm 0.34)	.055	PD-NC=PD-MCI; PD-NC=PDD; PD-MCI=PDD.
Rievocazione immediata (1-5 trial). Effetto primacy.	0.70 (\pm 0.20)	0.56 (\pm 0.20)	0.31 (\pm 0.14)	.001	PD-NC \neq PD-MCI; PD-NC \neq PDD; PD-MCI \neq PDD.
Rievocazione immediata (1-5 trial). Effetto middle.	0.51 (\pm 0.19)	0.39 (\pm 0.17)	0.23 (\pm 0.12)	.001	PD-NC \neq PD-MCI; PD-NC \neq PDD; PD-MCI \neq PDD.
Rievocazione immediata (1-5 trial). Effetto recency.	0.76 (\pm 0.16)	0.71 (\pm 0.15)	0.55 (\pm 0.20)	.001	PD-NC=PD-MCI; PD-NC \neq PDD; PD-MCI \neq PDD.
Rievocazione differita. Effetto primacy.	0.67 (\pm 0.31)	0.52 (\pm 0.32)	0.23 (\pm 0.24)	.001	PD-NC=PD-MCI; PD-NC \neq PDD; PD-MCI \neq PDD.
Rievocazione differita. Effetto middle.	0.74 (\pm 0.20)	0.46 (\pm 0.25)	0.23 (\pm 0.20)	.001	PD-NC \neq PD-MCI; PD-NC \neq PDD; PD-MCI \neq PDD.
Rievocazione differita. Effetto recency.	0.54 (\pm 0.27)	0.33 (\pm 0.27)	0.17 (\pm 0.22)	.001	PD-NC \neq PD-MCI; PD-NC \neq PDD; PD-MCI \neq PDD.

Tabella 16. Risultati dei confronti intergruppo, rispetto alla SPE, ottenuti tramite il test parametrico ANOVA between groups o il test non parametrico Kruskal-Wallis.

I test statistici utilizzati sono risultati tutti significativi ($p < .05$). Per quanto riguarda i confronti intergruppo, la maggior parte sono risultati significati tranne per alcune eccezioni: rispetto alla rievocazione immediata nel primo *trial*, non sono risultati significativi i confronti tra i pazienti MCI-PD e PDD per tutti gli effetti, NC-PD e MCI-PD per gli effetti *middle* e *recency*, e NC-PD e PDD per l'effetto *middle*. Rispetto alla rievocazione immediata totale, l'unico confronto non significativo è

quello tra i pazienti NC-PD e MCI-PD per l'effetto *recency*. Infine, per la rievocazione differita, l'unico confronto non significativo è quello tra i pazienti NC-PD e MCI-PD per l'effetto *primacy*.

Dai grafici (1, 2, 3) si può notare la tendenza dei tre gruppi di pazienti nelle tre rievocazioni (immediata *trial 1*, immediata totale e differita).

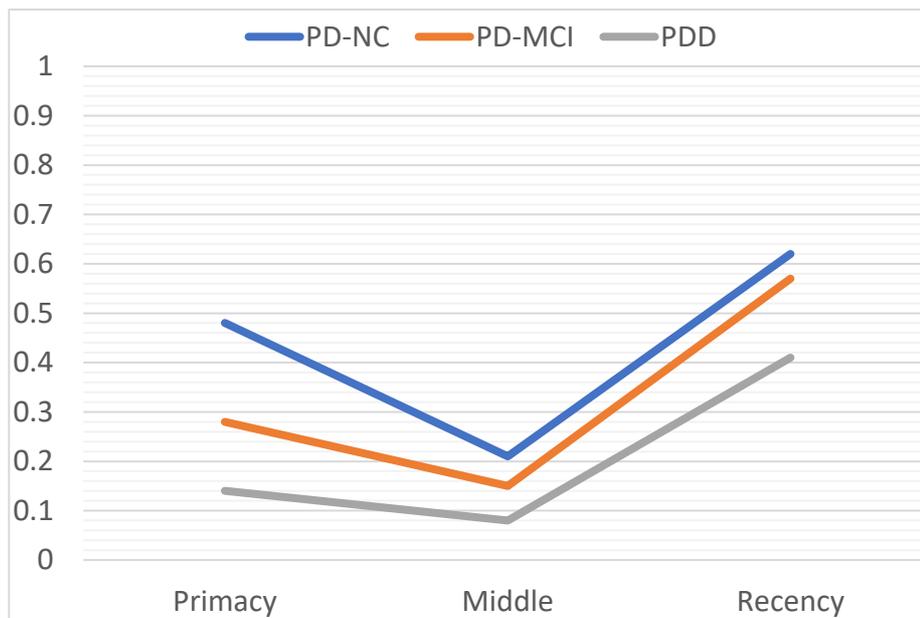


Grafico 1. La tendenza dei tre gruppi alla rievocazione immediata nel primo trial. Si nota che i pazienti NC-PD si comportano come i soggetti sani, c'è un progressivo peggioramento della performance passando dai pazienti NC-PD a quelli PDD in tutti gli effetti.

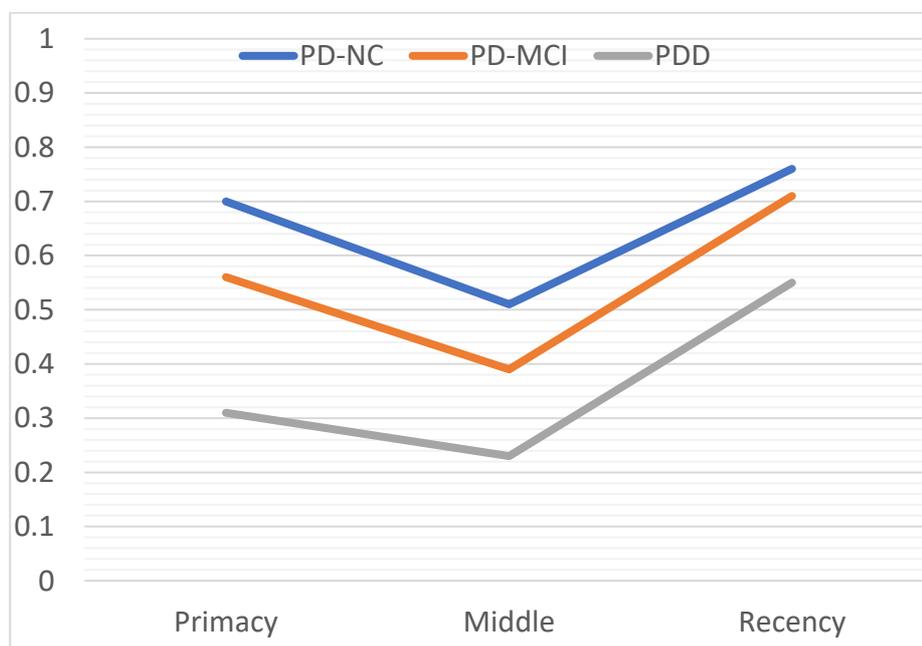


Grafico 2. La tendenza dei tre gruppi alla rievocazione immediata totale. Si nota che i pazienti NC-PD si comportano come i soggetti sani, c'è un progressivo peggioramento della performance passando dai pazienti NC-PD a quelli PDD in tutti gli effetti.

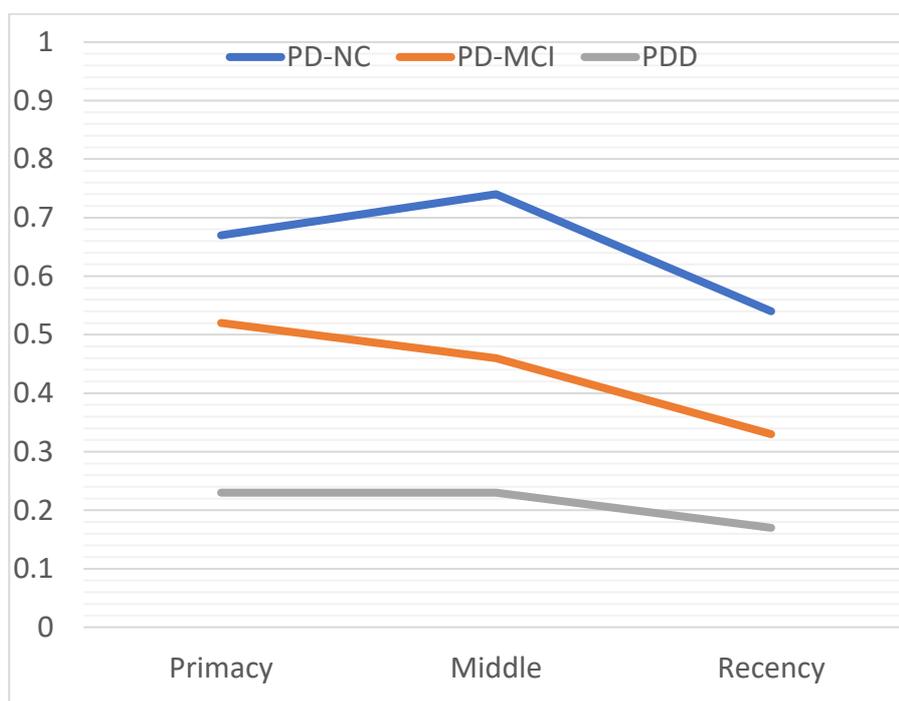


Grafico 3. La tendenza dei tre gruppi alla rievocazione differita. Si osserva un progressivo peggioramento della performance passando dai pazienti NC-PD a quelli PDD in tutti gli effetti. In particolare, in questo *task* non osserviamo più una riduzione maggiormente significativa dell'effetto *primacy*, ma del *recency*.

3.9 Discussione

La descrizione delle variabili clinico-demografiche che emerge dal nostro campione è perfettamente in linea con il profilo dei tre gruppi di pazienti riportato in letteratura. I pazienti all'esordio sono, in linea generale, più giovani rispetto agli altri due gruppi, hanno un'età di esordio della malattia, una scolarità, una durata di malattia inferiori, e punteggi alla UPDRS (III) superiori. Queste variabili aumentano progressivamente nei pazienti MCI-PD, stimati dopo circa tre anni dalla diagnosi e PDD, dopo circa dieci anni, mentre i punteggi alla scala UPDRS (III) diminuiscono. In particolare, l'età avanzata al momento della diagnosi, l'età avanzata del paziente, una scolarità inferiore e una durata di malattia superiore, sono considerati dei fattori di rischio per la demenza nella MdP (Gonzalez-Latapi et al., 2021). Un limite della nostra ricerca è l'assenza di alcuni dati clinici aggiuntivi, perché non presenti nelle cartelle cliniche dei pazienti, che avrebbero descritto più precisamente il fenotipo clinico del nostro campione, come i punteggi alla scala UPDRS (III) e i dati di *neuroimaging* quali la

scintigrafia cerebrale con DATSCAN o la Risonanza Magnetica di tutti i pazienti. Anche i risultati del deterioramento cognitivo, valutato tramite la somministrazione dei test neuropsicologici, sono abbastanza allineati con i dati in letteratura (Davis et al., 2016; Fang et al., 2020; Zhang et al., 2020): i pazienti NC-PD hanno ottenuto punteggi non sovrapponibili a quelli della popolazione generale, ma nei quali sembrerebbero essere presenti una modesta riserva di risorse cognitive. I pazienti MCI-PD e PDD hanno ottenuto prestazioni progressivamente peggiori coerentemente con l'aggravamento neuropatologico e fisiopatologico nella malattia. Un dato che nel nostro campione si è rivelato essere discorde dalla letteratura (Zhang et al., 2020) riguarda il *task* di riconoscimento nel test delle 15 parole di Rey, in cui i pazienti PDD hanno ottenuto un punteggio superiore, rispetto agli altri due gruppi (i pazienti PDD pari a 3.27, i pazienti NC-PD pari a 0.74 e MCI-PD pari a 1.44). I dati relativi al nostro obiettivo di ricerca non sono confrontabili direttamente con studi in letteratura in quanto questo studio è il primo ad analizzare pazienti NC-PD, MCI-PD e PDD nella valutazione delle abilità mnesiche, tramite l'analisi della SPE, nel *test delle 15 parole di Rey*. Nonostante ciò, è possibile fare un confronto analizzando i diversi deficit mnesici nei tre gruppi di pazienti PD. In linea generale i tre gruppi di pazienti hanno ottenuto delle prestazioni alla SPE in entrambe le rievocazioni, progressivamente peggiori passando dai pazienti NC-PD ai PDD. In particolare, i pazienti NC-PD hanno ottenuto una prestazione alla SPE paragonabile a quella dei soggetti sani in entrambe le rievocazioni, in linea con l'assenza di deficit mnestici in questi pazienti. Nella rievocazione immediata i pazienti MCI-PD hanno ottenuto una riduzione maggiormente significativa dell'effetto *primacy* rispetto ai pazienti NC-PD, contrariamente per gli altri due effetti; ciò è coerente con il fatto che questa rievocazione è legata sia ad aree cerebrali deputate al ricordo a lungo termine che a breve termine. Infatti, in questa fase di malattia, osserviamo delle compromissioni alla corteccia prefrontale mediale ventro-laterale, ossia il primo livello di interazione tra il lobo frontale e le aree mnesiche posteriori (Kawashima et al., 2021). Questa riduzione, maggiormente significativa, dell'effetto *primacy* risulta essere più marcata nei pazienti PDD rispetto ai pazienti NC-PD a causa sia della deplezione dopaminergica fronto-striatale, che della compromissione delle aree colinergiche corticali

e sottocorticali del lobo temporale mesiale, includente l'ippocampo, la corteccia entorinale e l'amigdala (Zhang et al., 2020). Rispetto, invece, alla rievocazione differita, i pazienti MCI-PD hanno ottenuto una riduzione dell'effetto *recency* rispetto ai pazienti NC-PD; coerentemente con il fatto che questo tipo di rievocazione è legata all'attivazione di aree cerebrali deputate al ricordo a lungo termine. Dunque, ciò che osserviamo è un più rapido deterioramento delle tracce mnesiche a breve termine attribuibile ad una compromissione della corteccia prefrontale mediale dorso-laterale. Nei pazienti PDD non si osserva solo una riduzione significativa dell'effetto *recency*, ma anche di tutti gli altri effetti, in linea, ancora una volta, con la progressione della patologia sottostante e l'aggiunta, oltre agli aggregati di α -sinucleina, di lesioni tipiche della AD.

3.10 Conclusione

La SPE è stata inizialmente utilizzata unicamente nella AD per valutarne i disturbi mnestici e successivamente, alla luce dei deficit neuropatologici comuni, è stata utilizzata anche nella MdP. Al termine di questo studio è stato possibile constatare che esistono delle differenze statisticamente significative tra i tre gruppi di pazienti nei punteggi alla SPE coerenti con il nostro obiettivo di ricerca. Essendo però, il nostro studio, il primo ad utilizzare questo campione di parkinsoniani non è possibile estendere i nostri risultati a tutta la popolazione di pazienti PD, sono necessari altri studi che supportino le nostre stesse conclusioni. Ciò che emerge da questo studio è una comprensione maggiormente approfondita di un dominio cognitivo poco indagato in questa tipologia di pazienti, la memoria. Sulla base di ciò, una valutazione neuropsicologica precoce tramite l'analisi delle performance alla SPE al test delle 15 parole di Rey, permetterebbe al clinico sia di interpretare meglio gli aspetti diagnostici che a scegliere le opportune risorse terapeutiche già dall'esordio della MdP per cercare di rallentare la progressione in demenza. È bene quindi che ad una valutazione cognitiva precoce si affianchi un'analisi rigorosa del quadro cognitivo-comportamentale per poter porre il clinico nella condizione di prescrivere la migliore terapia possibile per ciascun paziente, basata sia sul trattamento farmacologico che sulla riabilitazione cognitiva, con lo scopo di prevenire e

contrastare la progressiva difficoltà che si accompagna alla naturale storia della malattia. Quindi è indispensabile un supporto continuo, non solo materiale e fisico, ma anche psicologico. In futuro sarebbe interessante poter valutare i deficit mnesici, tramite l'analisi della SPE su un campione di pazienti PD differenziati in base ai loro sottotipi MCI oppure condurre studi di confronto tra pazienti PDD e altre sindromi extrapiramidali con demenza quali la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP), la demenza con corpi di Lewy (LBD), la malattia di Huntington (MH) e la demenza corticobasale (DCB).

Bibliografia

- Adkin, A. L., Frank, J. S., Jog, M. S. (2003). Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 18(5), 496–502. <https://doi.org/10.1002/mds.10396>
- American Psychiatric Association (2000). DSM-IV-TR. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington D.C. (Tr. it.: DSM-IV-TR. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, Text Revision. Masson, Milano, 2004)
- American Psychiatric Association (2013), *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi Mentali*, Quinta edizione (DSM-5), trad. it. Raffaello Cortina, Milano 2014
- Ascherio, A., Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet. Neurology*, 15(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Ashour, R., Jankovic, J. (2006). Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Movement disorders: Official journal of the Movement Disorder Society*, 21(11), 1856–1863. <https://doi.org/10.1002/mds.21058>
- Baglio F, Blasi V, Falini A et al (2009) Functional brain changes in early Parkinson's disease during motor response and motor inhibition. *Neurobiology of Aging* 31(1) 115-124 <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.12.009>
- Baiano, C., Barone, P., Trojano, L., Santangelo, G. (2020). Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Movement disorders: Official journal of the Movement Disorder Society*, 35(1), 45–54. <https://doi.org/10.1002/mds.27902>
- Balestrino, R. and Schapira, A. (2020), Parkinson disease. *Eur J Neurol*, 27: 27-42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Bhatia, K. P., Bain, P., Bajaj, N., Elble, R. J., Hallett, M., Louis, E. D., Raethjen, J., Stamelou, M., Testa, C. M., Deuschl, G., Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society (2018). Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement disorders: Official journal of the Movement Disorder Society*, 33(1), 75–87. <https://doi.org/10.1002/mds.27121>
- Bianchi, A., Dai Prà, M. Twenty years after Spinnler and Tognoni: new instruments in the Italian neuropsychologist's toolbox. *Neurol Sci* 29, 209–217 (2008). <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0970-x>
- Bloem, B. R., Hausdorff, J. M., Visser, J. E., Giladi, N. (2004). Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 19(8), 871–884. <https://doi.org/10.1002/mds.20115>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F. et al. Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurol Sci* 22, 443–447 (2002)
- Cambier J., Masson M., Dehen H. (2013) *Neurologia. (Vol 12)* Milano:Edra Masson
- 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, 546476

- Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., Gainotti, G. (1995). The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. *European neurology*, 36(6), 378–384. <https://doi.org/10.1159/000117297>
- Cartabellotta A., Berti F., Patti A., Quintana S., Eleopra R.; Linee guida per la diagnosi e il trattamento della malattia di Parkinson. *Evidence* 2018;10(4): e1000181 doi: [10.4470/E1000181](https://doi.org/10.4470/E1000181)
- Chagas, M. H., Zuardi, A. W., Tumas, V., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. T., Bergamaschi, M. M., dos Santos, A. C., Teixeira, A. L., Hallak, J. E., Crippa, J. A. (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(11), 1088–1098. <https://doi.org/10.1177/0269881114550355>
- Ciccarelli, N., Limiti, S., Fabbiani, M., Baldonero, E., Milanini, B., Lamonica, S., Silveri, M. C. (2017). Verbal list learning and memory profiles in HIV-infected adults, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: An evaluation of the "cortical hypothesis" of NeuroAIDS. *Applied Neuropsychology: Adult*, 24(5), 410-419
- Comella, C. L. (2007). Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(S17), S367-S373
- Compta, Y., Parkkinen, L., O'Sullivan, S. S., Vandrovicova, J., Holton, J. L., Collins, C., Lashley, T., Kallis, C., Williams, D. R., de Silva, R., Lees, A. J., Revesz, T. (2011). Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain: a journal of neurology*, 134(Pt 5)
- Costa A., Caltagirone C. (2009) *Malattia di Parkinson e parkinsonismi*. Milano: Springer
- Davis, J. W., Grandinetti, A., Waslien, C. I., Ross, G. W., White, L. R., Morens, D. M. (1996). Observations on serum uric acid levels and the risk of idiopathic Parkinson's disease. *American journal of epidemiology*, 144(5), 480–484. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008954>
- Del Tredici, K., Braak, H. (2012). Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 27(5), 597–607. <https://doi.org/10.1002/mds.24921>
- De Rijk, M. C., Breteler, M. M., den Breeijen, J. H., Launer, L. J., Grobbee, D. E., van der Meché, F. G., Hofman, A. (1997). Dietary antioxidants and Parkinson disease. The Rotterdam Study. *Archives of neurology*, 54(6), 762–765. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550180070015>
- Dickson D. W. (2018). Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*, 46 Suppl 1(Suppl 1), S30–S33. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.033>
- Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdelalim, A. & Murray, C. J. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 939-95
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621–1626. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1621>
- Dujardin K, Leentjens AF, Langlois C, Moonen AJ, Duits AA, Carette AS, Duhamel A. The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: a data-driven approach. *Mov Disord*. 2013 Feb;28(2):183-9. doi: 10.1002/mds.25311. PMID: 23436633
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D.J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G.A., Cummings, J., Dickson, D.W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E. and Dubois, B. (2007),

- Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 22: 1689-1707. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>
- Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information* 1987, pp 153-163, 293-304
- Fang, C., Lv, L., Mao, S., Dong, H., Liu, B. (2020). Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Parkinson's disease*, 2020, 2076942. <https://doi.org/10.1155/2020/207694>
- Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer PA (2001) Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 108(2):205-13
- Furlong, M., Tanner, C. M., Goldman, S. M., Bhudhikanok, G. S., Blair, A., Chade, A., Comyns, K., Hoppin, J. A., Kasten, M., Korell, M., Langston, J. W., Marras, C., Meng, C., Richards, M., Ross, G. W., Umbach, D. M., Sandler, D. P., Kamel, F. (2015). Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease. *Environment international*, 75, 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.11.002>
- Gelb, D. J., Oliver, E., Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*, 56(1), 33–39. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.1.33>
- Gibb, W. R., Lees, A. J. (1988). A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 38(9), 1402–1406. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.9.1402>
- Gjerstad, M. D., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., Larsen, J. P. (2007). Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(5), 476–479. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100370>
- Goetz, C. G. (2011). The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a008862
- Gonzalez-Latapi, P., Bayram, E., Litvan, I., Marras, C. (2021). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*, 11(5), 74. <https://doi.org/10.3390/bs11050074>
- Granérus AK. Update on Parkinson's disease: Current considerations and geriatric aspects. In: Bergener M Finkel SI (Eds.) *Clinical and scientific psychogeriatrics: The interface of psychiatry and neurology. (Vol. 2)*. 1990; New York: Springer.
- Guttman, M., Slaughter, P. M., Theriault, M. E., DeBoer, D. P., Naylor, C. D. (2001). Parkinsonism in Ontario: increased mortality compared with controls in a large cohort study. *Neurology*, 57(12), 2278-2282
- Harischandra, D. S., Rokad, D., Neal, M. L., Ghaisas, S., Manne, S., Sarkar, S., Panicker, N., Zenitsky, G., Jin, H., Lewis, M., Huang, X., Anantharam, V., Kanthasamy, A., Kanthasamy, A. G. (2019). Manganese promotes the aggregation and prion-like cell-to-cell exosomal transmission of α -synuclein. *Science signaling*, 12(572), eaau4543. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aau4543>
- Hindle, J. V., Petrelli, A., Clare, L., Kalbe, E. (2013). Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 28(8), 1034–1049. <https://doi.org/10.1002/mds.25377>
- Hoehn, M. M., Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
- Holdorff B. (2002). Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *Journal of the history of the neurosciences*, 11(1), 19–28. <https://doi.org/10.1076/jhin.11.1.19.9106>

- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55(3), 181–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Irwin, D. J., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q. (2013). Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(9), 626–636. <https://doi.org/10.1038/nrn3549>
- Jankovic J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Janvin CC, Larsen JP, Salmon DP et al (2006b) Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mov Disord* 21:337-342
- Kalia, L. V., Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Gasser T. (2009). Genomic and proteomic biomarkers for Parkinson disease. *Neurology*, 72(7 Suppl), S27–S31. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318198e054>
- Giovagnoli, A. R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M., Capitani, E. (1996). Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Italian journal of neurological sciences*, 17(4), 305–309. <https://doi.org/10.1007/BF01997792>
- Katz, S., Branch, L. G., Branson, M. H., Papsidero, J. A., Beck, J. C., Greer, D. S. (1983). Active life expectancy. *The New England journal of medicine*, 309(20), 1218–1224. <https://doi.org/10.1056/NEJM198311173092005>
- Kawashima, S., Shimizu, Y., Ueki, Y. et al. Impairment of the visuospatial working memory in the patients with Parkinson's Disease: an fMRI study. *BMC Neurol* 21, 335 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02366-7>
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neuro-degenerative diseases*, 11(2), 79–92. <https://doi.org/10.1159/000341998>
- Kerr, J. F., Wyllie, A. H., Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*, 26(4), 239–257. <https://doi.org/10.1038/bjc.1972.33>
- Lee, V. M., Goedert, M., Trojanowski, J. Q. (2001). Neurodegenerative tauopathies. *Annual review of neuroscience*, 24, 1121–1159. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1121>
- Levy, B. R., Slade, M. D., Kunkel, S. R., Kasl, S. V. (2002). Longevity increased by positive self-perceptions of aging. *Journal of personality and social psychology*, 83(2), 261–270. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.83.2.261>
- Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK; Movement Disorders Society Scientific Issues Committee. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003 May;18(5):467-86. doi: 10.1002/mds.10459. PMID: 12722160.
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., Adler, C. H., Marder, K., Williams-Gray, C. H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M. C., Burn, D. J., Barker, R. A., Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders: Movement Disorder Society Task Force guidelines*.

- official journal of the Movement Disorder Society*, 27(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- Mandal, Ananya. (2019, June 05). Parkinson's Disease History. News-Medical. Retrieved on September 04, 2022 from <https://www.news-medical.net/health/Parkinsons-Disease-History.aspx>.
- Marra, C., Gainotti, G., Scaricamazza, E., Piccininni, C., Ferraccioli, M., Quaranta, D. (2013). The Multiple Features Target Cancellation (MFTC): an attentional visual conjunction search test. Normative values for the Italian population. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 34(2), 173–180. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-0975-3>
- Marras, C., Armstrong, M. J., Meaney, C. A., Fox, S., Rothberg, B., Reginold, W., Tang-Wai, D. F., Gill, D., Eslinger, P. J., Zadikoff, C., Kennedy, N., Marshall, F. J., Mapstone, M., Chou, K. L., Persad, C., Litvan, I., Mast, B. T., Gerstenecker, A. T., Weintraub, S., Duff-Canning, S. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 28(5), 626–633. <https://doi.org/10.1002/mds.25426>
- Marras, C., Beck, J.C., Bower, J.H. *et al.* Prevalence of Parkinson's disease across North America. *npj Parkinson's Disease* 4, 21 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0058-0>
- Menšíková, K., Matěj, R., Colosimo, C. *et al.* Reply: Matters Arising 'Lewy body disease or diseases with Lewy bodies?'. *npj Parkinsons Dis.* 8, 80 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00338-3>
- Meyer, A., Handabaka, I., Ehrensperger, M. M., Gschwandtner, U., Hatz, F., Monsch, A. U., Stieglitz, R. D., Fuhr, P. (2020). A Comparison of Serial Position Effects in Patients with Mild Cognitive Impairment due to Parkinson's Disease or to Alzheimer's Disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 49(2), 170–178. <https://doi.org/10.1159/000507757>
- Mihaescu, A. S., Kim, J., Masellis, M., Graff-Guerrero, A., Cho, S. S., Christopher, L., Valli, M., Díez-Cirarda, M., Koshimori, Y., Strafella, A. P. (2021). Graph theory analysis of the dopamine D2 receptor network in Parkinson's disease patients with cognitive decline. *Journal of neuroscience research*, 99(3), 947–965. <https://doi.org/10.1002/jnr.24760>
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K. C., Costabile, T., Russo, C., De Rosa, A., Carotenuto, A., Saccà, F., Maniscalco, G. T., Brescia Morra, V. (2016). Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(5), 659–667. <https://doi.org/10.1177/1352458515599075>
- Monchi, O., Petrides, M., Doyon, J., Postuma, R. B., Worsley, K., Dagher, A. (2004). Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(3), 702–710. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4860-03.2004>
- Mutani R., Lopiano L., Durelli L., Mauro A., Chio A. (2011). *Il Bergamini di neurologia*. Torino: Edizioni Libreria Cortina.
- Novelli, G. Papagno, Costanza Capitani, Erminio Laiacona, Marcella. (1970). Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali/Three clinical tests to research and rate the lexical performance of normal subjects. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*. 477-506.
- Ovallath, S. e Deepa, P. (2013), La storia del parkinsonismo: descrizioni nell'antica letteratura medica indiana. *Mov Disord.*, 28: 566-568. <https://doi.org/10.1002/mds.25420>
- Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC (1996a) Planning and spatial working memory examined with positron emission tomography (PET). *Eur J Neurosci* 8:353-364
- Parr-Brownlie, L. C., Hyland, B. I. (2005). Bradykinesia induced by dopamine D2 receptor blockade is associated with reduced motor cortex activity in the rat. *Journal of Neuroscience*, 25(24), 5700-5709

- Pavese, N., Tai, Y. F. (2018). Nigrosome Imaging and Neuromelanin Sensitive MRI in Diagnostic Evaluation of Parkinsonism. *Movement disorders clinical practice*, 5(2), 131–140. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12590>
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, 275(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Jack, C. R., Jr (2009). Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of neurology*, 66(12), 1447–1455. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.266>
- Pfeiffer, H. C., Løkkegaard, A., Zoetmulder, M., Friberg, L., Werdelin, L. (2014). Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta neurologica Scandinavica*, 129(5), 307–318. <https://doi.org/10.1111/ane.12189>
- Poletti, M., Frosini, D., Pagni, C., Baldacci, F., Nicoletti, V., Tognoni, G., Lucetti, C., Del Dotto, P., Ceravolo, R., Bonuccelli, U. (2012). Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 83(6), 601–606. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301874>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Postuma RB, Berg D. Prodromal Parkinson's disease: the decade past, the decade to come. *Mov Disord* 2019. <https://doi.org/10.1002/mds.27670>.
- Rajput, A. H., Kish, S. J. (2020). Professor Oleh Hornykiewicz, MD (1926-2020): Remembering the Father of the Modern Treatment of Parkinson's Disease and the Man. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 35(11), 1916–1921. <https://doi.org/10.1002/mds.28317>
- Ravina, B., Marder, K., Fernandez, H. H., Friedman, J. H., McDonald, W., Murphy, D., Aarsland, D., Babcock, D., Cummings, J., Endicott, J., Factor, S., Galpern, W., Lees, A., Marsh, L., Stacy, M., Gwinn-Hardy, K., Voon, V., Goetz, C. (2007). Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(8), 1061–1068. <https://doi.org/10.1002/mds.21382>
- Reeve, A. K., Ludtmann, M. H., Angelova, P. R., Simcox, E. M., Horrocks, M. H., Klenerman, D., Gandhi, S., Turnbull, D. M., Abramov, A. Y. (2015). Aggregated α -synuclein and complex I deficiency: exploration of their relationship in differentiated neurons. *Cell death & disease*, 6(7), e1820.
- Rocha, E. M., De Miranda, B., Sanders, L. H. (2018). Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 109(Pt B), 249–257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.004>
- Rolinski, M., Fox, C., Maidment, I., McShane, R. (2012). Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(3), CD006504. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006504.pub2>

- Santangelo, G., Siciliano, M., Pedone, R., Vitale, C., Falco, F., Bisogno, R., Siano, P., Barone, P., Grossi, D., Santangelo, F., Trojano, L. (2015). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 36(4), 585–591. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1995-y>
- Schrag A, Spottke A, Quinn NP, Dodel R. Comparative responsiveness of Parkinson's disease scales to change over time. *Mov Disord*. 2009 Apr 30;24(6):813-8. doi: 10.1002/mds.22438. PMID: 19199355
- Shen, L., Ji, H. F. (2013). Low uric acid levels in patients with Parkinson's disease: evidence from meta-analysis. *BMJ open*, 3(11), e003620. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003620>
- Stam CJ, Visser SL, Op de Coul AA, De Sonnevile LM, Schellens RL, Brunia CH, et al. Disturbed frontal regulation of attention in Parkinson's disease. *Brain* 1993; 116 (Pt 5): 1139–58.
- Talassi, E., Guerreschi, M., Feriani, M., Fedi, V., Bianchetti, A., Trabucchi, M. (2007). Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study. *Archives of gerontology and geriatrics*, 44 Suppl 1, 391–399. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.01.055>
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 20(5), 385–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
- Tremblay, L., Worbe, Y., Thobois, S., Sgambato-Faure, V., Féger, J. (2015). Selective dysfunction of basal ganglia subterritories: From movement to behavioral disorders. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 30(9), 1155–1170.
- Twelves, D., Perkins, K. S., Counsell, C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 18(1), 19–31. <https://doi.org/10.1002/mds.10305>
- Weingarten, M. D., Lockwood, A. H., Hwo, S. Y., Kirschner, M. W. (1975). A protein factor essential for microtubule assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(5), 1858–1862. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.5.1858>
- Weitzner, D. S., Calamia, M. (2020). Serial position effects on list learning tasks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 34(4), 467–478. <https://doi.org/10.1037/neu0000620>
- Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Evans, J. R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T. W., Barker, R. A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(11), 1258-1264.
- Zhang, Q., Aldridge, G. M., Narayanan, N. S., Anderson, S. W., Uc, E. Y. (2020). Approach to Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 17(4), 1495–1510. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00963-x>

Ringraziamenti

Così come la luna risplende per luce riflessa, io mi sento di ringraziare tutti coloro che, in questi anni, mi hanno permesso di brillare.

‘Familia ante omnia’.

‘La famiglia prima di tutto’.

Grazie ai miei nonni, Pietro e Virginia, radici sacre che mi hanno sostenuta sempre, da cui ho potuto crescere forte e essere la persona che sono oggi; grazie a mia mamma, Roberta, nuvola soffice e tempestosa che con amore e delicatezza mi ha donato la vita e con tenacia e forza mi ha indirizzata; grazie a mia sorella, Giulia, bocciolo non ancora sbocciato che si riserva solo per il cuore di pochi; grazie al mio fidanzato, Gabriel, frutto dalla scorza apparentemente dura ma dal cuore dolce, tu che capisci, sorreggi e accarezzi la mia anima ogni giorno.

‘Unus amicorum animus’.

‘L’amicizia è una singola anima che vive in due corpi’.

Grazie alle mie amiche di sempre e a quelle nuove con la speranza che durino per sempre, Beatrice, Valentina, e Aurora, fiori rigogliosi e dose quotidiana di tranquillità, spensieratezza e amore per la vita.

‘Magister mediocris narrat. Magister interpretatur bonus. Egregius magister demonstrat. Magister inspirat’.

‘L’insegnante mediocre racconta. Il bravo insegnante spiega. L’insegnante eccellente dimostra. Il maestro ispira’.

Grazie alle persone che mi hanno ispirato e aiutato, la dott.ssa Piacentini, la dott.ssa Prioni, il dott. Amami, mentori e professionisti meravigliosi dai quali ho potuto apprendere l’amore e la dedizione per questo lavoro. Infine, grazie alla mia relattrice, la prof.ssa Pino, per l’impegno e i consigli di cui farò per sempre tesoro.

Infine, un grazie lo dico anche a me stessa, che nelle più profonde oscurità sono sempre stata in grado di ricordarmi di essere portatrice sana di “luce bella”.

