



# **UNIVERSITÀ DI PARMA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN**

**PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**INFLUENZA DELLA VELOCITÀ DI ELABORAZIONE DELLE**

**INFORMAZIONI SULLE PRESTAZIONI COGNITIVE**

**NELLA MALATTIA DI PARKINSON**

**Relatore:**

**ANNALENA VENNARI**

**Laureanda:**

**VALERIA ETTORRE**

**ANNO ACCADEMICO 2022/2023**

**Sessione straordinaria**



*Vivi come se dovessi morire domani.  
Impara come se dovessi vivere per sempre.  
(Mahatma Gandhi)*

## INDICE

<b>ABSTRACT</b> .....	
<b>INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>CAPITOLO 1 - LA MALATTIA DI PARKINSON</b> .....	3
1. Epidemiologia .....	3
2. Fase prodromica e decorso .....	4
3. Fattori di rischio e di protezione concomitanti all'eziologia .....	6
4. Eziologia e neurofisiopatologia .....	9
5. Sintomatologia della MP .....	15
5.1. Sintomi motori primari e secondari.....	15
5.2. Sintomi non motori (SNM) .....	19
5.2.1. SNM sensitivi, autonomici e disturbi del sonno .....	19
5.2.2. SNM neuropsichiatrici .....	20
5.2.3. SNM cognitivi .....	24
<b>CAPITOLO 2 - INDAGINE SULLA SPEED OF PROCESSING NELLA MP</b> .....	33
1. Speed of processing nella MP e scopo della ricerca .....	33
2. Materiali e Metodi .....	40
2.1. Partecipanti .....	40
2.2. Valutazione neuropsicologica: scale e batterie .....	41
3. Analisi statistica .....	44
<b>CAPITOLO 3 – RISULTATI E DISCUSSIONE</b> .....	46
1. Risultati.....	46
2. Discussione .....	53
<b>CAPITOLO 4 - CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE</b> .....	65
<b>APPENDICE</b> .....	69

A. Aree di degenerazione e sistemi e neurotrasmettitori coinvolti in MP .....	69
B. Criteri diagnostici MP (UK PD Brain Bank Criteria) .....	70
C. Trattamento farmacologico e non farmacologico nella MP.....	71
D. Fenotipo MP-D .....	76
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	77
<b>PERMESSO DI RIPRODUZIONE</b> .....	100

### ABSTRACT - ITALIANO

**Background:** La Malattia di Parkinson (MP) è un disturbo neurodegenerativo idiopatico che determina sintomi motori, neuropsichiatrici e cognitivi. Tra quest'ultimi, in letteratura emerge frequentemente un deficit di velocità di elaborazione delle informazioni o speed of processing (PS).

**Obiettivi:** Lo scopo del presente contributo è indagare il ruolo del rallentamento della velocità di elaborazione delle informazioni sul livello di prestazioni cognitive in soggetti con Malattia di Parkinson idiopatica affetti da disturbi cognitivi, per dare conferma all'ipotesi che il rallentamento della velocità di elaborazione mentale si declini come uno dei sintomi cognitivi cardine più rappresentativi del disturbo, che più di tutti differenzia i pazienti dalla popolazione sana. L'idea a monte è pertanto che i soggetti presentino un effettivo decadimento della prestazione cognitiva soltanto nei test cognitivi a tempo (che operationalizzano la PS) e che, quindi, tolto l'effetto della PS la prestazione dei soggetti con MP non dementi possa essere assimilabile a quella della popolazione sana.

**Metodo:** E' stato reclutato un campione composto da 18 soggetti affetti da MP idiopatica con mild cognitive impairment (MCI) e 18 controlli sani. Per testare il ruolo predittivo del gruppo di appartenenza sulla prestazione cognitiva in una serie di test neuropsicologici sono stati effettuati t-test per campioni indipendenti e test robusti di U-Mann-Whitney. Per stimare la dimensione dell'effetto si è analizzato il coefficiente delta di Cliff per le analisi non parametriche, e coefficienti

g di Hedges e delta di Glass per le parametriche. Tramite l'analisi della covarianza (ANCOVA) si è indagato se le differenze risultate significative permanessero oppure no escludendo l'effetto di età e scolarità sulla relazione  $Y \sim X$ .

**Risultati:** Si è riscontrata una differenza significativa nel Test di Stroop - Tempo ( $U= 62$ ,  $p = 0.004894^{**}$ , ES  $r= -0.5694444$ ), Fluenze Semantiche ( $t=3.1058$   $p=0.0038^{**}$ , ES  $g=1.03$ ) e Matrici Progressive Colorate di Raven ( $t=6.7455$ ,  $p=3.487e-07^{***}$ , ES  $\Delta =1.91$ ). In tutti e tre i casi l'effetto significativo permane escludendo l'influenza di età e scolarità (rispettivamente  $p=0.00407^{**}$ ,  $p=0.000804^{***}$ ,  $p=2.26e-08^{***}$ ). Per tutti gli altri test neuropsicologici, seppur la prestazione dei soggetti con MP sia generalmente peggiore, essa non raggiunge livelli significativamente diversi dal gruppo di controllo. Ponendo il punteggio allo Stroop-Tempo come covariata tra Matrici e gruppo di appartenenza e Fluenze semantiche e gruppo di appartenenza, l'effetto significativo permane per le Matrici ( $p=1.33e-05$ ), suggerendo una sofferenza cognitiva globale imputabile al disturbo di neurotrasmissione.

**Conclusioni:** Nei pazienti con MP-MCI la scarsa velocità dei processi di pensiero pare influenzare predittivamente le prestazioni cognitive, le quali risultano significativamente peggiori dei sani soltanto nei test ad alta richiesta di PS. Tali risultati sembrano suggerire che il rallentato processamento delle informazioni rappresenti un disturbo cognitivo primario nella popolazione con MP-MCI.

**Keywords:** Malattia di Parkinson, rallentamento psicomotorio, speed of processing, test neuropsicologici a tempo.

## ABSTRACT - INGLESE

Background: Parkinson's disease (PD) is an idiopathic neurodegenerative disorder that manifests in motor, neuropsychiatric and cognitive symptoms. Among the cognitive symptoms, a deficit in information speed of processing (PS) frequently emerges in the literature.

Objectives: This study aims to investigate the role of the slowing down of information processing speed on cognitive performance levels in individuals with idiopathic Parkinson's disease experiencing cognitive disorders, to confirm the hypothesis that slow PS is a key cognitive symptom of the disorder, which most of all distinguishes patients from the healthy population. The underlying idea is that individuals with PD exhibit an effective decline in cognitive performance only in timed cognitive tests (which operationalize PS); thus, once the effect of PS is removed, the performance of non-demented PD subjects can be comparable to that of the healthy population.

Method: The sample included 18 subjects with idiopathic PD and mild cognitive impairment (MCI) and 18 healthy controls. To assess the predictive role of group membership on cognitive performance in a series of neuropsychological tests, t-tests for independent samples and robust U-Mann-Whitney tests were conducted. Effect size was estimated using Cliff's delta coefficient for non-parametric analyses, and Hedges' g coefficients and Glass's delta for parametric ones. Analysis of covariance (ANCOVA) was used to investigate whether significant differences persisted after accounting for the effects of age and education on the Y~X relationship.

Results: Significant differences were found in the Stroop Test - Time ( $U=62$ ,  $p=0.004894^{**}$ , ES  $r=-0.5694444$ ), Semantic Fluencies ( $t=3.1058$ ,  $p=0.0038^{**}$ , ES  $g=1.03$ ) and Raven's Colored Progressive Matrices ( $t=6.7455$ ,  $p=3.487e-07^{***}$ , ES  $\Delta=1.91$ ). In all three cases, significant effects remained after excluding the influence of age and education ( $p=0.00407^{**}$ ,  $p=0.000804^{***}$ ,  $p=2.26e-08^{***}$  respectively). For all other neuropsychological tests, although the performance of PD subjects was generally worse, it did not significantly differ from that of the control group. Including the Stroop-Time score as a covariate between Matrices and group membership and

Semantic Fluencies and group membership revealed a still significant effect for Matrices ( $p=1.33e-05$ ), suggesting a global cognitive impairment attributable to a disorder of neurotransmission.

Conclusions: In patients with PD-MCI, slow PS appears to influence predictively cognitive performance, which is significantly poorer than that of healthy individuals only in tests with high PS demand. These results suggest that slowed information processing represents a primary cognitive disorder in the PD-MCI population.

## INTRODUZIONE

La ‘malattia/morbo di Parkinson’ (MP) è un disturbo cronico degenerativo del sistema nervoso centrale (SNC) con effetti preminenti sul controllo di muscoli, movimento ed equilibrio. Tra le più comuni cause di disabilità neurologica (Pezzoli et al., 2004), essa prende il nome da James Parkinson, medico che nel 1817 nel celebre ‘*Trattato sulla paralisi agitante*’ la illustrò per la prima volta, descrivendola come un ‘*moto tremolante involontario, con forza muscolare ridotta nelle parti non in movimento... con progressiva propensione a piegare il tronco in avanti e a passare dal camminare al correre*’ (Jankovic, 2008). Secondo lui, in tale patologia era implicato unicamente il midollo spinale, risparmiando l’encefalo. Inoltre, scelse la definizione di ‘paralisi agitante’, a unire scarsità di movimento e tremore, e poiché vi era evidenza di quest’ultimo solo quando gli arti erano a riposo (Signorini et al., 2016). Nonostante molte considerazioni di Parkinson siano ancora valide e in linea col costrutto attuale di demenza sottocorticale<sup>1</sup> (a cui afferiscono MP, Corea di Huntington, e Paralisi Sopranucleare Progressiva) (Lezak et al., 2012), fu solo con Charcot (1890) che la malattia assunse maggiore caratterizzazione. Quest’ultimo infatti arricchì la sintomatologia descritta in origine da Parkinson (tremore e alterazione dei riflessi posturali) con una costellazione di sintomi quali rigidità muscolare, alterazioni sensoriali e compromissione delle facoltà mentali e cognitive, notando inoltre come quest’ultime deteriorassero di pari passo con l’aggravamento dei sintomi motori (Signorini et al., 2016).

---

<sup>1</sup> Dovuta a danno di aree cerebrali subcorticali, comprende disordini gangliobasali e varie condizioni sottocorticali vascolari, infettive, infiammatorie, neoplasiche e traumatiche (Cummings et al., 1988). Le malattie coinvolte sono anche dette ‘demenze fronto-subcorticali’, poiché includono pathways fronto-subcorticali o strutture sottocorticali strettamente connesse col frontale (Bonelli et al., 2008). Nella demenza sottocorticale, la compromissione cognitiva coinvolge primariamente funzioni cruciali alla sopravvivenza, filogeneticamente ed ontogeneticamente antiche (arousal, attenzione, motivazione ed emozione, velocità di elaborazione delle informazioni), mentre la demenza corticale (es. Alzheimer) mina maggiormente le abilità umane più evolute (linguaggio, prassia, ragionamento, problem solving) (Cummings, 1986). Tuttavia, il denso pattern di interconnessioni neurali tra regioni corticali e sottocorticali (Brown et al., 1988), la sovrapposizione sintomatologica (Turner et al., 2002), le atrofie sottocorticali evidenti nelle demenze corticali e viceversa le alterazioni corticali presenti nei disturbi sottocorticali (Nayyar et al., 2009) spingono verso una ridefinizione non più strettamente categoriale, con distinzioni comportamentali più nette solo per gli stadi iniziali di malattia (Lezak et al., 2012).

Egli osservò come *‘la mente diventi offuscata e la memoria perduta’* enfatizzando quindi una compromissione attentiva, esecutiva e mnestica, a differenza di Parkinson, secondo cui vi era *‘assenza di alterazioni sensitive e dell’intelletto’* (Papagno et al., 2020). Solo negli ultimi decenni però, grazie alle scoperte dei meccanismi neurofisiopatologici associati allo sviluppo della MP, sono stati effettuati progressi cruciali nella comprensione del disturbo, il quale, oltre al corteo sintomatologico motorio, determina appunto una serie di alterazioni cognitive, tra cui una maggiore lentezza di elaborazione delle informazioni (speed of processing, PS). Già nel 1922, infatti, il neurologo Naville introdusse il termine *bradifrenia* o *acinesia psichica* (letteralmente un rallentamento globale delle funzioni psichiche, in particolare del corso del pensiero) tra le molteplici difficoltà cognitive e psicologiche che caratterizzano la MP (Levy et al., 2002).

Il presente contributo è pertanto teso all’approfondimento delle implicazioni della compromissione della velocità di elaborazione delle informazioni sulla competenza cognitiva nella MP, ai fini di comprendere se in tale patologia la scarsa prestazione cognitiva si possa attribuire primariamente all’influenza del rallentamento psicomotorio.

Il primo capitolo attuerà una panoramica delle conoscenze generali attualmente raggiunte in letteratura sulla MP, caratterizzata da eziopatogenesi a grande complessità multifattoriale e massiccia eterogeneità nei sintomi e negli outcomes (Deng et al., 2022).

Nel secondo capitolo, core della presente dissertazione, verrà analizzata la capacità nella velocità di elaborazione delle informazioni in un campione di soggetti di nazionalità italiana affetti da MP idiopatica e alterazione cognitiva, valutato tramite un’ampia batteria di test neuropsicologici.

I due capitoli conclusivi evidenzieranno quanto emerso dall’indagine sperimentale e si apriranno alle potenziali implicazioni future.

## CAPITOLO 1 - LA MALATTIA DI PARKINSON

### 1. Epidemiologia

La MP è una patologia idiopatica cronico-neurodegenerativa ad insorgenza insidiosa ed eziologia spesso ignota (Signorini et al., 2016), dovuta alla progressiva degenerazione di alcune strutture nervose che costituiscono il sistema motorio extrapiramidale, primariamente implicato nel controllo sull'attività spinale e autonoma, attuando modulazione e mantenimento di postura, tono muscolare, velocità e sequenziamento dei movimenti (Gazzanica et al., 2014). È seconda alla Malattia di Alzheimer (AD-Alzheimer's Disease) per diffusione, con un tasso di prevalenza di 6,2 milioni (Bini et al., 2022), il quale aumenta con l'avanzare dell'età. Precisamente, la diagnosi riguarda l'1-2% della popolazione sopra ai 65 anni (Poewe et al., 2017) e il 4% degli ultra 85enni. Il crescente focus sull'identificazione dei segni precoci ha rovesciato però la convinzione che l'MP coinvolga solo l'anziano (Signorini et al., 2016), in quanto è emerso che 1 paziente su 4 abbia meno di 50 anni, il 5-10% manifesti sintomi iniziali tra i 21 e 40 anni, e, addirittura prima dei 20 anni, seppur raramente (SIN, 2016). Dato l'aumento dell'aspettativa di vita, e, poichè la MP è tra i disturbi neurologici che sta crescendo più velocemente, il Global Burden of Diseases Study stima che il tasso di MP si aggirerà intorno ai 13 milioni nel 2040 (Dorsey et al., 2018). La patologia coinvolge con lieve prevalenza il sesso maschile (rapporto 3:2), suggerendo un certo ruolo protettivo degli estrogeni (Saunders- Pullman, 2003). Inoltre, nelle donne l'esordio del disturbo appare ritardato, e preceduto da minori sintomi preclinici. In aggiunta, esse sviluppano con più probabilità un fenotipo 'tremor dominant' più benigno, unito a deterioramento motorio meno severo e degenerazione gangliobasale più localizzata (Haaxma et al., 2007).

Tutte le etnie sono interessate, ma i caucasici appaiono più spesso affetti rispetto ad afroamericani e asiatici (Wright Willis et al., 2010), come confermato da uno studio in cui la probabilità degli afroamericani di ricevere la diagnosi di MP era della metà rispetto ai caucasici (Dahodwala et al.,

2009). In termini di comorbidità, la MP può coesistere con AD e patologie cerebrovascolari, soprattutto negli anziani (APA, 2013).

## 2. Fase prodromica e decorso

Trattandosi di un quadro neurodegenerativo, quindi di un progressivo e sempre più macroscopico decadimento anatomico-funzionale del cervello (Làdavas, et al., 2020), vi è un aggravamento delle lesioni intraneuronali e della sintomatologia (Heiko et al., 2004) che culmina nella fase conclamata della patologia (De la Serna, 2020). Gli studi sulla neuropatologia nigrostriatale stimano infatti che l'inizio del danno cerebrale, ossia la fase preclinica (prodromica o di incubazione), sia retrodatabile dai 5/6 ai 20 anni rispetto all'esordio delle franche manifestazioni motorie, necessarie per poter effettuare la diagnosi (Signorini et al., 2016). In questo intervallo temporale variabile, pur non essendo ancora evidenti i segni motori della MP, è quindi già in atto un lento processo neurodegenerativo, primariamente a livello della sostanza nera (Lezak et al., 2012), testimoniato da un ampio spettro di manifestazioni sintomatologiche principalmente non motorie (Savica et al., 2010), anch'esse variabili tra i pazienti in sequenza e tempi di comparsa (Schapira et al., 2017). Di conseguenza, la contezza di una fase preclinica così largamente predatabile guida oggi la ricerca scientifica alla rivelazione di biomarcatori predittivi e alla migliore identificazione dei fattori di rischio/protettivi per la MP (Savica et al., 2010). La Figura 1 mostra il decorso sintomatologico motorio e non motorio dalla fase prodromica a quella clinica.

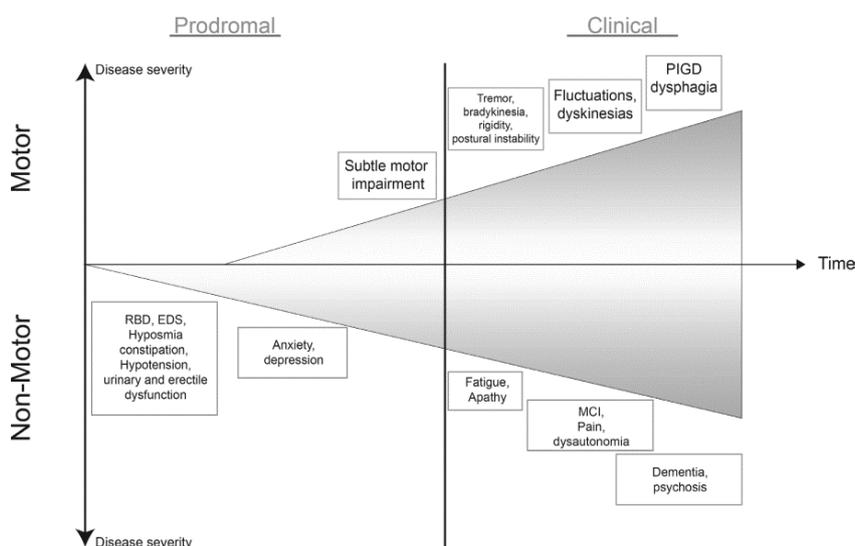


Figura 1 - Decorso MP da fase prodromica a clinica (da Jankovic et al., 2020, col permesso di BMJ Publishing Group Ltd.)

(PIGD: postural instability gait disorder; EDS: excessive daytime sleepiness; RBD: REM sleep behavior disorder)

Nella MP, i sintomi motori, che possono fluttuare prima di divenire stabili, diventano clinicamente apprezzabili e manifesti solo quando è perduto approssimativamente il 60/80% dei neuroni dopaminergici (Schapira et al., 2017). Solitamente il loro esordio è associato a disturbi non specifici, come tremore, dolore, intorpidimento, fatica nei compiti ripetitivi (es. lavarsi i denti) e in compiti motori fini (es. scrittura manuale) (McPherson et al., 2009). Questa sottile compromissione motoria può apparire temporaneamente durante la fase prodromica, solitamente in situazioni stressanti, e poi recedere per anni, fino a che la patologia diviene ovvia (Lezak et al., 2012).

La nota teoria eziopatogenica di Braak et al. (2003) propone che la degenerazione sottesa alla MP, data dall'accumulo di corpi di Lewy, si inneschi a livello di bulbo olfattivo e nucleo motore dorsale del vago (stadio I e II), fasi in cui si è ancora asintomatici. Vi è poi graduale coinvolgimento di formazione reticolare, locus coeruleus, sostanza nera e sistema limbico (amigdala e ippocampo) (stadio III e IV), fasi in cui i sintomi motori parkinsoniani diventerebbero manifesti (SIN, 2016). Si giunge poi al coinvolgimento corticale, prima nella mesocorteccia temporale, poi in corteccia motoria, aree associative e prefrontali (stadio V e VI) (Turcano, 2014).

Per la valutazione della progressione della gravità dei sintomi una delle scale di classificazione più utilizzate è quella di Hoehn e Yahr, che individua vari stadi (Tabella 1).

*Tabella 1: Progressione gravità dei sintomi (da De la Serna et al., 2020)*

0	Assenza di sintomi visibili della patologia
1	Lieve tremore monolaterale mani/arti superiori, cambiamenti postura/andatura, lieve trascinamento piedi, primi sintomi rigidità.
2	Tremore bilaterale 'compensato' modificando postura e andatura, iniziale piegamento in avanti, difficoltà equilibrio e movimenti.
3	Rallentamento psico-motorio, gravi problemi in deambulazione ed equilibrio.
4	Inabilità muscolare, serve aiuto per stare in piedi.
5	Massima gravità e invalidità, tremore costante, impossibile stare in piedi/camminare, totale perdita dell'indipendenza.

Tra i fattori associati ad un decorso più lento e benigno rientrano esordio in età non avanzata, cognizione intatta e pochi sintomi motori bilaterali all'esordio. Viceversa, una progressione più rapida pare correlare con la presenza di instabilità posturale, difficoltà nell'andatura, declino cognitivo, età di esordio più avanzata, depressione precoce, sintomi motori precoci e, nel 70% dei casi, esordio con tremore (Selikhova et al., 2009). Rispetto al tremore, tuttavia, altri studi hanno riportato che, quando esso predomina, il corso della patologia sia più probabilmente benigno (Wooten, 1990). Ad esempio, in pazienti con tremore non dominante è emersa maggiore disabilità cognitiva e maggiore concentrazione di corpi di Lewy corticali e beta-amiloide corticale rispetto ai soggetti tremor dominant e con esordio precoce della MP (Lezak et al., 2012)

### **3. Fattori di rischio e di protezione concomitanti all'eziologia**

Il parkinsonismo idiopatico è un disturbo multifattoriale, con un'eziopatogenesi imputabile a svariati agenti causali e cofattori di rischio (Bronstein et al., 2009) e un'insorgenza che pare causata dall'interazione complessa tra suscettibilità genetica ed esposizione ambientale (Signorini et al., 2016). La MP derivata da un'alterazione genetica si attesta nel 5-10% dei casi (Bronstein et al., 2009), con un tasso di concordanza più elevato nei gemelli omozigoti rispetto ai dizigoti (Tanner et al., 1999). Il 10% dei pazienti presenta un'anamnesi familiare positiva per la MP, predisposizione che li esporrebbe ad un rischio lievemente maggiore rispetto alla popolazione generale. In caso di predisposizioni genetiche alla MP l'età di esordio è tendenzialmente precoce (Gonzales-Usigli, 2018), pertanto vi è maggiore contributo genetico nei casi di esordio giovanile. Al contempo però in questi pazienti il decorso è tipicamente più benigno di coloro con insorgenza tardiva del disturbo (Gonzales-Usigli, 2018). Gli studi sulle mutazioni implicate nelle forme familiari ed ereditarie della MP hanno individuato alcuni geni che, quando mutati o soggetti ad alterata espressione, ne sarebbero responsabili (Greenamyre et al., 2004). La Tabella 2 riassume le principali mutazioni genetiche rilevate nella MP.

Tabella 2: Principali mutazioni genetiche rilevate nella MP  
(adattata da Olanow, 1990; Greenamyre et al., 2004; Alter et al., 2013; Signorini et al., 2016).

Alfa-sinucleina [SNAC(PARK1/PARK4)] [Eredità autosomica dominante]	In rare forme familiari di MP sono emerse mutazioni del gene codificante per l'alfa-sinucleina (SNAC) (causando iper-espressione o mancata degradazione di essa). Esse possono causare ridotto controllo del traffico vescicolare e formazione di pori nelle vescicole provocando la deplezione di dopamina (DA) da esse o l'interazione con la DA citoplasmatica, creando specie tossiche.
Parkina (PARK2) [Eredità autosomica recessiva] UCH-L1 (PARK5) [Eredità autosomica dominante]	Essi compongono il sistema ubiquitina-proteasomi, il quale, degradando le proteine con conformazione anomala o danneggiate, è deputato alla detossificazione e alla pulizia dei metaboliti neurotossici, riducendone la concentrazione cerebrale e riciclandoli in aminoacidi riutilizzabili tramite un meccanismo ATP-dipendente. Il malfunzionamento di tale sistema, come sembra nella MP, provocherebbe un accumulo di proteine malripiegate e tossiche, e conseguente danno/ morte del neurone, bloccando dunque il corretto funzionamento delle cellule dopaminergiche.
PINK1(PARK6)- Dj1 (PARK7) [Eredità autosomica recessiva] LRRK2 (PARK8) [Eredità autosomica dominante]	Geni implicati nel funzionamento mitocondriale e/o nella protezione dei neuroni contro lo stress ossidativo. Fin dal 1990, con la sua <i>Teoria dello Stress Ossidativo</i> , Olanow ipotizzò un alterato funzionamento di alcuni geni che codificano enzimi detossificanti. L'ipotesi era che la morte neurale fosse ascritta ad un aumento di ferro o a un decremento delle difese antiossidanti, quindi a un coinvolgimento della tossicità dei radicali liberi nella degenerazione dei neuroni DAergici. A conferma, il contenuto totale di ferro nella substantia nigra dei pazienti con MP è risultato maggiore rispetto ai controlli.

Anche rispetto alle forme sporadiche di MP sono state evidenziate associazioni significative con la presenza di polimorfismi in alcuni geni. Tra questi: NAT2, MAOB, GSTT1 (Tan et al., 2000), l'allele ApoE-ε2 (Huang et al., 2004) e l'aplotipo H1 Tau (Healy et al., 2004). Ad oggi, grazie alle avanzate metodologie quali i 'genome wide association studies (GWAS)' sono state individuate come potenziali fattori di rischio oltre 20 forme monogenetiche di MP e 100 loci (Blauwendraat et al., 2019). In ogni caso poche evidenze supportano l'ipotesi che la MP sia trasmissibile su base ereditaria, viceversa molti studi sottolineano che alcuni fattori genetici possono invece aumentare la suscettibilità individuale all'azione di agenti tossici endogeni ed esogeni (Signorini et al., 2016). Per ciò che concerne il versante ambientale, Davis et al. (1979) hanno evidenziato che l'assunzione della neurotossina meperidina (MPTP), oppiaceo con azione analgesico-narcotico, provochi i sintomi della MP, poiché la MPTP si lega con elevata affinità alle cellule DA-ergiche della

substantia nigra pars compacta (SNpc), distruggendole. In particolare, l'MPTP induce parkinsonismo mediante l'inibizione selettiva della funzione mitocondriale, la cui compromissione è emersa essere coinvolta in modo cruciale nell'eziopatogenesi della MP (Koo et al., 2013). Si è poi ipotizzato che composti ambientali simili alla MPTP potessero determinare effetti analoghi. In effetti, l'epidemiologia ha appurato che l'esposizione a sostanze tossiche quali metalli (es. manganese, zinco, ferro, rame), idrocarburi/solventi (es. trielina) (SIN, 2016) xenobiotici (es. monossido di carbonio) (Lai et al., 2002) e pesticidi (erbicidi, fungicidi, insetticidi) (Tsuboi, 2012) possa aumentare il rischio di malattia. A conferma, i più esposti, come agricoltori e contadini, hanno un rischio aumentato (Bronstein et al., 2009). Le tossine infatti compromettono la funzione mitocondriale, causando conseguente stress ossidativo, malripiegamento proteico e aggregazione di proteine inclusa l' $\alpha$ -sinucleina, rendendo pertanto le cellule più vulnerabili a una serie di processi, come l'esocitosi (Greenamyre et al., 2004). Come accennato, gli avanzamenti nella ricerca sulla genetica della MP hanno pertanto evidenziato un ruolo prominente della disfunzione dell'attività mitocondriale nella sua eziopatogenesi (Henchcliffe et al., 2008) dato che polimorfismi nei geni mitocondriali aumentano drasticamente il rischio di insorgenza (Greenamyre et al., 2004).

Tra i fattori di rischio, anche anemia (Savica et al., 2010) ipo-ipertensione, diabete di tipo 2, costipazione e depressione (Simonet et al., 2022) hanno mostrato un'associazione con una successiva diagnosi di MP. Come Simonet et al. (2022) aggiungono, sono state notate associazioni anche per epilessia e perdita dell'udito, pur se poco considerati in letteratura. Inoltre, si è riscontrato che anche l'esposizione a infezioni cerebrali (Rajput et al., 1986), encefaliti virali, aterosclerosi cerebrale e altri stati postvirali (Lezak et al., 2012) possano favorire lo sviluppo di MP. Un ruolo importante è giocato anche dai traumi cranici ripetuti (TBI- *traumatic brain injury*) (Stern, 1991). Si pensi al celebre boxer Muhammad Ali, affetto da MP (Lezak et al., 2012).

Tra i fattori protettivi è invece annoverata l'esposizione al fumo di sigaretta, che pare riduca la probabilità di MP fino al 50% (Rivera-Oliver et al., 2014). La nicotina, infatti, il cui ruolo è

essenziale nell'attività del SNC, aumenta il rilascio di DA a livello striatale, ed è inoltre capace di inibire l'enzima monoaminossidasi, implicato nello stress ossidativo (Quik et al., 2009).

L'effetto neuroprotettivo è presente anche in consumatori di caffeina (soprattutto uomini) (Lezak et al., 2012) e farmaci antinfiammatori non steroidei (Bronstein et al., 2009): tali sostanze, infatti, hanno un effetto protettivo sulle cellule gangliobasali (Obeso et al., 2010). Tra le abitudini alimentari è risultato come certi nutrienti possano aumentare il rischio individuale di MP o fungere da neuroprotezione (avendo i nutrienti un ruolo essenziale nel funzionamento mitocondriale, nella funzione antiossidante e nel contrasto ai radicali liberi). Tra i cibi correlati positivamente col potenziale sviluppo e maggiore incidenza di MP vi è il consumo giornaliero di latte, indipendentemente dalla dose di calcio immessa (Kyrozis et al., 2013). Anche un'alimentazione povera può accrescere lo stress ossidativo, impedendo potenzialmente la difesa antiossidante (Seidl et al., 2014). Contrariamente, effetti neuroprotettivi sono derivati da una dieta varia e bilanciata, con abbondanti vitamine (antiossidanti, vitamina A, C, E, beta-carotene), frutta e verdura, soprattutto quella contenente nicotina (Okubo et al., 2012), e assunzione moderata di omega-3, acidi grassi, tè, frutti rossi/ nero-violacei e buccia d'uva (resveratrolo).

#### 4. Etiologia e neurofisiopatologia

La MP è una sinucleinopatia, ossia un disturbo da deposito di sinucleina (così come demenza con Corpi di Lewy e Atrofia Multisistemica) (Gonzales-Usigli, 2018). Il Box 1 offre una panoramica sull'alfa-sinucleina, coinvolta sia nelle forme familiari che sporadiche di MP (Fleming et al., 2021).

**Box 1 – Alfa-sinucleina** È una proteina fibrosa presinaptica che agisce sulla trasmissione nervosa regolando il reuptake neurotrasmettitoriale (riciclo vescicolare, immagazzinamento e rilascio dei neurotrasmettitori). (Calabresi, 2021). Nella MP, a causa della disfunzione mitocondriale, dell'alterata degradazione delle proteine, dello stress ossidativo e della neuroinfiammazione (Fleming et al., 2021), l'alfa-sinucleina subisce modificazione ossidativa.

Di conseguenza tende ad assumere conformazione anomala e a polimerizzare (Calabresi, 2021) innescando nei neuroni aggregazione e accumulo di protofibrille di alfa-sinucleina (conformazioni tossiche), le quali provocano perdita dell'omeostasi cellulare e morte neuronale, interferendo quindi anche sulla trasmissione sinaptica (Stefanis, 2012). Inoltre, l'alfa-sinucleina può formare addotti con i dopamino-chinoni, il che accelera la sua aggregazione (Greenamyre et al., 2004). Pertanto, il focus sulla tossicità causata dalla disregolazione di tale proteina orienta i ricercatori alla scoperta di nuove strategie terapeutiche per la MP e le altre sinucleinopatie. (Stefanis, 2012), in particolare sono in crescita i trial preclinici e clinici basati su strategie antiinfiammatorie (es. immunoterapie basate sul blocco del misfolding di alfa-sinucleina) (Fleming et al., 2021).

Il segno patologico distintivo della MP è infatti la neuroinfiammazione causata dalla formazione e accumulo intracellulare di neuriti e corpi di Lewy<sup>2</sup> (Làdavas et al., 2020), inclusioni proteiche citoplasmatiche (composte principalmente dall'alfa-sinucleina) che si sviluppano nel neurone soppiantando altri elementi della cellula, e rendendola particolarmente sensibile allo stress ossidativo, dunque a degenerazione (Chaturvedi et al., 2013)<sup>3</sup>. A ciò consegue un severo depauperamento neuronale a carico della sostanza nera (SN), ma anche del locus coeruleus e di altri nuclei troncoencefalici (McPherson et al., 2009), quindi delle strutture del sistema extrapiramidale, deputato a mantenimento di postura e tono muscolare (Lezak et al., 2012) e alla modulazione del movimento innescato dalle vie motorie corticali piramidali (Watson et al., 2012) (che invece intervengono nei movimenti volontari - Lezak et al., 2012).

La MP, infatti, è considerata una patologia extrapiramidale, in quanto caratterizzata da deficit a livello dei gangli della base<sup>4</sup>, un complesso sottocorticale implicato in produzione, iniziazione,

---

<sup>2</sup> In casi rari, es. con mutazione gene PARK2, il soggetto con MP non presenta corpi di Lewy (Gonzales-Usigli, 2018).

<sup>3</sup> Altro segno patognomico, dovuto alla perdita neurale in SN, è la massiccia riduzione nella SN di neuromelanina, (pigmento contenuto nei neuroni DAergici nigrostriatali) (Nagatsu et al., 2022), la quale pare assumere funzione protettiva contro tossine e radicali liberi e un certo potere chelante per il ferro. Tale deplezione, dovuta all'autossidazione DAergica, determina la produzione di chinoni tossici, che compromettono l'attività nervosa (Zecca et al., 2001).

<sup>4</sup> I gangli della base sono 5 nuclei posti in prosencefalo e mesencefalo (Gazzanica et al., 2014) cospicuamente interconnessi tra loro e con gli adiacenti nuclei talamici (Signorini et al., 2016). Essi sono: substantia nigra (SN, suddivisa in pars compacta SNpc e reticolata SNpr), nucleo caudato e putamen (che formano il corpo striato dorsale), globo pallido (Gp, costituito da segmento interno GPi ed estremo Gpe) e nuclei subtalamici (NST). I principali neurotrasmettitori dei gangli della base sono dopamina, acetilcolina e GABA (Lezak et al. 2012).

esecuzione, coordinazione, controllo, ampiezza, direzione e inibizione del movimento (Watson et al., 2012) (ma anche apprendimento, emozioni e memoria procedurale—Brown et al., 2005), nello specifico da degenerazione dei neuroni dopaminergici nella via nigrostriatale, ossia uno dei principali pathway efferenti della DA nel cervello, che collega la sostanza nera pars compacta con lo striato dorsale (caudato e putamen).

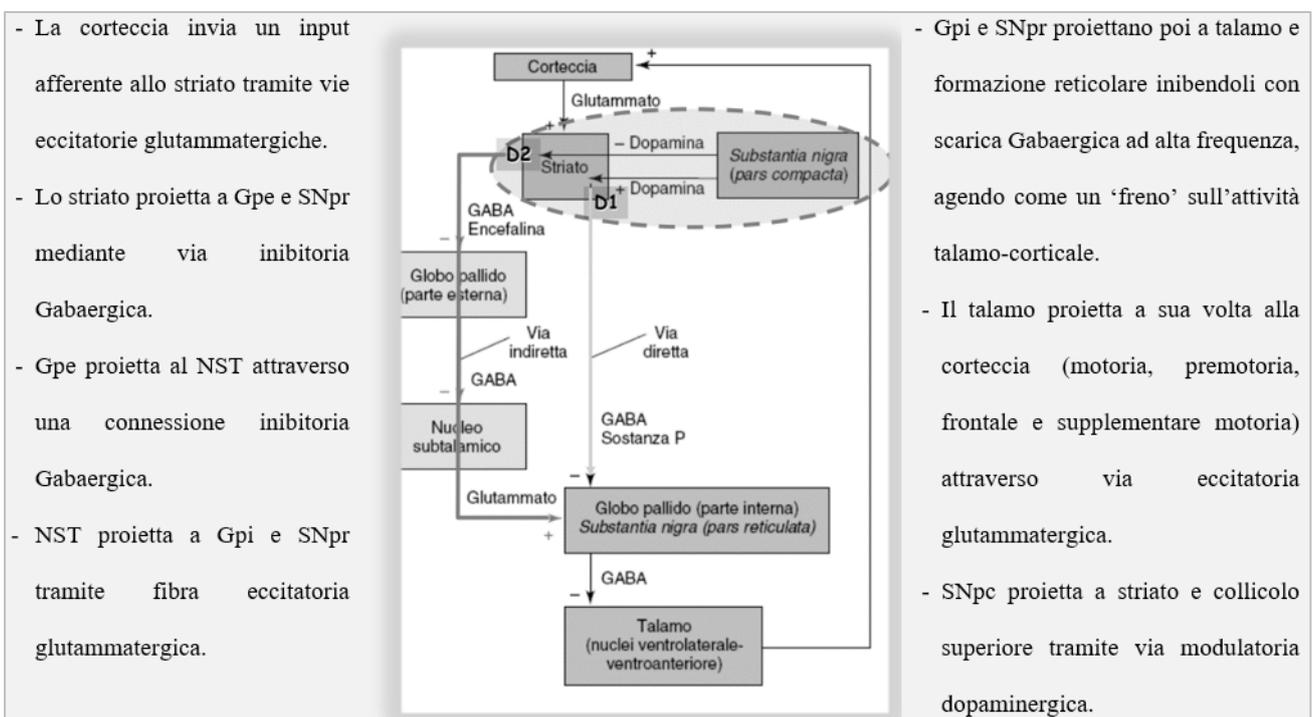
Infatti, la drastica perdita neurale nella sostanza nera (SN), che sintetizza e proietta la dopamina (DA) (Gazzanica et al., 2014), è accompagnata a riduzione dopaminergica non solo a livello di tale nucleo, ma anche nell'adiacente corpo striato (caudato e putamen) (Lezak et al., 2012) e nelle relative proiezioni dirette ad esso e alla corteccia cerebrale (Nutini, 2018). Le sinapsi contattate in questa via si occupano, come citato, del controllo motorio (Watson et al., 2012).

Come accennato, circa il 70% dei terminali nervosi striatali e intorno al 60% dei neuroni dopaminergici nella SN vengono persi prima che i sintomi clinici della MP diventino evidenti (Davie, 2008). La perdita di DA determina quindi le tipiche alterazioni motorie della MP (Gonzales-Usigli, 2018) e il tasso di depauperamento appare direttamente correlato alla severità di tali sintomi (Dubois et al., 1992), fino a potenziale paralisi completa (Signorini et al., 2016). Box 2 per un approfondimento di biosintesi e implicazioni della DA.

**Box 2 - Dopamina** Nonostante i neuroni DAergici rappresentino meno dell'1% dei neuroni totali nel cervello, la DA assolve un ruolo cruciale (Marsden, 2006). La produzione di tale neurotrasmettitore, appartenente alla famiglia delle catecolamine, spetta in parte alla midollare del surrene e prevalentemente alla pars compacta della substantia nigra e alla VTA (*area ventrale tegmentale*) del mesencefalo, i cui neuroni inviano la DA alle zone del cervello che controllano il movimento (Bahena- Trujillo, et al., 2000). Essa è un modulatore critico di funzioni motorie (Landi, 2021), apprendimento, motivazione, (Berke, 2018), emozioni, comunicazione neuroendocrina (Bahena - Trujillo, et al., 2000), formazione e mantenimento delle associazioni stimolo-ricompensa e ricompensa-risposta e comportamenti goal-directed (Wise 2004). È pertanto una sostanza essenziale nel sistema cerebrale di gratificazione e reward (a seguito del quale i suoi livelli aumentano vs diminuiscono con stimoli spiacevoli o inattesi) e nell'azione di varie sostanze d'abuso associate a dipendenza (es. anfetamine e cocaina), tramite un circuito che dalla SN passa per

l'accumens e arriva in corteccia prefrontale (PFC) fino alle regioni orbitofrontali (PFC ventrale) (Marsden, 2006). La biosintesi della DA, mediata da vari enzimi, subisce varie tappe di conversione: dall'aminoacido L-fenilalanina (tramite enzima fenilalanina idrossilasi) a L-tirosina, da questa (tramite tirosina idrossilasi) a L-dopa, da questa (tramite L-DOPA decarbossilasi) a dopamina. La DA fa anche da intermediario nella biosintesi di noradrenalina (tramite enzima dopamina beta-idrossilasi) e adrenalina (tramite enzima feniletanolamina N-metiltransferasi). (Bahena-Trujillo, et al., 2000). Esistono due famiglie di recettori DAergici, dette D1 e D2, entrambe associate a proteine G. La famiglia D1 include i sottotipi D1 e D5, localizzati a livello postsinaptico nelle zone di proiezione del circuito DAergico (es. striato) (Missale et al., 1998). La famiglia D2 (sottotipi D2, D3 e D4) si presenta in due diverse isoforme, short (D2S) e long (D2L). La D2S, fortemente espressa nel soma e nell'assone, predomina in ipotalamo e mesencefalo, mentre la D2L, più espressa postsinapticamente, prevale in striato e nel nucleus accumbens (Khan et al., 1998).

I gangli della base ricevono afferenze prevalentemente da talamo e neocorteccia (in particolare dalle aree prefrontali, motorie, premotorie, motorie supplementari e somatosensoriali - Signorini et al., 2016) e tramite il talamo riproiettano in corteccia (Obeso et al., 2010). Dunque, la perdita di DA può culminare in disconnessioni frontali (Jacobs, et al., 2003). La Figura 2 descrive specificamente le afferenze ed efferenze di tale pathway.



- La corteccia invia un input afferente allo striato tramite vie eccitatorie glutammatergiche.
- Lo striato proietta a Gpe e SNpr mediante via inibitoria Gabaergica.
- Gpe proietta al NST attraverso una connessione inibitoria Gabaergica.
- NST proietta a Gpi e SNpr tramite fibra eccitatoria glutammatergica.

- Gpi e SNpr proiettano poi a talamo e formazione reticolare inibendoli con scarica Gabaergica ad alta frequenza, agendo come un 'freno' sull'attività talamo-corticale.
- Il talamo proietta a sua volta alla corteccia (motoria, premotoria, frontale e supplementare motoria) attraverso via eccitatoria glutammatergica.
- SNpc proietta a striato e collicolo superiore tramite via modulatoria dopaminergica.

Figura 2 - Connessioni afferenti (input) ed efferenti (output) dei gangli della base(adattata da Berardelli, 2015; Signorini et al., 2016)

A connettere tale circuito esistono due vie principali, una diretta (che porta all'attivazione della corteccia motoria) e una indiretta (che porta all'inibizione del movimento) (DeLong et al., 2007), modulate in modo differente dalla proiezione DAergica proveniente dal mesencefalo, con azione opposta su Gpi e SNpr (i punti di uscita del segnale - Landi, 2021) e pertanto su talamo e corteccia. La via diretta connette direttamente lo striato con GPi e SNpr, inibendo i neuroni di queste ultime due strutture. Tale circuito tende a disinibire il talamo (disinibizione vie talamo-corticali) e a facilitare il movimento agendo con effetto finale eccitatorio sulle aree motorie (Berardelli, 2015). Pertanto, il rilascio di DA nello striato, attivando i recettori D1, consente la trasmissione lungo la via diretta, che facilita il movimento (Nieuwenhuys et al., 2007).

Al contrario il circuito indiretto proietta su GPi e SNpr indirettamente, dopo un passaggio intermedio nel GPe e NST. Ciò disinibisce il NST, da cui, grazie all'aumento dell'eccitazione, parte una proiezione glutammatergica eccitatoria verso GPi, e SNpr. Da qui partono le principali efferenze gabaergiche inibitorie dei nuclei della base, dirette al talamo e quindi alla corteccia (inibizione talamo-corticale). Tale circuito sopprime quindi l'attività motoria (Obeso et al., 2010). Quindi il rilascio di DA nello striato, stimolando i recettori D2, inibisce la trasmissione lungo la via indiretta che limita il movimento, con conseguente facilitazione motoria (Nieuwenhuys et al., 2007). Dunque, la via DAergica nigrostriatale, modulando l'attività delle due vie, dà alla corteccia motoria istruzioni facilitatorie circa l'esecuzione di programmi di tipo prevalentemente autonomo (Lucetti, 2010).

La perdita di DA nigrostriatale che avviene nella MP altera il delicato equilibrio inibitorio ed eccitatorio di tale sistema, riducendo la facilitazione D1 mediata lungo la via diretta, che quindi non viene eccitata, e l'inibizione D2 mediata lungo la via indiretta, che quindi non viene inibita (Pisani et al., 2003). L'effetto finale è una riduzione della trasmissione eccitatoria da parte del talamo verso la corteccia (Signorini et al., 2016), con conseguente perdita dell'attivazione delle aree corticali coinvolte nella programmazione e nella regolazione del movimento e, quindi, difficoltà

motoria. Inoltre, vengono meno gli input inibitori DAergici sugli interneuroni colinergici, presenti in queste complesse interconnessioni, determinando un'alterazione dell'equilibrio tra DA e acetilcolina (Ach), con conseguente iperattività colinergica responsabile del tremore a riposo tipico del parkinsonismo (Pisani et al., 2003). Quindi l'innervazione eccitatoria (Ach) prevale su quella inibitoria a causa della carenza di DA nel sistema nigrostriatale (Signorini et al., 2016). In generale quindi la perdita di DA sembra la ragione dell'iperattività del circuito gangliobasale (Landi, 2021). Nella MP si ha soprattutto una riduzione dell'attività inibitoria lungo la via diretta (Signorini et al., 2016). A causa dello scarso input eccitatorio dopaminergico dalla SN, nel corpo striato diminuisce l'output per la via diretta (la quale non viene eccitata), mentre la via indiretta non viene inibita. Ciò determina un'eccessiva inibizione talamica (esercitata dal GPi) e quindi una riduzione dell'eccitazione corticale e del movimento (Signorini et al., 2016). In termini funzionali, a questo punto, la corteccia ha la facoltà di continuare la pianificazione motoria, ma con deficit nel normale funzionamento dei gangli della base, la compromissione si concentra sull'incapacità di iniziare velocemente un movimento (Gazzanica, et al., 2014).

Nonostante la MP sia conosciuta come un disturbo dopaminergico, è ormai noto che essa coinvolga il danneggiamento di ulteriori sistemi neurali e neurotrasmettitoriali (vedi appendice A) (Arciniegas et al., 2001). La perdita neurale e la patologia dei corpi di Lewy sono infatti visibili in regioni quali: sistema olfattivo, proencefalo basale (substantia innominata, ipotalamo, corpi mammillari), tronco encefalico (formazione reticolare, nucleo del rafe dorsale), midollo spinale e sistema nervoso autonomo periferico. È stato evidenziato anche il danneggiamento di altri sistemi neurotrasmettitoriali, quali il sistema noradrenergico (lesioni del locus coeruleus deprivano la corteccia dalla fonte noradrenergica- Arciniegas et al., 2001), acetilcolinergico (perdita cellulare nei nuclei basali di Meynert) (Lerner et al., 2008) e serotoninergico (nuclei del rafe) (Bohnen et al., 2006). La concomitante riduzione di neurotrasmettitori non DAergici contribuisce probabilmente al quadro della MP (Pillon et al., 1989). Ad esempio, la disfunzione di Ach è stata associata a sintomi

come deficit attentivi, fluttuazioni nella vigilanza, allucinazioni visive (McPherson et al., 2009), alterata percezione del tempo e memoria (Làdavas et al., 2020).

Nella MP vi è inoltre una profonda implicazione della corteccia frontale, anch'essa danneggiata (Lezak et al., 2012) in quanto target delle deficitarie proiezioni dopaminergiche nigro-striatali (Parker et al., 2013).

## 5. Sintomatologia della MP

La MP è caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche, quali sintomi motori, tipicamente considerati i segni cardinali della patologia<sup>5</sup>, e sintomi non motori (cognitivi e neuropsichiatrici) (Jankovic, 2008).

### 5.1. Sintomi motori primari e secondari

La MP, a causa dell'insufficiente produzione o azione della DA, è caratterizzata da massiccia perdita del controllo motorio (Lezak et al., 2012). È comune una lateralizzazione del disturbo, con tremore o rigidità su un solo lato o arto (Uitti et al., 2005). I due fenotipi motori classici di MP, che si distinguono anche a livello prognostico, sono il fenotipo tremotigeno (prevale tremore) e acinetico-rigido (predominano rigidità e bradicinesia) (Papagno et al., 2020). I sintomi chiave sono: ***Tremore a riposo*** – Movimento involontario grossolano relativamente rapido e ritmico, con frequenza tra i 3 e 5 Hz, meno prominente/assente durante movimento intenzionale e sonno (Crawford et al., 2011) e più evidente a riposo e sotto stress (Signorini et al., 2016). È tipicamente il primo segnale della MP, rilevato in circa il 70% dei pazienti (Lieberman, 1995), dunque indice dell'esordio. Tipicamente inizia in una mano (più raramente anche in mandibola e piedi – Nutini, 2018) per poi procedere nella gamba ipsilaterale e infine negli arti controlaterali. È spesso descritto come tremore 'pill rolling' (simile al contare delle monete o sbriciolare del pane) (Finger, 2000).

---

<sup>5</sup>La diagnosi di MP idiopatica si basa sull'analisi dei segni e dei sintomi (Capriotti et al., 2016). Forse per tale motivo essa è inaccurata in circa 1 caso su 4, valutati poi con autopsia (Hugues et al., 1992). Comuni misdiagnosi includono PSP, MSA, tremore essenziale, e parkinsonismo vascolare (Selikhova et al., 2009).

**Bradicinesia** - Dal greco bradys “lento”, e kinesis “movimento”, è l’incapacità di eseguire rapidamente con facilità l’attività motoria volontaria, unita all’esitante e rallentata iniziazione del movimento stesso (acinesia) (Gonzales-Usigli, 2018). Si manifesta dapprima agli arti superiori, determinando minore manualità e gestualità. Negli arti inferiori si evidenzia nel rallentamento della marcia e riduzione dell’ampiezza del passo (SIN, 2016), quindi l’andatura diviene lenta e strascicata (Signorini et al., 2016). I movimenti ripetitivi si riducono in frequenza, ampiezza e velocità (ipocinesia), e l’esecuzione dei movimenti sequenziali e simultanei si fa difficoltosa. La bradicinesia può subire fasi intermittenti, infatti può capitare che il soggetto esegua improvvisamente atti rapidi partendo da uno stato di blocco acinetico (cinesia paradossa), ad esempio può compensare il rallentamento motorio durante un forte arousal emozionale, come in un’emergenza (es. riesce ad afferrare qualcosa lanciaatogli al volo) (Westbrook et al., 1989).

**Rigidità muscolare (o ipertonìa plastica)** – E’ la resistenza uniforme dei segmenti corporei al movimento passivo (Signorini et al., 2016), quindi un aumento abnorme del tono dei muscoli antagonisti, anche conosciuto con il termine spasticità. Nelle fasi iniziali può essere lieve e limitata a pochi muscoli a livello di tronco, collo/spalle (Nutini, 2018) e soprattutto polso e gomito (Lezak et al., 2012). Inevitabilmente però si diffonde poi ad arti ed estremità (Taviani et al., 2012). È una condizione nota come ‘tubo di piombo’, a ricordare la costante resistenza del tubo al tentativo di essere piegato. Quando vi è simultanea presenza di tremori e ipertonìa, gli arti si caratterizzano per una condizione simile alla resistenza di una ‘ruota dentata’ o di un ‘cricchetto’, ossia il succedersi di scatti di resistenza e di rilassamento degli arti, ben visibile se qualcuno tenta di muoverli dall’esterno (Lezak et al., 2012). Dunque, la muscolatura si trova in un costante stato di tensione e irrigidimento, contribuendo alla lentezza e ridotta ampiezza dei movimenti (Signorini et al., 2016).

**Instabilità posturale** – Tipica degli stadi avanzati di malattia, e spesso il più comune sintomo d’esordio dei parkinsonismi atipici e delle sindromi parkinsoniane non idiopatiche (Taviani et al., 2012), è dovuta ad un danno del riflesso di equilibrio e raddrizzamento dell’asse del corpo (perdita

dei riflessi posturali) (Nutini, 2018). L'ampio coinvolgimento dei muscoli flessori del tronco e degli arti comporta anche un leggero spostamento del baricentro in avanti, il che implica spesso gravi difficoltà di mantenimento dell'equilibrio. L'instabilità posturale ha effetti importanti sulla deambulazione (Signorini et al., 2016) e può contribuire al verificarsi di inciampi o cadute (Samii et al., 2004). Inoltre, col progredire della malattia il paziente assume una tipica postura ricurva in avanti, protrusione della testa, adduzione delle spalle e, negli stadi avanzati, flessione di gomiti e ginocchia (atteggiamento camptocormico) (Taviani et al., 2012). Come Signorini et al. (2016) ricordano, a livello clinico è valutabile tramite il pull test, volto a verificare la capacità di correzione della postura e compensazione dello squilibrio a seguito di una lieve spinta dall'esterno (all'indietro o in avanti). Il paziente con MP mostra infatti reazioni di retropulsione e festinazione, cioè, in base alla direzione della spinta, tende a muoversi con passi piccoli e frequenti indietro o in avanti, uniti a evidente fatica nel fermarsi, sinonimi della mancata abilità nel recuperare l'equilibrio dopo una perturbazione esterna dell'assetto. Appendice B per un approfondimento dei criteri diagnostici della MP (UK PD Brain Bank Criteria).

I sintomi motori secondari sono invece condizioni parallele o conseguenti ai correlati motori primari, dunque innescate anch'esse da una ridotta innervazione DAergica (Signorini et al., 2016).

Nello specifico, il disturbo cinetico determina i seguenti sintomi secondari:

- Ridotto movimento degli arti** 1. Perdita della gesticolazione di accompagnamento all'espressione verbale, diminuita/ assente oscillazione pendolare degli arti superiori mentre si cammina (Taviani et al., 2012), aumento della velocità di marcia unito a riduzione dell'ampiezza dei passi (festinazione), con difficoltà a iniziare (start hesitation) e terminare la marcia (Lezak et al., 2012). La riduzione dell'ampiezza del movimento riferita agli arti superiori ha effetti anche sulla scrittura, caratterizzata da grafia a scatti e riduzione della dimensione del tratto (micrografia) (Signorini et al., 2016).
- Mimica e controllo oculomotorio ridotti** 2. Impassibilità/scarsa mutevolezza dell'espressione facciale (ipomimia o masked face), retrazione palpebrale, riflesso glabellare (Jankovic, 2008) e anormalità del movimento oculare (McPherson et al., 2009) (saccadi rallentate e diminuita frequenza di blink spontaneo) (Signorini et al., 2016).

- Disturbi fonazione e deglutizione** 3. Causati dall'irrigidimento muscolare e dall'alterata contrazione degli organi deputati a produzione vocale e deglutizione (gola ed esofago). Abbassamento del volume della voce (ipofonia) e dell'articolazione melodica del discorso (disartria ipocinetica). La voce diventa sempre più monotona, tremolante e rauca e il linguaggio poco espressivo e lento (bradilalia) o con output di velocità variabile, dunque le parole possono emergere talvolta molto lentamente e altre volte di fretta (Lezak et al., 2012). Quest'ultima tendenza è detta 'tachifemia' (accelerazione parossistica e concitata dell'emissione di suoni/frasi), spesso associata a palilalia (ripetizione di parole, frasi o sillabe) (Pezzoli et al., 2022). Per ciò che concerne la deglutizione, vi è scialorrea (eccessivo accumulo di saliva) e disfagia (difficoltà nell'ingoiare) la quale si manifesta nell'80% dei pazienti già nelle fasi precoci dell'MP (Argolo et al., 2015).
- Deficit respiratori** 4. Col progredire della MP possono emergere rigidità e bradicinesia dei muscoli della parete toracica e del diaframma, impedendo l'espansione polmonare, con conseguente difficoltà ventilatoria e alterazione del meccanismo della tosse (Fontana et al., 1998).
- Discinesie** 5. Eccesso anormale di movimenti involontari ritmici e simil-coreiformi di testa, mani e arti (Olanow et al., 2009), frequente nelle fasi avanzate di malattia (50% dei pazienti dopo 5 anni) (Lezak et al., 2012). È probabilmente dovuto all'ipersensibilità sviluppata a seguito della denervazione dei neuroni striatali, i quali non ricevono più da tempo afferenze dalla SN (Signorini et al., 2016). Inoltre, lo squilibrio tra neurotrasmettitori eccitatori e inibitori provocato dalla degenerazione dei neuroni che rilasciano DA contribuisce a determinare tale eccesso di movimenti incontrollati ma anche freezing dell'andatura (FOG - *freezing of gait*) (Olanow et al., 2009), imputabili prevalentemente all'alterazione neurotrasmettitoriale di noradrenalina e DA (Signorini et al., 2016).
- FOG** 6. Tipico degli stadi avanzati, è un breve arresto cinetico espresso tramite 'congelamento' del passo (piedi come incollati al suolo), determinante maggior rischio di cadute (Hely et al., 2005). Tale freezing motorio consiste nell'incapacità di iniziare o proseguire il movimento di fronte a improvvisi cambi ambientali, come un necessario cambio di direzione o come quando si incontrano ostacoli (es. varcare una porta o uno spazio stretto). Il FOG non mostra correlazione con bradicinesia e rigidità ma con la compromissione cognitiva (Naishmith et al., 2010). Pare infatti risultare dall'alterazione del circuito frontale e da una riduzione del volume della materia grigia nel tronco cerebrale (Tessitore et al., 2012) e nelle aree occipito-temporali (associate a

percezione e discriminazione spaziale). È stato pertanto considerato da alcuni come una conseguenza del deficit visuospatiale, da altri un effetto del deficit esecutivo, espresso nella mancata risoluzione del conflitto tra algoritmi motori (Signorini et al., 2016), nell'incapacità di sopprimere una risposta prevalente (mancato ingaggio dell'inibizione) e di passare da un set comportamentale o cognitivo ad un altro tramite aggiornamento della working memory (WM) (mancata soppressione dell'inibizione) (Cohen et al., 2014).

## **5.2.Sintomi non motori (SNM)**

Nonostante la MP, come le varie sindromi extrapiramidali, sia considerata una malattia del movimento (Goldman et al., 2011), e quindi tradizionalmente definita da uno spettro di sintomi motori, vari sintomi non motori (SNM) sono sempre più annoverati come parte integrante di questa patologia multisistemica, nella quale la degenerazione che investe i gangli della base si estende pertanto anche ad altre funzioni (Bernal-Pacheco et al., 2012). Tutti i SNM tendenzialmente aumentano progressivamente all'aumentare di durata e severità della malattia (Kulisevsky et al., 2008) e spesso mancano di responsività alle terapie dopaminergiche, poiché nella patogenesi dei SNM sono frequentemente coinvolti anche altri pathways neurotrasmettitoriali (acetilcolina, norepinefrina e serotonina), il che concorre all'eterogeneità della MP (Gjerløff et al., 2015).

### **5.2.1. SNM sensitivi, autonomici e disturbi del sonno**

Tra i SNM sensitivo-autonomici si annoverano comunemente:

- Disturbi sensoriali**
1. Sono frequenti dolore, fatica, alterata visione dei colori e compromissione olfattiva (iposmia). Tra questi, l'iposmia è emersa nel 90% delle fasi precoci (Doty, 2012) e ripetutamente descritta nella fase preclinica, antecedendo l'esordio dei sintomi motori di anni. Inoltre, è risultata significativamente associata al successivo sviluppo di MP entro 2-5 anni tra i parenti di primo grado di pazienti affetti (Ponsen et al., 2009). Il testing di tale sintomo è utile per la diagnosi differenziale, poiché la perdita olfattiva è minore o assente in altri disturbi come SMA, CBD, PSP e parkinsonismi da causa vascolare. All'esame autoptico di otto cervelli di pz con MP, i corpi di Lewy erano evidenti nei bulbi olfattivi di tutto il campione (Hawkes et al., 1997). Inoltre, l'iposmia

nella MP correla con un numero ridotto di neuroni in amigdala (Schapira et al., 2017), locus coeruleus, nuclei del rafe e nuclei basali di Meynart, suggerendo un possibile contributo del deficit colinergico, noradrenergico e serotoninergico nella perdita dell'olfatto (Doty, 2012).

**Disfunzioni  
autonomiche**

2. Tra queste si riscontrano ipotensione ortostatica (bruschi cali di pressione), disturbi genito-urinari e gastro-intestinali, eccessiva sudorazione, costipazione, disfunzione erettile (Olanow et al., 2009). Segnatamente, è noto che la costipazione possa talvolta precedere le manifestazioni motorie con un lag temporale anche di 10-20 anni (Savica et al., 2010), pertanto la sua presenza è stata associata ad un rischio significativamente maggiore di sviluppare poi MP (Abbott et al., 2001).

**Sindrome della  
gamba senza riposo**

3. Bisogno irrefrenabile di muovere le gambe unito a sensazioni spiacevoli (bruciore, prurito, formicolio), accentuato di sera e con l'inattività, meno durante il movimento (Johnson, 2015).

**Disturbi sonno**

4. Si riscontrano insonnia ed eccessiva sonnolenza diurna. Quest'ultima, colpisce fino al 50% dei pazienti (Knie et al., 2011) ed è causata dalla compromissione della secrezione circadiana di melatonina, e talvolta conseguenza della farmacoterapia DAergica (Videnovic et al., 2014). Altro segno tipico è il disturbo del comportamento della fase REM (*RBD-REM behavior disorder*) (McPherson et al., 2009), ossia la sperimentazione di sogni vividi e messa in atto di essi tramite calci, pugni, salti, urla, pianto ed eloquio, non esibendo quindi la fisiologica atonia muscolare tipica della fase REM. Tale manifestazione, associata alle sinucleopatie in generale (es. LBD e MSA) (Boeve et al., 2001) può precedere i sintomi motori della MP anche di una decade (Savica et al., 2010). Studi su animali localizzano il substrato neuroanatomico del RBD a livello tronco encefalico (nucleo pontino del locus coeruleus e formazione reticolare), coerentemente con i primi stadi di Braak (Braak et al., 2003); inoltre si evidenzia tramite imaging un'ulteriore riduzione di DA nello striato nei pazienti con RBD (Schapira et al., 2017).

### 5.2.2. SNM neuropsichiatrici

Tra i SNM della MP si annoverano anche disturbi neuropsichiatrici/affettivi, in particolare:

**Depressione**

1. Può essere difficile da rilevare, poiché a causa di ridotti movimenti ed espressività, appiattimento affettivo e affaticamento insiti alla MP, alcuni soggetti possono apparire depressi senza esserlo e viceversa in altri può essere misconosciuta e quindi non trattata (Lemer et al., 2008). Essa è una delle caratteristiche più consistenti della MP, con un range di occorrenza nel 40-60% dei casi (Tröster et al., 2008) e basso tasso di remissione (Arciniegas et al., 2001). Nella maggior parte dei casi è una

depressione lieve/moderata, ma sono riportate anche distimia e depressione maggiore. Il disturbo bipolare invece viene raramente diagnosticato (Pavan et al., 1999).

La depressione nella MP, dapprima erroneamente considerata una reazione diretta della consapevolezza d'essere affetti da una malattia cronica e progressiva (Signorini et al., 2016), è in realtà dimostrato essere presente in percentuale maggiore nei pazienti con MP rispetto a pazienti affetti da altre malattie ugualmente invalidanti (Mayeux, 1990). Altra dimostrazione è che la depressione può precedere temporalmente le manifestazioni motorie della MP (Leentjens et al., 2003). Ad ogni modo, si è visto che la depressione nella MP sia distinguibile dalla depressione idiopatica classica per maggiore presenza di ansia, disforia, pessimismo, irritabilità, tristezza e ideazione suicidaria (ma basso tasso di suicidio - Myslobodsky et al., 2001). Presenta invece minori senso di colpa/fallimento e ideazioni auto-punitive, suggerendo che essa possa rappresentare una sindrome patologia-specifica, con profili dell'umore distintivi e indicativi della neurobiologia della MP stessa (Arciniegas et al., 2001). Lo evidenzia anche il fatto che la sua prevalenza è maggiore nei pazienti con MP di tipo acinetico rigido e in coloro con sintomi motori nella metà destra del corpo (McDonald et al., 2003) e che tende a persistere dopo il trattamento classico per depressione idiopatica (Arciniegas et al., 2001).

Essa è direttamente associata alla gravità del declino cognitivo (Volpato, et al., 2009), tuttavia in uno studio di Sano et al. (1989) solo il 5% dei pazienti con MP era contemporaneamente depresso e demente, mentre il 51% era depresso pur senza demenza e l'11% aveva demenza senza depressione. In tale sintomo è implicata una complessa combinazione di anormalità e ipofunzionamento dei sistemi dopaminergici/noradrenergici (catecolamine) e serotoninergici (indolamine) (McPherson et al., 2009). Inoltre, sono stati evidenziati cambiamenti cerebrali nei pazienti con MP e depressione. Ad esempio Cummings (1992) ha evidenziato il coinvolgimento di disfunzioni prefrontali associate con reward, motivazione e sistema di risposta allo stress. Un altro studio ha suggerito implicazioni della PFC dorsomediale e diminuiti livelli di flusso cerebrale nella corteccia frontale e del cingolo anteriore rispetto ai pazienti MP senza depressione (Ring et al., 1994). In uno studio PET i punteggi di depressione al BDI (*Beck Depression Inventory*) correlavano con un aumentato metabolismo cerebrale a livello limbico, in particolare nell'amigdala (Huang et al., 2013). Altri studi hanno individuato diminuita densità di materia grigia in corteccia temporale e frontale, cingolo posteriore e ippocampo (Kostic et al., 2010), diminuita connettività funzionale nel sistema prefrontale-limbico e aumentata connettività tra prefrontale e giro linguale (Sheng et al., 2014), riduzione del volume di sostanza bianca

in cingolo anteriore, regioni orbitali inferiori, parietale inferiore sinistro (Kostic et al., 2010), lobo frontale bilaterale (Li et al. 2010), e nucleo mediodorsale del talamo bilaterale (Matsui et al., 2007).

**Ansia** 2. Presente nel 60% dei pazienti (Schapira et al., 2017), prevale un'ansia a contenuto fobico (paura di cadere), ma anche ansia generalizzata, attacchi di panico o di ansia acuta (Signorini et al., 2016), spesso slatentizzati durante i periodi 'off' (Lezak et al., 2012), ma piuttosto responsivi alla terapia sostitutiva della DA (Robinson et al., 2005). Diversi studi hanno suggerito che l'ansia, retrodatabile anche di 20 anni dalla diagnosi, potrebbe rappresentare una delle prime manifestazioni precliniche della MP (Savica et al., 2010) e in correlazione significativa col successivo sviluppo di MP (Shiba, et al., 2000). Ad esempio, l'Health Professionals Follow-up Study (Weisskopf et al., 2003) ha mostrato che "l'ansia fobica" era un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di MP entro 4 anni. Anche Fontana et al. (1998) hanno mostrato che i pazienti con punteggi elevati di ansia e nevroticismo all'MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) avevano un rischio significativamente maggiore di MP, suggerendo manifestazioni preesistenti ben oltre le due decadi prima dell'esordio clinico della MP. Recentemente, Overton et al. (2020) hanno proposto che la sindrome ansiosa nella MP potrebbe essere attribuibile al danneggiamento del sistema di rilevamento rapido della minaccia e reazione riflessa, costituito da collicolo, pulvinar, e amigdala. Quest'ultima, ad esempio, diventa iper-reattiva agli stimoli sensoriali a seguito della deplezione striatale della DA, tipica della MP (Palmeri et al., 2022).

**Apatia** 3. È uno dei sintomi neuropsichiatrici più comuni nella MP, rilevato nel 20-36% dei casi al momento della diagnosi, quindi in soggetti non trattati farmacologicamente (Aarsland et al., 2009). Negli stadi successivi è presente nel 60% dei pazienti con MP (Schapira et al., 2017), con una probabilità maggiore per uomini e anziani (Kulisevsky et al., 2008) e in coloro con un più grave danno motorio (Dujardin et al., 2009). Presenta associazione positiva con depressione e ansia. Tuttavia, nonostante apatia e depressione possono coesistere nella MP, l'apatia può comparire isolatamente (Bogdanova et al., 2012) nel 3% fino al 50% dei pazienti (Kulisevsky et al., 2008; Petkus et al., 2020).

In termini neuroanatomici vi è alterazione del sistema prefrontale-gangliobasale. Nello specifico, i pazienti con MP apatici presenterebbero significativa perdita di sostanza grigia e bianca (Uekermann et al., 2003), quindi ridotta connettività e funzionalità, a livello frontale, striatale e limbico rispetto ai pazienti non apatici (Cubo et al., 2012). Rispetto alle regioni limbiche, si ipotizza nello specifico il coinvolgimento dell'insula, una regione implicata nell'esperienza emotiva soggettiva, e la cui atrofia potrebbe riflettere il decremento di reattività emotiva, motivazione, iniziazione cognitiva ed

emozionalità spontanea tipiche dell'apatia (Pedersen et al., 2009).

Inoltre, il ridotto volume di sostanza grigia in corteccia frontale e striato ventrale sarebbe associato alla gravità del sintomo (Carriere et al., 2014). Studi che hanno indagato l'associazione tra declino cognitivo e atrofia cerebrale regionale nei pazienti apatici con MP hanno riscontrato un inferiore volume di sostanza grigia in diverse regioni fronto-temporali (in particolare insula sinistra, giro frontale inferiore/medio/mediale sinistro, corteccia del cingolo anteriore destro, giro temporale superiore sinistro) (Alzahrani et al., 2016) e nel giro parietale inferiore (Cummings et al., 1994), ossia regioni cerebrali associate alle capacità cognitive in cui i pazienti MP con apatia hanno mostrato risultati peggiori, come le funzioni esecutive.

- Impulsività**
4. Presente nel 10-20% dei casi (Poletti et al., 2012), può essere una conseguenza del disturbo stesso, l'esito di una complessa interazione tra personalità, cognizione e farmacoterapia (Signorini et al., 2016) o un effetto collaterale slatentizzato dall'assunzione di levodopa/dopaminoagonisti (Palmeri et al., 2022). I comportamenti impulsivi, essendo spesso motivati da piacere e gratificazione, fortemente modulati dalla DA (Capriotti et al., 2016), si manifesterebbero nella MP a causa della disfunzione dei meccanismi che regolano i processi di rewarding (Koob, 2003), perchè, dato che i livelli di DA sono mantenuti costantemente elevati dalla farmacoterapia, verrebbe impedito il normale crollo dopaminergico solitamente in atto negli stati di frustrazione, percezione del danno e punizione. Pertanto, a causa dell'eccessiva stimolazione DAergica nelle regioni limbiche e associative (El Otmani et al., 2013), la mancata flessibilità nella produzione di DA a seconda dell'esperienza di gratificazione o punizione indurrebbe a una costante ricerca di soddisfazione immediata e renderebbe indifferenti ai feedback negativi generati dalla perdita o dal danno subito (Papagno et al., 2020). Tali pazienti possono essere dunque affetti da DCI (disturbi da discontrollo degli impulsi), il che determina comportamenti accostabili al disturbo ossessivo-compulsivo, a cui sottende una neurofisiologia in parte simile alla MP, prevalentemente di natura frontale. Si evidenziano dunque: incapacità di resistere a certi stimoli (Papagno et al., 2020), comportamenti compulsivi e ripetitivi, gioco d'azzardo (gambling) patologico, shopping compulsivo, ipersessualità, alimentazione compulsiva (Wu et al., 2012), skin picking (Weintraub et al., 2015b), collezionismo patologico e punding, ossia una tendenza alla manipolazione di oggetti ripetitiva e afinalistica (Voon, 2004). Le aree cerebrali coinvolte sarebbero quelle deputate ad apprendimento basato su ricompensa, ricerca continua del reward, inibizione della risposta e decisione, quindi gangli della base, corteccia

orbitofrontale, amigdala e ippocampo (Koob, 2003). Inoltre, nei pazienti con MP e DCI emerge spesso atrofia frontale (come visto per depressione, apatia, e VH) (Alzahrani et al., 2015) e alterazioni cognitive esecutive (es. abilità di shifting) e mnestiche (es. WM spaziale) (Biundo et al., 2011). Seppur non frequentemente, nello stesso soggetto con MP l'impulsività può manifestarsi simultaneamente all'apatia (Chow et al., 2009). Queste condizioni spesso coesistenti potrebbero essere interpretate quindi come estremi opposti di uno spettro di comportamenti sottesi alla stessa circuiteria (corticostriatale) e agli stessi neurotrasmettitori (DA) ma differentemente modulati (stato iperdopaminergico nell'impulsività e ipodopaminergico nell'apatia) (Sinha et al., 2013).

**Disturbi psicotici**      5. Si riconoscono deliri, disturbi del pensiero (ossessioni, ideazioni prevalenti), dispercezioni, e più raramente allucinazioni visive (VH) (Schapira et al., 2017). Tuttavia, uno studio ha evidenziato che i sintomi psicotici erano molto rari tra i pazienti con MP non trattati (Aarsland et al., 2009), mentre spesso presenti come effetti avversi della farmacoterapia. Ad esempio, le allucinazioni possono essere eliminate riducendo la terapia dopaminergica, ma col rischio di un aumento della disabilità motoria (Johnson, 2015). La prevalenza di tali sintomi aumenta in età avanzata (Schapira et al., 2017) in concomitanza con stati depressivi e disturbi cognitivi (Signorini et al., 2016). Inoltre, le allucinazioni sono più probabili in coloro con inizio dei sintomi nel lato sinistro (Stavitsky et al., 2008). A livello anatomico, confrontando pazienti con MP con o senza VH, si è riscontrata nei primi riduzione di sostanza grigia a livello di aree prefrontali, del cingolo e associative visive, e riduzione di sostanza bianca nel giro paraippocampale, giro del cingolo posteriore, nel giro linguale e nel giro occipitale mediale (Watanabe et al., 2013; Schapira et al., 2017). Inoltre, nei pazienti con MP non dementi affetti da VH è stato evidenziato un declino cognitivo specificamente nelle funzioni fronto-esecutive e mnestiche (Ozer et al., 2007), evidenziando ancora una volta l'associazione tra declino cognitivo e sintomi neuropsichiatrici.

### 5.2.3. SNM cognitivi

Come evidenziato, fin dalle fasi iniziali della MP, inclusa la fase prodromica, in cui i disturbi del movimento sono limitati alla comparsa di tremore e ai primi impacci motori, si può riscontrare anche una graduale compromissione cognitiva che differisce dal normale invecchiamento (Owens-Walton et al., 2022). Esordio della MP in età avanzata e durata di malattia sono tra i potenziali fattori di rischio che predispongono a deterioramento cognitivo e a una più rapida progressione

della malattia in generale (APA, 2013), mentre pazienti con esordio precoce della MP manifestano più tardivamente il declino cognitivo (Selikhova et al., 2009).

Si stima che il 25-60% dei pazienti mostri un qualche grado di deficit cognitivo dovuto alla MP, il quale può variare per gravità, dunque essere tanto lieve da non interferire con la vita quotidiana (fenotipo MP-MCI, *mild cognitive impairment o disturbo neurocognitivo lieve*) (APA, 2013) [nel 20-30% (fino al 55%) dei pazienti al momento della diagnosi (Weintraub et al., 2015a; Mamikonyan et al., 2009)], o così grave, diffuso e pervasivo da minare massicciamente autonomia e indipendenza (fenotipo MP-D, *demenza o disturbo neurocognitivo maggiore*)<sup>6</sup> (Papagno et al., 2020)

Le funzioni neuropsicologiche prevalentemente compromesse appartengono alle funzioni sopramodali o di controllo, in particolare abilità frontali (funzioni esecutive e WM), attenzione, abilità visuospaziali, memoria episodica e procedurale, retrieval mnestico (Mamikonyan et al., 2009). Altro disturbo cognitivo chiave riguarda la velocità dei processi mentali (bradifrenia) (Lennox et al., 2002), che verrà trattato ampiamente nel capitolo 2.

Rendimento intellettuale globale, linguaggio e abilità strumentali sono invece preservati per un tempo maggiore (Papagno et al., 2020) e sono illese le aree di ragionamento, giudizio, stime cognitive e comprensione di materiali astratti complessi (Lezak et al., 2012).

Come per i sintomi motori, la compromissione cognitiva nella MP è in gran parte attribuita al deficit di DA nei nuclei della base e alla conseguente compromissione funzionale del circuito DAergico prefronto-striatale (Whitehead et al., 2014). Agendo su tale circuito, la DA assume quindi un ruolo fondamentale non solo nella regolazione motoria, ma anche nelle funzioni cognitive, affettive e motivazionali (Papagno et al., 2020), pertanto le alterate connessioni di tale pathway inducono molti dei deficit cognitivi. Oltre alle catecolamine (dopamina e norepinefrina) seppur in

---

<sup>6</sup> La demenza è un esito più tipico della fase tardiva della MP (Signorini et al., 2016). Secondo le stime di prevalenza si manifesta nel 60% dei pazienti a 10 anni dalla diagnosi di MP, e nell'83% a 20 anni (Sanchez-Luengos et al., 2021), con una probabilità 4-6 volte maggiore rispetto ai controlli sani (Aarsland et al., 2001). Appendice D per approfondimenti sul fenotipo MP-D.

misura minore, interviene anche il sistema neurotrasmettitoriale colinergico (es. acetilcolina)<sup>7</sup>, che insieme alterano la funzionalità frontale con conseguente riduzione delle capacità esecutive (ossia l'insieme delle operazioni cognitive di ordine superiore)<sup>8</sup>.

In generale, la compromissione cognitiva nella MP somiglia a una disfunzione del lobo frontale (Lezak et al., 2012), confermato dal fatto che fin dagli stadi precoci i primi sintomi cognitivi sono simili (e spesso indistinguibili) a quelli della sindrome disesecutiva frontale, ossia una disfunzione del sistema esecutivo sottesa ad un'alterata funzionalità/danneggiamento della corteccia frontale e, specificamente, prefrontale (Whitehead et al., 2014). Dunque, come per tale sindrome, i soggetti con MP possono mostrare prestazione deficitaria nei compiti che indagano le funzioni esecutive (Signorini et al., 2016), es. Matrici Progressive di Raven (Pillon et al., 1989). Inoltre, come accennato, oltre la franca compromissione esecutiva, sono annoverati disturbi primariamente attentivi, mnestici, linguistici e visuospatiali.

Nel dettaglio, nella MP si riscontrano deficit cognitivi a livello di:

- |  |  |
|--|--|
| <b>Funzioni esecutive e attenzione</b> | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Emergono deficit nella organizzazione/pianificazione concettuale finalizzata a uno scopo, regolazione e generalizzazione del comportamento, creazione di nessi logici per risolvere strategicamente un problema (es. Torre di Londra) (Signorini et al., 2016), specialmente quando nuovo. Essi sono visibili nella compromissione in: iniziazione della risposta al momento giusto, ordinamento sequenziale e temporale (es. organizzare serialmente delle immagini a formare una storia) e monitoraggio di comportamenti goal directed, quindi a livello di programmazione e generazione di efficienti strategie mentali di selezione ed esecuzione (Lezak, et al., 2012). La prestazione scarsa in test di pianificazione e problem solving è stata correlata a ridotto flusso sanguigno cerebrale regionale (rCBF- <i>regional cerebral blood flow</i>) nel globo pallido destro (Owen et al., 1998).</li></ol> |
|--|--|

---

<sup>7</sup> La modulazione colinergica ha un probabile ruolo chiave nella progressione da MP-MCI a MP-D (Aarsland et al., 2010).

<sup>8</sup> Includono: flessibilità cognitiva, controllo attentivo/attenzione selettiva, capacità di shifting, capacità di inibizione, controllo strategico del compito e del comportamento finalistico, uso di regole, capacità di pianificazione e di attuazione di strategie adeguate ed efficaci, linguaggio, monitoraggio e mantenimento di obiettivi, WM, pensiero astratto (Sanchez Luengos et al., 2021), ragionamento e problem solving (Parker et al., 2013), formazione del concetto, giudizio e decisione (Lezak et al., 2012).

In generale, è evidente una certa rigidità cognitiva (vs flessibilità), visibile ad esempio nella difficoltà di alternare tra loro azioni ben apprese (Kehagia et al., 2009), come camminare e insieme telefonare, ragionare mentre si prepara un caffè (Signorini et al., 2016).

Anche il decision making subisce compromissione, pertanto si riscontrano difficoltà nell'individuare, valutare e scegliere tra alternative non equivalenti in competizione o strategie tra loro incompatibili, soprattutto in condizioni ambigue e rischiose (Yogev.-Seligmann et al., 2008).

In aggiunta si evidenzia deficitaria cognizione sociale (Godefroy et al., 2018). Tale deficit, talvolta associato alla compromissione visuospatiale, si presenta precocemente, anche prima che il decadimento cognitivo sia evidente, ad esempio emerge ridotto riconoscimento delle emozioni, soprattutto negative, osservando l'espressione altrui e ascoltandone la voce (Papagno et al., 2020).

Si evidenzia inoltre una notevole compromissione della WM (combinazione di memoria a breve termine ed elaborazione esecutiva), pertanto si fatica nel mantenere disponibili e nel manipolare le informazioni necessarie al conseguimento dell'operazione cognitiva. Curiosamente, la ridotta WM è stata associata anche alla quantità di amiloide corticale e all'instabilità posturale nei soggetti MP con postural instability-gait disorder (PIGD), suggerendo che l'instabilità possa essere un indicatore di una compromissione mnemonico-esecutiva (Lord et al., 2014). La deficitaria WM è evidenziabile nella difficoltà di calcolo mentale e nella tendenza dei pazienti con MP alla perseverazione e alla violazione della regola (Signorini et al., 2016). A ciò si legano alterazioni del self monitoring, della self correction e la difficoltà nel sopprimere gli stimoli non rilevanti, dovute in parte all'ulteriore compromissione del set shifting (Lezak et al., 2012). A tal proposito vi è una compromessa capacità di mantenere un set mentale e soprattutto di alternarlo, sganciando l'attenzione da un punto precedente e dirigendola su un nuovo focus (Isella et al., 2004), quindi il saper passare in modo alternato da un set strategico a un altro, da un compito all'altro (Lezak et al., 2012) e quindi la capacità di adattarsi alla novità (Taylor et al., 1995). Tale deficit rispecchia, nella sfera cognitiva, le difficoltà di tali pazienti nel cambiare il set motorio (passare da uno schema motorio all'altro) (Signorini et al., 2016). Infatti, i soggetti con MP sono in grado di progettare un programma motorio semplice e utilizzarlo efficientemente, tuttavia, mostrano compromissione quando vi è necessità di sviluppare programmi motori competitivi e alternare più programmi motori (Haaland et al., 1997). Per quanto concerne i deficit attentivi, questi riguardano più comunemente compiti complessi come

task di attenzione sostenuta, attenzione divisa (svolgere due compiti simultaneamente) e digit span inverso, ma risparmiando il digit forward (Muslimović et al., 2009). Si evidenzia frequentemente fluttuazione della concentrazione e distraibilità, cui segue una notevole dilatazione delle tempistiche necessarie per portare a termine il task (Boller et al., 1998).

In certi studi, l'attenzione è emersa essere associata al ritmo dell'andatura (Lord et al., 2014). Più precisamente, negli stadi precoci i soggetti riescono a compensare questo deficit motorio facendo affidamento ai circuiti attenzionali, i quali durante l'andatura vengono attivati grazie all'azione dopaminergica e colinergica su PFC dorsolaterale e nucleo caudato (Redgrave et al., 2010). Quando poi la patologia avanza e i circuiti cerebrali divengono anomali i soggetti sono meno in grado di effettuare tale compensazione; pertanto, il ritmo nell'andatura si riduce (Lord et al., 2014).

## **Memoria e apprendimento**

2. Si evidenzia specificamente compromissione nella memoria a lungo termine nella componente di richiamo libero (Signorini et al., 2016). Relativamente alla memoria, la distinzione tra componente temporo-mediale (come in AD) e fronto-striatale (MP) è fondamentale: il deficit di memoria ipocampale/temporo-mediale provoca difficoltà di codifica e consolidamento, dunque scarso effetto di cueing nella rievocazione, intrusioni e falsi positivi nel riconoscimento; la componente fronto-striatale media invece gli aspetti strategici della codifica e della rievocazione (Papagno et al., 2020). La scarsa performance mnestica nella MP è stata appunto attribuita a deficit esecutivi/frontali, dunque riguarda più il processo di retrieval che di encoding, quest'ultimo tipico dei pazienti con AD (Caballol et al., 2007). Pertanto, non si denota una franca incapacità di codifica, immagazzinamento e consolidamento della traccia, ma piuttosto una certa fatica nell'elaborazione spontanea di strategie di recupero (Signorini et al., 2016). Essendoci compromissioni nella pianificazione e nell'inizializzazione della strategia, solitamente la performance è migliore quando sono fornite strategie di apprendimento (es. categorizzazione degli item) e nei compiti di richiamo basato sul riconoscimento, cioè quando viene fornito un cue che solleciti il ricordo. Tuttavia, in alcuni studi tale capacità è apparsa preservata solo nei pazienti con MP in fase precoce e con task semplici (Lezak et al., 2012), mentre altri non hanno evidenziato beneficio del cue (Massman et al., 1990).  
Emergono anche deficit nella memoria non dichiarativa, dunque difficoltà e rallentamento nell'apprendimento procedurale e associativo, nell'acquisizione di nuove abilità motorie e nello stabilirsi di nuove abitudini cognitive (Taylor et al., 1995), a fronte di una memoria dichiarativa preservata (Foerde et al., 2011). Tale difficoltà aumenta proporzionalmente alla gravità della malattia

e del declino cognitivo. Ciò è in linea col ruolo cruciale che i gangli della base giocano (Seger et al., 2011) nell'apprendimento delle attività quotidiane (habit learning), delle conoscenze implicite e dei comportamenti motivanti e goal directed, guidando l'apprendimento e la correzione dell'errore nelle sequenze di azioni grazie al feedback (Signorini et al., 2016). Rispetto all'apprendimento implicito, però, i risultati sono contrastanti, poiché in certi studi emerge un preservato apprendimento procedurale nella MP, anche quando associata a demenza (Lezak et al., 2012).

In aggiunta, la letteratura evidenzia una compromissione nella memoria prospettica (Foster et al., 2009), ossia la capacità di tenere a mente le simultanee intenzioni individuali nei termini del ricordare di dover eseguire in un futuro più o meno prossimo azioni precedentemente programmate. Per attuare tale funzione, mediata dalle funzioni fronto-esecutive, è quindi necessario saper organizzare un'attività dando avvio all'intenzione, modificare il programma in caso di imprevisti e verificare periodicamente quanto già svolto e quanto sia ancora da fare (Signorini et al., 2016). Dunque, i pazienti con MP, a causa della disfunzione esecutiva, mostrano difficoltà nel ricordare le intenzioni e nel rievocare spontaneamente un programma già pianificato. Al contrario, la performance migliora a seguito del recupero guidato del ricordo da parte di un suggerimento esterno (Foster et al., 2009). Quindi anche in questo caso emerge integrità delle abilità di codifica mnemonica e compromissione del recupero autonomo (mediato dall'esecutivo). Tuttavia, altri autori hanno riscontrato evidenze opposte, cioè talvolta i soggetti MP erano capaci di ricordare di dover fare qualcosa, ma non ricordavano cosa dovessero fare (Costa et al., 2008).

**Funzioni  
verbali**

3. Come Lezak et al. (2012) riportano, a livello linguistico restano illesi vocabolario, grammatica e sintassi, ma vi è riduzione nella lunghezza delle frasi (Bayles et al., 1985), così come rallentamento nella lettura orale, compromissione nello switching rapido tra risposte verbali e nel mantenimento di una risposta programmata, coerentemente con quanto accade a livello motorio (Spencer et al., 2005). Si riscontra inoltre una significativa alterazione della fluenza verbale, cui si susseguono generalmente disturbi di denominazione. La capacità di fluenza verbale nella MP si associa a ridotto rCBF fronto-parietale (associato anche alla tendenza alla perseverazione) e a deplezione dopaminergica (Goldenberg et al., 1989), come dimostra uno studio di Gotham et al. (1988) in cui sono emerse prestazioni più scarse nei compiti di fluenza solo quando i soggetti non assumevano L-dopa rispetto a quando la ricevevano. Uno studio di McKinlay et al. (2009) ha evidenziato anche deficit nel linguaggio pragmatico (cioè l'uso pratico del linguaggio ai fini sociali, costituito da elementi quali regole conversazionali,

prosodia, gestualità, coerente alternanza dei turni, mantenimento del focus del discorso). Dai risultati è emerso che tale deficit presenti correlazione col set-shifting, ma che possa essere spiegato causalmente dal deficit nella WM verbale e, prevalentemente, nella speed of processing.

Infine, sono annoverati anche problemi di comprensione di comandi/frasi ad elevata complessità. Ciò è stato ascritto alla compromissione della WM (McPherson et al., 2009), delle risorse strategiche attentivo-esecutive e della speed of processing (Lee et al., 2003).

## **Funzioni visuospaziali**

4. Vi è compromessa abilità di organizzare e integrare le informazioni visuo-spaziali, dunque difficoltà in termini di analisi, discriminazione e riconoscimento visivo, matching, copia e completamento di pattern (es. evidenziata nelle numerose omissioni nella riproduzione della figura di Rey) (McPherson et al., 2009), orientamento peripersonale ed extrapersonale, capacità di disporre a livello spaziale le parole durante la scrittura, saper assemblare gli oggetti etc. (Lezak et al., 2012). Vari studi hanno osservato che i pazienti con MP con disfunzione motoria predominantemente nel lato sinistro mostrano deficit più severi di quelli con sintomi a destra nei compiti visuospaziali (Direnfeld et al., 1984), inoltre è emersa una performance migliore nei soggetti con fenotipo prevalentemente tremotigeno e più scarsa quando vi è prevalenza di bradicinesia (Mortimer et al., 1982).

I meccanismi alla base dei deficit visuospaziali sono controversi. In generale, la letteratura supporta l'idea che, più che conseguenza di una franca compromissione nell'elaborazione cognitiva delle informazioni visuospaziali, tali deficit sembrano risultare da una simultanea compromissione esecutivo-attentiva (Bondi et al., 1993) e della WM (Siegert et al., 2008). È stato suggerito che nella MP la compromissione visuospaziale e visuoperceptiva derivino dalla disfunzione del circuito gangliobasale-talamocorticale, a includere PFC dorsolaterale e parietale posteriore, pertanto alla base sembrerebbe esservi la disfunzione esecutiva, ovviamente unita alla compromissione motoria, la quale contribuisce alla prestazione deficitaria (Signorini et al., 2016).

I deficit visuoperceptivi, così come la povertà nello shifting, possono a loro volta contribuire al disturbo di regolazione motoria nella MP (Harrington et al. 1991). Ad esempio, in uno studio che indaga il ruolo causale del funzionamento cognitivo su andatura e oscillazione posturale nella MP è emerso che la ridotta elaborazione visuospaziale era associata a peggiore stabilità posturale (Amboni et al., 2012). Ciò rinforza i risultati di altri studi che suggerivano il ruolo cruciale delle informazioni visive per locomozione e pianificazione motoria, soprattutto nella MP (Helmich et al., 2007).

Tale quadro cognitivo può essere aggravato ancor di più dagli effetti avversi dei farmaci, i quali, potendo talvolta compromettere la performance cognitiva, necessitano di un accurato aggiustamento. Ad esempio, dopo terapia dopaminergica si è osservato peggioramento a livello di capacità di apprendimento (Shohamy et al., 2004), abilità visuo-spaziali e processi decisionali (Pessiglione et al., 2005). Non sono stati riscontrati invece cambiamenti nella capacità di set shifting, memoria verbale e riconoscimento spaziale (Owen et al., 1993). Risultati contrastanti riguardano la terapia con L-dopa e i compiti di natura frontale, poiché in alcuni studi essa ha determinato un loro miglioramento (Cooper et al. 1992), in altri invece un peggioramento nei task esecutivi più impegnativi (Kulisevsky et al., 1996).

In generale, il peggioramento cognitivo potrebbe essere in parte causato dall'eccessivo sovradasaggio dopaminergico fornito dal farmaco sostitutivo a livello di nucleo caudato, striato ventrale e via mesocorticale dopaminergica, compromettendo il funzionamento di tali regioni (Kish et al., 1988). Questa eccessiva quantità di DA è correlata inoltre ai DCI e alla minore capacità di gestione della gratificazione e frustrazione in compiti basati su scelte rischiose (Van Eimeren et al., 2009). Anche anticolinergici e sedativi sono stati associati a diminuita prestazione cognitiva (Olanow et al., 2009), mentre gli anticolinestrasici (come rivastigmina e donepezil) hanno mostrato un piccolo ma significativo miglioramento overall (Johnson, 2015).

Appendice C per un approfondimento di trattamento farmacologico e non farmacologico nella MP. A livello di imaging, vari studi di MRI con morfometria basata sui voxel (VBM) hanno evidenziato nella MP una correlazione tra atrofia della sostanza grigia, compromissione cognitiva e progressione della malattia (Ibarretxe-Bilbao et al., 2011). Alcuni hanno trovato un assottigliamento corticale temporo-occipitale sinistro e parieto-frontale destro nei pazienti MP-MCI rispetto ai pazienti MP senza declino cognitivo (Pagonabarraga et al., 2013), ma anche ipometabolismo fronto-laterale (Hosokai et al., 2009) e decremento dello spessore corticale nelle seguenti aree: temporale superiore sinistro, giro linguale sinistro, insula destra, giro fusiforme destro (Zhu et al., 2022),

orbitofrontale mediale sinistro e corpo calloso anteriore (Owens-Walton et al., 2022). Rispetto a quest'ultimo, nei soggetti con MP e compromissione cognitiva si evidenzia, prima ancora delle modificazioni della sostanza grigia, un'alterazione dell'integrità dei fasci di sostanza bianca, associata alle alterazioni attentivo-esecutive. Ciò suggerisce che MCI e demenza nella MP potrebbero essere associati con cambiamenti strutturali nel corpo calloso dovuti in prima battuta alla patologia della sostanza bianca oppure alla degenerazione corticale (Owens-Walton et al., 2022). Anche la diminuzione del rCBF in corteccia del cingolo anteriore e PFC dorsolaterale potrebbero contribuire alla compromissione cognitiva nella MP (Wakamori et al., 2014), così come la ridotta connettività funzionale del default mode network (DMN) (che include cingolo posteriore, parietale inferiore e PFC mediale) (Disbrow et al., 2014), un network attivo a riposo e che in condizioni normotipiche mostra ridotta attivazione durante i compiti cognitivi complessi.

## CAPITOLO 2 - INDAGINE SULLA SPEED OF PROCESSING NELLA MP

### 1. Speed of processing nella MP e scopo della ricerca

Il rallentamento motorio, come evidenziato nel capitolo 1, è un sintomo peculiare della MP e affligge le performance in tutti i test a tempo (Lezak et al., 2012). Tuttavia, il rallentamento nella MP non è ristretto al dominio motorio, ma può essere generalmente osservato anche a livello cognitivo, manifestandosi tramite compromissione della speed of processing (PS) (Sawamoto et al., 2002). La PS è considerata il tempo necessario per elaborare una certa quantità di informazioni o la quantità di informazioni elaborate per unità di tempo (De Luca et al., 2013), dunque il tempo di cui ha bisogno una persona per realizzare un'attività mentale (es. risolvere un problema o ricordare delle informazioni), quindi la rapidità del procedimento grazie al quale siamo in grado di percepire, elaborare, interpretare, manipolare, prendere decisioni e rispondere in termini motori alle informazioni/stimoli in maniera immediata e automatica tramite l'esecuzione di una serie di operazioni mentali. La bradifrenia o bradipsichismo<sup>9</sup> (rallentamento generalizzato delle funzioni cognitive/processi di pensiero) coinvolge la maggior parte dei pazienti con MP (Pate et al., 1994), i quali mostrano dunque una diminuita velocità di elaborazione mentale delle informazioni (PS - *speed of processing*) (Boller et al., 1998), e conseguente aumento dei tempi di reazione (RT - *reaction time*) e di decisione (Sanchez-Luengos et al., 2021) anche in assenza di un decadimento cognitivo globale assimilabile a quello della demenza. La lentezza dei processi mentali si manifesta tramite compromissione nell'abilità di iniziazione e nella reaction speed, la quale è relata all'abilità di detezione e reazione agli stimoli tramite mantenimento di alti livelli attentivi e motivazionali (Vlagsma et al., 2016).

---

<sup>9</sup>Il bradipsichismo è presente in tutte le demenze sottocorticali, dunque in tutte le patologie che coinvolgono più o meno diffusamente i gangli della base e le loro connessioni con la corteccia, soprattutto frontale (Pignatti, 2005). Inoltre, nei pazienti con MP-D e demenza da corpi di Lewy, la bradifrenia si è visto che correla positivamente con la severità di altri sintomi parkinsoniani (Ballard et al., 2002). In generale, una rallentata velocità psicomotoria è considerata un marcatore di vulnerabilità cerebrale, poiché rappresenta un fattore di rischio predittivo per lo sviluppo di una serie di compromissioni cerebrali: MP, AD, demenza di varia eziologia, disabilità, sintomi depressivi e stroke (Amieva et al., 2019).

Sembra inoltre coinvolgere maggiormente i pazienti con MP di genere maschile (Reekes et al., 2020), i quali mostrano un declino cognitivo più rapido non solo nella PS ma anche nelle funzioni esecutive (es. WM) (Cholerton et al., 2018). Inoltre, già nei pazienti con diagnosi di MP ma che non rispettano i criteri formali per una diagnosi di MCI la PS risulta ridotta (Cholerton et al., 2021). La velocità di elaborazione è un costrutto cruciale, in quanto rappresenta un potenziale indicatore precoce della compromissione cognitiva nella MP (Price et al., 2016) e in quanto costituisce un processo cognitivo di base (proprietà di base della cognizione) che si pensa essere importante per il prompt e funzionamento efficace di varie funzioni cognitive (Ferguson et al., 2023), guidando e sottendendo processi di livello superiore come le funzioni esecutive (Albinet et al., 2012). Pertanto, il rallentamento nella risposta può anche contribuire ai deficit di quest'ultime (Daum et al., 1991), le quali (intrinsecamente mediate dalle regioni frontali, danneggiate nella MP), quando compromesse determinerebbero un incremento dei RT come conseguenza della rallentata PS, la quale non consentirebbe alle informazioni necessarie di essere accessibili entro un tempo ristretto (Sanchez-Luengos et al., 2021).

Uno studio di Arroyo et al. (2021) ha esplorato quali componenti dell'elaborazione delle informazioni siano implicate nel rallentamento della prestazione cognitiva nella MP. Sono emersi rallentamenti nelle funzioni di allerta percettiva e sostenuta ma non negli altri domini valutati (inibizione della strategia di risposta, ricerca visiva, decisione o controllo dell'interferenza). I risultati suggeriscono quindi che nella MP la lentezza nella PS possa essere associata principalmente a una ridotta velocità di elaborazione delle componenti di prontezza motoria e percettiva, dato può essere utile per lo sviluppo di strategie di neuroriabilitazione focalizzate sul potenziamento dei meccanismi percettivi e di allerta/vigilanza.

Il bradipsichismo corrisponde a un'anomala necessità di tempo per afferrare ed elaborare i concetti, non necessariamente in presenza di deficit nell'accuratezza/efficienza di questi. In altri termini, pur

dando un'impressione di demenza, la lentezza generalizzata dei processi di pensiero non corrisponde di per sé (o inevitabilmente) ad una compromissione cognitiva diffusa (Pignatti, 2005). La bradifrenia è risultata aumentare abnormemente con la complessità del compito (Cummings, 1986), dunque il rallentamento cognitivo nei pazienti con MP è spesso evidente nei compiti a tempo di reazione, in particolare quelli con scelte complesse (Cooper et al., 1994). La compromissione cognitiva diventa infatti evidente nella MP quando sono richieste velocità più elevate di elaborazione cognitiva (verbale più che spaziale) (Sawamoto et al., 2002). Tuttavia, altri non hanno mostrato questo rallentamento nei RT con compiti maggiormente complessi (Robertson et al., 1999), quindi nonostante i pazienti con MP fossero più lenti dei controlli in tutti i compiti basati sui RT, la differenza tra i gruppi non è aumentata esponenzialmente all'aumentare della complessità del compito (Arroyo et al., 2021).

La ridotta PS nella MP è stata indagata in vari studi, ma i processi neurali associati al rallentamento nella PS non sono completamente compresi (He et al., 2022). Ad esempio, Jokinen et al. (2013) tramite tomografia a emissione di positroni (PET) con [<sup>18</sup>F] fluorodopa (Fdopa) hanno dimostrato che il ridotto assorbimento di Fdopa nel giro del cingolo anteriore, talamo e nucleo caudato era correlato alla diminuita velocità di elaborazione. Lo studio pertanto conferma il coinvolgimento della disfunzione dopaminergica all'interno del network che collega striato e corteccia prefrontale nel rallentamento dei processi cognitivi nei pazienti con MP, sia automatici che controllati.

In uno studio di Price et al. (2016) che sottolinea l'importanza di esaminare le interazioni tra sostanza bianca e grigia, si rivela che il livello di riduzione dell'anisotropia frazionaria in sede prefrontale e la perdita di volume del nucleo caudato erano correlati, nei pazienti con MP, alla ridotta velocità di elaborazione delle informazioni, mentre tale correlazione non era presente per la sottigliezza della sostanza grigia frontale. Nei controlli invece solo la sostanza bianca prefrontale contribuiva significativamente alla PS. Quindi, il deficit dopaminergico nella rete da striato a

prefrontale, e la perdita di volume e funzionalità nel caudato possono essere coinvolte nella diminuita velocità di elaborazione osservata nella MP (Price et al., 2016).

Uno studio di Vriend et al. (2020) ha indagato nei pazienti con MP in stadio precoce l'associazione tra PS e disponibilità del trasportatore della dopamina (DAT) nel nucleo caudato e putamen, come proxy dell'integrità dopaminergica striatale, utilizzando SPECT (tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone) in combinazione col radiotracciante  $^{123}\text{I-FP-CIT}$  [ $^{123}\text{I-N-}\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl) nortropane]. È emersa associazione positiva tra disponibilità di DAT nel nucleo caudato e il Test di Stroop e disponibilità di DAT nel putamen anteriore e il Trial Making Test (task A: connettere numeri in sequenza). Tale associazione rimaneva dopo aggiustamento della severità dei sintomi motori o volume delle ROI (*regions of interest*) ed era più pronunciata in pazienti con MP naïve alla farmacoterapia. Tali risultati suggeriscono un ruolo della denervata proiezione di DA striatale verso caudato e putamen anteriore nel rallentamento della PS nella MP.

He et al. (2022) hanno valutato tramite risonanza magnetica spettroscopica i cambiamenti metabolici in PFC bilaterale e nella corteccia del cingolo anteriore (ACC) (le quali presentano anomalie anatomico-funzionali sia nell'MP-MCI che MP-D) in associazione con la compromissione della capacità di PS. Dai risultati, l'integrità neurale e il turnover di membrana in ACC e corteccia prefrontale destra potrebbero rappresentare importanti fattori implicati nel rallentamento della PS nella MP. Non sono state trovate correlazioni invece per le funzioni esecutive. Un altro studio ha inoltre trovato associazioni tra PS e connettività funzionale nel network cingolo-opercolare (che include insula anteriore, opercolo frontale e ACC), il quale medierebbe le funzioni di iniziazione attentiva, allocazione e aggiustamento comportamentale in risposta ai task (Schmidt et al., 2016).

Anche una maggiore connettività funzionale del DMN nel suo complesso pare associata con una maggiore velocità di elaborazione delle informazioni nei pazienti con MP (Disbrow et al., 2014).

Il bradipsichismo viene spesso considerato come il corrispettivo cognitivo della bradicinesia che si sviluppa sul piano motorio, con cui condividerebbe, secondo alcuni, le stesse basi neuropatologiche (Pignatti, 2005), dunque tale ‘dismetria del pensiero’ sarebbe analoga alla dismetria dei movimenti causata da lesioni nelle stesse sedi (Schumahmann, 2004). Tuttavia, non c’è consenso sul se la PS sia danneggiata o no al di là della performance motoria (Arroyo et al., 2021). Pertanto, nel tentativo di distinguere il substrato e l’eziologia del rallentamento cognitivo rispetto al rallentamento motorio nella MP sono stati prodotti risultati misti (Lezak et al., 2012); infatti per altri autori la compromissione della PS nella MP parrebbe un fenomeno separato dal disturbo motorio, che potrebbe occorrere in maniera relativamente indipendentemente da esso (Sawamoto et al., 2002).

Vi è dunque controversia sull’interazione nella MP tra sintomi motori e bradifrenia, la quale potrebbe essere un sintomo a sé stante solo talvolta correlato al motorio, o una potenziale conseguenza dell’impairment motorio (Pignatti, 2005), o, ancora, una potenziale causa che fornisce la base per le disfunzioni motorie (andatura, equilibrio/oscillazione posturale) (Morris et al., 2016). I risultati conflittuali nei vari studi sono in parte attribuibili alla varietà di procedure sperimentali, perché la maggior parte degli studi usavano compiti di misurazione dei tempi di reazione, che sono inevitabilmente contaminati dalle componenti motorie (Sawamoto et al., 2002).

Da un lato l’interrelazione tra bradicinesia e bradipsichismo sarebbe avvalorata dal fatto che, quando bradicinesia e rigidità costituiscono i principali deficit motori nel paziente affetto da MP, il deficit cognitivo appare più marcato; al contrario, quando il tremore appare il sintomo prevalente, il deficit cognitivo risulterebbe più lieve (Granérus, 1990) o assente (Levin et al., 1992). Inoltre, sarebbe proprio la bradicinesia il disturbo motorio maggiormente proporzionale all’entità della compromissione cognitiva (Mortimer et al., 1982). Anche in uno studio di Sawamoto et al. (2002) il rallentamento cognitivo e quello motorio erano correlati significativamente.

In uno studio pilota di Pal et al. (2016) che indaga nella MP la relazione tra funzionamento cognitivo globale e deficit motorio a livello di andatura ed equilibrio, si evidenzia forte correlazione

tra cognizione globale e velocità del passo, durata di un giro, numero di passi per girare e velocità media di oscillazione posturale. In particolare, è emersa una correlazione significativa tra bradipsichismo, durata del giro e numero di passi per girare, mentre non sono emerse associazioni tra il dominio dell'andatura e le altre funzioni cognitive testate (ossia fluenza verbale, memoria verbale immediata e differita, WM e funzioni esecutive). Tale studio, quindi, dimostra nella MP la relazione tra ridotta PS e disfunzione motoria (in particolare la difficoltà nell'effettuare una rotazione).

Per valutare la PS indipendentemente dal deficit motorio, quindi per escludere l'influenza dell'anormale attività cerebrale dovuta ai deficit motori, Sawamoto et al. (2002) hanno reclutato pazienti MP senza bradicinesia, e hanno utilizzato un *mental operation task* complesso nel quale era richiesto un aggiornamento seriale di rappresentazioni mentali in risposta a una serie di stimoli visivi (precisamente, i pazienti erano istruiti a muovere mentalmente un puntino su una griglia in base a multiple istruzioni visive o di calcolare il giorno della settimana da una data di partenza in base a istruzioni visive seriali). Cambiando la velocità di presentazione visiva e valutando la performance accuratamente, la PS era quindi valutabile indipendentemente dal rallentamento motorio; pertanto, era possibile valutare le variazioni di attività cerebrale associate all'aumento della velocità cognitiva senza influenza dei deficit motori. I risultati mostrano che all'aumentare del tasso di presentazione degli item e delle istruzioni, la lentezza cognitiva nell'aggiornare le rappresentazioni mentali per i pazienti MP era significativamente maggiore rispetto ai controlli. Durante la performance è stata inoltre misurata l'attività neurale mediante indagine PET (tomografia a emissione di positroni), da cui emerge che la disfunzione di striato o corteccia premotoria mediale potrebbe essere responsabile non solo del deficit motorio ma anche cognitivo nella MP, supportando l'idea che rallentamento motorio e cognitivo condividano un framework comune nella MP. In uno studio successivo (Sawamoto et al., 2007) con uguale paradigma è emerso che, quando la velocità del compito aumenta, i controlli sani esibivano un aumento

proporzionale nell'attività dello striato anteriore e PFC mediale, suggerendo il coinvolgimento del circuito cortico-gangliobasale nella prestazione normale al compito. Invece i pazienti con MP non presentavano aumento nell'attività dello striato, ma solo nella corteccia premotoria mediale. Ciò suggerisce che l'ipofunzionamento striatale, che risulta in un'anormale elaborazione nel circuito cortico-gangliobasale, possa contribuire alla lentezza cognitiva nella MP, come accade nel caso del rallentamento motorio. Dall'altro lato, molti altri autori ritengono che il bradipsichismo sia un sintomo indipendente, non necessariamente presente in stretta relazione alla bradicinesia (Rafal et al., 1984). Ad esempio, esaminando l'orientamento covert dell'attenzione in pazienti con MP trattati o non trattati farmacologicamente, in quest'ultimi l'aumentato rallentamento motorio non era accompagnato da un incremento del rallentamento cognitivo, suggerendo che i pz MP non necessariamente hanno lentezza di pensiero (Lezak et al., 2012).

Secondo alcuni, il substrato anatomico del bradipsichismo pare essere distinto dalla bradicinesia, essendo quest'ultima certamente mediata dal sistema DAergico (Pignatti, 2005), mentre il sistema neurotrasmettitoriale responsabile della PS potrebbe essere più probabilmente quello noradrenergico (Mayeux et al., 1987). Una conferma è che la terapia con L-dopa, pur normalizzando i sintomi motori, può non migliorare ma addirittura peggiorare il bradipsichismo (Poewe et al., 1991), come dimostra uno studio di Müller et al. (2001), in cui i TR aumentano significativamente dopo assunzione di levodopa. L'ipotetica causa di tale fenomeno è stata conferita all'effetto sedativo della levodopa e/o all'eccedenza di dopamina nelle regioni prefrontali, con conseguente disfunzione colinergica.

A partire da questa cornice in letteratura, e a prescindere dalla relazione più o meno presente tra rallentamento motorio e rapidità di elaborazione cognitiva, il presente contributo vuole indagare il ruolo della speed of processing nelle prestazioni neuropsicologiche di un campione di soggetti di nazionalità italiana affetti da MP non dementi ma con compromissione cognitiva lieve al fine di comprendere se e quanto la velocità di elaborazione si declini come un sintomo core della Malattia

di Parkinson e come essa influenzi il funzionamento cognitivo dei soggetti affetti.

L'ipotesi sperimentale è che la prestazione del gruppo di pazienti possa differire da quella dei controlli sani unicamente nei compiti che implicano rilevanti abilità in termini di velocità di elaborazione, con l'idea che, se si corregge per velocità di processamento ed esecuzione, i soggetti con MP-MCI non presentino una compromissione cognitiva tanto massiccia da risultare in una differenza significativa rispetto alla popolazione sana, la cui prestazione sarebbe indistinguibile se non in PS. La rapidità di elaborazione dei processi cognitivi rappresenterebbe pertanto una funzione chiave primariamente danneggiata nella MP.

## **2. Materiali e Metodi**

### **2.1. Partecipanti**

Hanno partecipato allo studio un gruppo sperimentale (GS) di 18 soggetti con diagnosi di MP idiopatica e compromissione cognitiva (9 maschi e 9 femmine) e un gruppo di controllo (GC) di 18 soggetti sani (9 maschi e 9 femmine). Il GS è stato reclutato tra gli utenti dell'Ospedale San Camillo (IRCCS) di Venezia e la diagnosi di MP in tali pazienti è stata effettuata tramite i criteri della UK PD Brain Bank (Hughes et al., 1992) (Appendice B). I criteri di esclusione per i soggetti del GS erano: diagnosi di MP-demenza (MP-D), storia passata di disturbi neuropsichiatrici precedenti all'onset dell'MP, storia di utilizzo di farmaci psicoattivi antecedente alla diagnosi di MP, presenza di impianti metallici non di ultima generazione (es. PMK, protesi, impianti dentari), poiché, per escludere altre potenziali cause della sintomatologia motoria non riconducibili all'MP, i soggetti sarebbero stati sottoposti a sessioni di scansione imaging.

## 2.2.Valutazione neuropsicologica: scale e batterie

I soggetti del gruppo sperimentale, con pregressa diagnosi di MP-MCI<sup>10</sup> secondo i criteri clinici di Petersen (2004) sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica preliminare tramite un set di test, volti a delineare una panoramica generale dello stato cognitivo globale e un quadro dei problemi psico-comportamentali. Dettagli in tabella 3.

Tabella 3: test per panoramica generale su gruppo sperimentale. Materiale tratto da Barletta-Rodolfi et al. (2011); Lezak et al. (2012); VENABLES et al. (2015); Stracciari et al. (2016); Jackson-Koku, (2016); Consalvo (2021).

Test	Funzioni cognitive valutate	Sottoprove /Domini	Scoring	Somministrazione/ Note
Frontal Assessment Battery (FAB)	Funzioni esecutive globali Dominio verbale Pianificazione motoria Giudizio/critica	Concettualizzazione di somiglianze, fluidità lessicale fonemica (flessibilità mentale), programmazione motoria (tramite serie motorie), risposta a istruzioni contrastanti (sensibilità all'interferenza), compito go-no go (controllo inibitorio), comportamento di prensione (autonomia ambientale).	0-18 (da 0 a 3 punti per ogni sottoprova)	Sulla prestazione possono influire anche danni non necessariamente circoscritti al lobo frontale
Trial Making Test (TMT)	Funzioni attentivo-esecutive	Attenzione selettiva visuospaziale, attenzione divisa, coordinazione visuomotoria, riconoscimento numerico, flessibilità mentale nel manipolare più stimoli simultaneamente, WM, velocità di elaborazione, capacità esecutiva di alternare il setting concettuale (switching del task), velocità di esecuzione.	Punteggio finale dato dal tempo di esecuzione dei subtest A (TMT-A) e B (TMT-B) e dallo scarto temporale di esecuzione tra i due compiti (B-A)	Collegare con un singolo tratto di matita e in ordine progressivo una serie di stimoli sequenziali: numeri (da 1 a 25; TMT-A), o numeri e lettere in modo alternato (1-A, 2-B ... 13-N; TMT-B)
Test delle Analogie	Intelligenza Logica verbale		Punteggio totale da 0 a 20, pari alla somma delle risposte esatte.	Forniti tre elementi di una proporzione concettuale, da completare con un termine che rispetti il rapporto (es. pecora: agnello= mucca: ...).
Test delle 15 parole di Rey (richiamo immediato- RI e differito- RD)	MBT e MLT verbale anterograda	Monitoraggio in WM della risposta, effetto primacy (abilità MLT) e recency (abilità MBT), intrusioni (associate al deficit esecutivo, quindi difficoltoso filtraggio delle informazioni irrilevanti o precedenti), rendimento mnemonico in RI e RD (buona funzionalità sia in apprendimento che in recupero; buona MBT verbale e scarso consolidamento in MLT o difficile recupero differito; difficoltà esecutive di codifica ma non di consolidamento e recupero; o diffusa compromissione, sia in apprendimento che recupero), perseverazioni.	RI: punteggio da 0 a 75, pari alla somma degli item recuperati nelle 5 prove. RD: punteggio da 0 a 15.	Si presenta oralmente una lista di 15 parole (concrete e a bassa o alta frequenza d'uso non correlate nel significato) per 5 volte consecutive. Dopo un intervallo di 15 minuti, occupato da prove non verbali, si sollecita senza preavviso alla rievocazione differita degli item.
Neuropsychiatric Inventory (NPI) (somministrato a caregiver)	Modifiche psico-comportamentali dovute a patologia neuropsichiatrica, neurodegenerativa e dementigena	Deliri, allucinazioni, disforia, ansia, euforia, agitazione/aggressività, apatia, irritabilità/labilità, disimbizione, comportamento motorio aberrante, sonno, disturbi dell'appetito/alimentazione, comportamento ossessivo, fobie.	Punteggio finale attribuibile a ogni criterio (0-12) dato da moltiplicazione tra frequenza del sintomo (0=mai; 4=quasi costantemente) e gravità (1=lieve; 3=severa).	
Beck depression inventory (BDI)	Presenza e severità depressione	21 item indaganti una serie di sintomi affettivi, cognitivi, somatici e vegetativi.	Punteggio totale 0-63 punti (0-3 punti per ogni item): 14-19 depressione lieve; 20-28 depressione moderata; 29-63 depressione severa.	Assunto di Beck: depressione come distorsione cognitiva negativa.
Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ)	Personalità schizotipica	74 item indaganti 3 domini: cognitivo-percettivo (idee di riferimento, pensiero magico, percezioni insolite, paranoia), interpersonale (ansia sociale, assenza di amicizie strette, appiattimento affettivo) e disorganizzazione (comportamento eccentrico e linguaggio insolito).	Punteggio totale: 0-74 punti.	

Un altro set di test neuropsicologici relativi ai principali domini cognitivi è stato invece utilizzato per confrontare le prestazioni cognitive del GS con quelle del GC, per comprendere in quali domini

<sup>10</sup> È possibile effettuare diagnosi di MCI dovuta a MP quando l'impairment cognitivo si verifica a seguito della conclamata diagnosi di MP, se c'è un esordio insidioso e progressione graduale del declino e se vi è assenza di eziologia mista (cioè comorbilità con un'altra malattia neurodegenerativa, cerebrovascolare o psichiatrica che possa spiegare il deficit cognitivo) (APA, 2013). L'MCI può essere dimostrato quando la prestazione ai test neuropsicologici è di 1-2 DS inferiori alla norma (Signorini et al., 2016) o se si stima significativo deterioramento rispetto ai livelli premorbose (Litvan et al., 2012).

emerge il maggior tasso di deterioramento cognitivo nel GS e per analizzare nello specifico l'influenza della velocità di elaborazione mentale sulla cognizione. Infatti, alcune delle seguenti batterie sono state specificamente selezionate poiché presentano elevate richieste di velocità di elaborazione, da cui sono derivati diversi indici della funzione PS, sia in termini di quantità di informazioni trattate per unità di tempo sia del tempo necessario per elaborare una certa quantità di informazioni e completare un'attività, dalle più semplici alle più complesse. Pertanto, certi test rappresentano un'operazionalizzazione della PS, consentendone la valutazione (in particolare test di Stroop, Trial Making Test, Fluenze verbali). Si è indagato quindi quanto elencato in Tabella 4.

Test	Funzioni cognitive valutate	Sottoprove /Domini	Scoring	Somministrazione/ Note
<i>Mini Mental State Examination (MMSE)</i>	Quadro preliminare del rendimento cognitivo globale e screening deterioramento cognitivo in soggetti anziani e con demenza	Prove di orientamento spazio-temporale, attenzione e calcolo, memoria (codifica e successiva rievocazione), linguaggio, esecuzione comandi semplici, prassia costruttiva.	Punteggio massimo di 30. Il presente contributo farà riferimento al punteggio cutoff di 27 come soglia tra assenza e presenza di compromissione cognitiva.	Poco sensibile alle fasi precoci del deterioramento cognitivo. Sviluppato sulla base dei sintomi di patologie a esordio funzionale non focali (es. AD), pertanto di fronte a patologia a esordio disecutivo o afasico (es. NP o Demenza frontotemporale) non evidenzia deterioramento se non a stadi molto avanzati della malattia. Non sensibile alla compromissione frontostriatale della MP con demenza (più adeguato il Montreal Cognitive Assessment -MoCA)
<i>Test di Stroop</i>	Funzioni attentivo-esecutive, velocità di elaborazione	Attenzione selettiva (scegliere uno stimolo, il colore, rifiutandone un altro, il significato della parola), inibizione dell'interferenza, flessibilità cognitiva, velocità di elaborazione delle informazioni.	Tempo impiegato (velocità di lettura/denominazione delle liste di parole e dei colori) ed eventuali errori commessi. Inoltre, sono calcolati due effetti di interferenza: tempo (differenza tra il tempo impiegato nel terzo compito e la media del tempo impiegato nei due compiti precedenti). Rappresenta una misura della PS e della capacità esecutiva di inibire risposte automatiche ed errori (differenza tra gli errori commessi nel terzo compito e la media degli errori commessi nei due compiti precedenti)	3 prove sequenziali: lettura di parole scritte in bianco e nero, denominazione dei colori di alcuni cerchietti, e denominazione del colore di una parola che denota a sua volta un colore. Le parole possono essere in conflitto col colore dell'inchiostro (es. con parola 'verde scritta in rosso il soggetto deve dire rosso). Quest'ultima è una prova di interferenza, in cui è necessario inibire la distrazione data dall'automaticità della lettura e dal significato della parola, che emergono prima e con più forza rispetto alla denominazione del colore con cui è scritta. Nella condizione incongruente, in cui il colore non corrisponde al significato della parola, i tempi di denominazione sono infatti tipicamente rallentati.
<i>Matrix Progressive Colorate di Raven (RCPM)</i>	Intelligenza non verbale, velocità di elaborazione, integrità prefrontale.	Capacità di ragionamento astratto non verbale su stimoli visivi (ragionamento analogico visuospatiale, concettualizzazione di relazioni spaziali e numeriche) Componente generale (logico-deduttiva) o 'fluida' dell'intelligenza.	Punteggio totale: 0-36	Scegliere, tra le alternative proposte, lo stimolo mancante che completa correttamente la configurazione geometrica colorata presentata (via via più complessa e astratta). La prova deve essere completata entro un tempo massimo prestabilito. La prestazione può essere influenzata da eventuali disfunzioni visuo-percettive e neglect, quindi deficit nel riconoscimento visuo-percettivo.
<i>Test di fluidità verbale per categorie fonemiche (lettera) e semantiche (categoria)</i>	Comprensione linguistica e produzione lessicale, velocità di elaborazione, funzioni esecutive	Il primo test valuta l'accesso al lessico per via fonologica (il cui deficit è indicativo di compromissione fronto-esecutiva). Il secondo test, sensibile a danno cerebrale più diffuso, valuta il recupero verbale di materiali semantiche. Valutazione di automonitoraggio in WM, flessibilità mentale vs rigidità esecutiva, conformità alla regola vs violazione, eventuale persistenza di ripetizioni (mancato monitoraggio mnestico), cambio di lettera, strategia vs rigidità semantica (nel compito fonetico si recuperano parole appartenenti alla stessa categoria, es. tutti i frutti che iniziano con F) e fonologica (nel compito fonetico, uso di termini con uguale radice, es. casa, casetta, casale, nonostante esplicitamente vietati), perseverazioni (mantenimento inappropriato di uno schema di risposta dopo nuova consegna, sintomo di deficitario set shifting).	Fluenze fonemiche: punteggio dato dalla somma delle parole prodotte nei tre trial (F-P-L). La somma di tutti gli elementi corretti riportati, escluse le ripetizioni, è misura della speed of processing. Fluenze semantiche: punteggio dato dalla somma delle parole prodotte per ogni categoria escluse eventuali ripetizioni. La somma delle risposte corrette operazionalizza la capacità di PS.	Elencare in 1 minuto il maggior numero possibile di parole che iniziano con una certa lettera, esclusi nomi propri di persona e di luoghi. Produrre il maggior numero di parole appartenenti alle categorie semantiche di frutta, animali, marche di auto entro un tempo di 1 minuto per categoria.
<i>Digit Span in avanti e indietro</i>	MBT verbale e WM	Il digit span in avanti consente la misurazione dell'ampiezza dello span di MBT (lunghezza della sequenza di cifre che il soggetto riesce a ripetere correttamente, e oltre la quale egli fallisce ripetutamente) mentre col digit span inverso si valuta primariamente la capacità di WM.	Punteggio totale: 0-9	L'esaminatore pronuncia sequenze di cifre (fino a 9) che il soggetto deve immediatamente ripetere nello stesso ordine (digit span in avanti) o all'inverso (digit span all'indietro).
<i>Figura complessa di Rey-Ostertath</i>	MLT visuo-spaziale e funzioni prassiche in caso di lesioni cerebrali	WM e abilità visuo-spaziali Capacità prassiche visuocostruttive (aprassia costruttiva)	Punteggio totale 0-36 (18 figure): 2 punti se l'elemento unitario è riprodotto e posizionato correttamente, 1 punto se riprodotto correttamente ma mal posto o se deformato/incompleto ma posto correttamente, ½ punto se deformato/incompleto/mal posto, 0 punti se assente o irricoscribibile.	Copia immediata di modello bidimensionale (a vista) e riproduzione a mano libera differita (senza preavviso, dopo compito interferente di natura non visuo-spaziale).

Tabella 4: test su gruppo sperimentale e di controllo. Materiale tratto da Novelli et al. (1986); Venneri et al. (1993); Avanzi et al. (1997); Kase et al. (1998); Pignatti (2005); Gontkovsky et al. (2006); Golde et al. (2010); Barletta-Rodolfi et al. (2011); Lezak et al. (2012); Stracciari et al. (2016); Papagno et al. (2020).

### 3. Analisi statistica

Per le analisi statistiche descrittive e inferenziali e le rappresentazioni grafiche è stato utilizzato il software open source R versione 4.3.1. In prima istanza, è stato eseguito un confronto tra GS e GC rispetto alle variabili sociodemografiche mediante test chi-quadrato ( $\chi^2$ ) a una via di Pearson per il genere e test robusto U di Wilcoxon-Mann-Whitney per età e scolarità. Tramite il test di normalità Shapiro-Wilk è stato effettuato un controllo preliminare della sovrapposibilità tra distribuzione dei punteggi del GS e GC nei test neuropsicologici in comune e la distribuzione normale teorica.

Dopo la verifica degli assunti di normalità e omoschedasticità dei modelli lineari, sono stati effettuati t-test per campioni indipendenti (preferiti all'ANOVA univariata avendo a disposizione una ridotta numerosità campionaria), e, in caso di violazione dei prerequisiti necessari per effettuare test parametrici, si è utilizzato il test di U-Mann Whitney, per confrontare i punteggi dei test neuropsicologici (variabile dipendente Y) nei due gruppi (variabile indipendente X) e, all'interno del GS, in due sottogruppi di pazienti, caratterizzati da prestazione all'MMSE sopra o sotto il cutoff di 27. La soglia alpha prefissata, con la quale confrontare il valore di probabilità cumulata (pvalue) ottenuto nei vari test, si attesta a 0.05. L'intervallo di confidenza intorno alla statistica campionaria è stato costruito al 95% di verosimiglianza. Per stimare la dimensione dell'effetto si è analizzato il coefficiente delta di Cliff per le analisi non parametriche, e per le parametriche, trattandosi di un campione piccolo, coefficienti g di Hedges e (in caso di eteroschedasticità) delta di Glass.

Poiché i normali processi di invecchiamento (avanzamento dell'età) e la riserva cognitiva (alta scolarità) potrebbero avere un'azione sulla prestazione cognitiva indipendentemente da qualsiasi cambiamento patologico nella MP, tramite l'analisi della covarianza (ANCOVA) si è indagato se nel GS le differenze nelle prestazioni rispetto al GC permangono oppure no escludendo l'effetto delle covariate età e scolarità sulla relazione  $Y \sim X$ .

Come analisi aggiuntive sono state effettuate delle regressioni rispettivamente multiple e semplici volte ad indagare gli effetti principali della dose di farmacoterapia (Ldopa e Da-agonista in mg) e

della durata di malattia sulla prestazione cognitiva del GS. In aggiunta, altri t-test per campioni indipendenti e ANOVA univariate (x a più di 2 livelli) sono stati eseguiti per comprendere l'influenza dei sintomi motori all'esordio e allo stato attuale sulla PS operazionalizzata con lo Stroop-Tempo.

In più nel GS, per una panoramica sulle interrelazioni tra PS e le funzioni cognitive indagate e su come la prima eserciti su esse un ruolo predittivo, si sono svolte rispettivamente matrici di correlazioni di Pearson (in caso di rispetto della normalità multivariata) o Spearman (se requisito violato) (con conseguente correzione di Holm per il family wise error rate) e regressioni semplici. Per eventuali correlazioni di ordine zero e di ordine uno (parziali) si è optato per il metodo di Kendall a causa della ridotta numerosità campionaria a disposizione.

Infine, si è controllato, rispetto a media e deviazione standard (sd) del GC, se e in quali test ogni individuo del GS si trovasse oltre 1,5sd dai controlli, con particolare attenzione ai pazienti con prestazione all'MMSE uguale o inferiore a 27, allo scopo di comprendere se tali pazienti si delineassero entro un profilo PD-MCI amnesico, a maggior rischio di conversione in MP-D. Dunque, a livello algebrico si è andati a moltiplicare la deviazione standard del GC per 1,5 e sottratto il risultato alla media ottenuta dal GC in ogni test. Il valore risultante è stato poi confrontato coi singoli punteggi dei soggetti sperimentali. I deficit cognitivi sono stati pertanto definiti come prestazioni di almeno 1,5sd superiori (per il Test di Stroop-Tempo ed Errori) e di almeno 1,5 sd inferiori (per tutti gli altri test) rispetto alla media dei dati normativi, fornita dal gruppo di controllo sano.

## CAPITOLO 3 – RISULTATI E DISCUSSIONE

### 1. Risultati

Le caratteristiche sociodemografiche del gruppo sperimentale (GS) e del gruppo di controllo (GC) e relative statistiche sono mostrate in Tabella 5. I due gruppi risultano bilanciati per genere ( $\chi^2=0$ ,  $p=1$ ), età ( $U=168$ ,  $p=0.86$ ) e scolarità ( $U=154$ ,  $p=0.80$ ).

*Tabella 5. Caratteristiche socio-demografiche GS e GC:  
 $\chi^2$ = test chi quadrato a una via di Pearson; W= test Shapiro-Wilk, U=test U di Wilcoxon-Mann-Whitney.*

<b>Genere</b>	GS (N=18)	F= 9(50%) M=9(50%)	$\chi^2= 0$ p=1	-
	GC (N=18)	F= 9(50%) M=9(50%)	$\chi^2= 0$ p=1	
<b>Età (anni) Media-SD</b>	GS	62.78(±11.81) F=60.78(±11.74) M=64.78(±12.22)	W=0.88 p=0.031	U= 168 p=0.86
	GC	64.61(±8.49) F=67.67 (±7.87) M=61.56 (±8.38)	W=0.89 p=0.048	
<b>Scolarità (anni) Media-SD</b>	GS	11.61(±3.89) F= 9.66 (±2.91) M= 13.56 (±3.90)	W=0.88, p=0.026	U= 154 p=0.80
	GC	11.33(±3.69) F=10.11 (±3.69) M=12.56 (±3.47)	W=0.95, p=0.520	
<b>Durata malattia (anni) Media-SD</b>	GS	7.89 (±4.61) F= 7.44(±4.03) M=8.33(±5.34)	W = 0.94, p= 0.384	-
	GC	-	-	

In sede di valutazione del GS sono state raccolte svariate informazioni relative alla prevalenza di familiarità per MP, demenza e altre malattie neurologiche, esposizioni ambientali, quadro sintomatologico non cognitivo (disturbi motori, sensitivo-autonomici e neuropsichiatrici) e terapia farmacologica in corso. La Figura 3 riassume le caratteristiche del campione sperimentale, suffragando, seppur a livello della sola statistica descrittiva, i risultati in letteratura relativi alla multifattorialità sintomatologica dei soggetti affetti da MP, come approfondito nel capitolo 1.

Per quanto concerne certi sintomi, in particolare i SM primari e secondari e i SNM sensitivo-autonomici/del sonno, sono state raccolte informazioni anche relative alle fasi precoci della patologia, il che consente da un lato di cogliere ad un primo sguardo il progressivo peggioramento funzionale, dall'altro di comprendere come in tale collettivo statistico già all'anamnesi la MP sia

ascrivibile ad un corteo di manifestazioni cliniche variegata e talvolta predittive della successiva diagnosi di MP, come tipicamente emerge nella popolazione con MP.

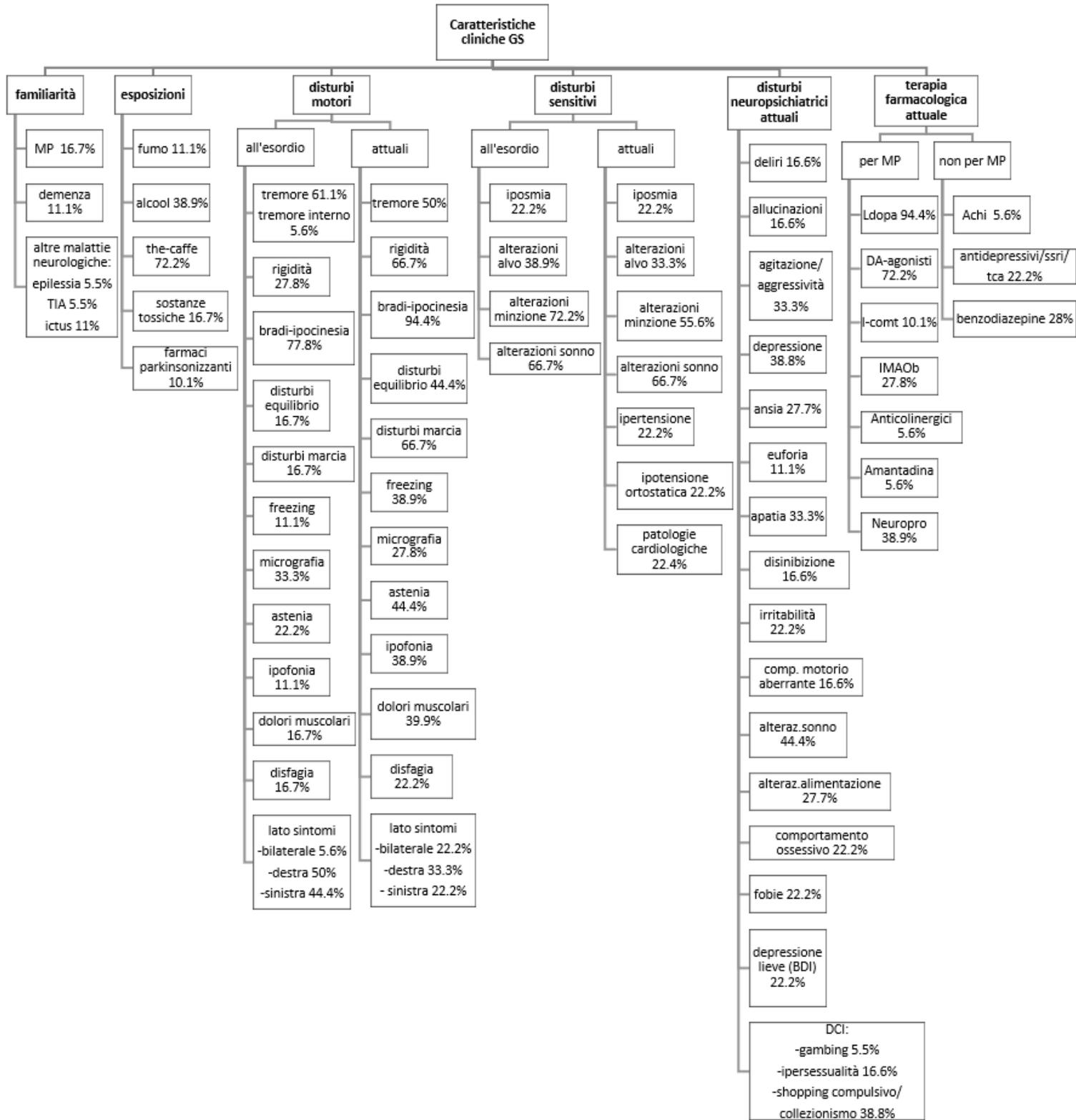


Figura 3: Frequenze percentuali del quadro sintomatologico del GS (le percentuali si riferiscono alla frequenza del sintomo nel campione, indipendentemente dal grado di gravità)

## Differenze nella prestazione cognitiva tra GS e GC

Le statistiche descrittive e i risultati dei test inferenziali relativi alle prestazioni cognitive del campione sperimentale e di controllo sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6: prestazioni cognitive GS-GC e sottogruppi MMSE>27-≤27.

Indice - t: t-test per campioni indipendenti, U: Test U di Wilcoxon-Mann-Whitney, ES: indice di effect size (g= coefficiente g di Hedges, Δ - coefficiente delta di glass, r- coefficiente delta di Cliff).

L'ANCOVA tra GS e GC considera le covariate età e scolarità, l'ANCOVA tra sottogruppi del GS considera età, scolarità e durata di malattia.

	Numero soggetti	Media	SD	Mediana	Min	Max	Shapiro-Wilk	Statistica inferenziale	95%CI	ES e 95%CI dell'ES	ANCOVA
<b>MMSE</b>											
GC	18	29.28	0.83	29	27	30	W = 0.7682, p= 0.0005	U = 181.5, p= 0.5197	-2.647205e-05	r=0.12	
GS	18	28.61	1.79	29.50	24	30	W = 0.79183, p= 0.001		1.000021e+00	-0.25 - 0.46	
MMSE>27	13	29.5	0.77	30	28	30		U=65, p=0.00072**	2.00-4.00	r =1	p=0.00086 ***
MMSE≤27	5	26.2	1.30	27	24	27				0.94 - 1.00	
<b>RCPM (%)</b>											
GC	18	89.66	10.8	90.27	52.7	100	W = 0.74919, p= 0.0003	t=6.7455, p=3.487e-07***	23.4 - 43.9	Δ =1.91	p=2.26e-08 ***
GS	17	56	17.6	54.16	22.9	85.41	W=0.97, p=0.85			1.04 - 2.75	
MMSE>27	13	58.81	16.7	54.16	29.1	85.41		t=1.1978 p=0.2496	-9.30- 33.17	g=0.65	
MMSE≤27	4	46.87	20	47.91	22.9	68.75				-0.45- 1.73	
<b>FL.FON</b>											
GC	18	37.89	11.4	38.5	13	53	W=0.95, p=0.43	t=1.0815 p=0.2871	-3.71 -12.15	g=0.35	p=0.241
GS	18	33.67	11.9	31	19	64	W = 0.88197, p= 0.02817			-0.29 - 0.99	
MMSE>27	13	36.08	12.0	31	21	64		U=52, p=0.059	-2.00 - 21.99	r=0.6	p=0.330
MMSE≤27	5	27.4	10.1	25	19	45				-0.18 - 0.91	
<b>FL.SEM</b>											
GC	18	45.83	9.36	45.50	29	63	W= 0.98, p=0.99	t=3.1058 p=0.0038**	4.00 -18.99	g=1.03	p=0.000804 ***
GS	17	35.24	10.8	33	23	63	W=0.90, p=0.08			0.33 - 1.71	
MMSE>27	13	38.46	10.3	36	25	63		t=2.5819, p=0.020*	2.39- 25.03	g=1.40	p=0.7053
MMSE≤27	4	24.75	1.71	24.5	23	27				0.21 - 2.56	
<b>REY COPIA</b>											
GC	18	31.86	6.15	34	12	36	W = 0.64903, p= 2.161e-05	U= 189.5, p= 0.1178	-0.99 - 4.99	r=0.3159	
GS	16	30.87	3.74	31	24.5	36	W=0.94, p=0.42			-0.09 - 0.63	
MMSE>27	12	32.04	3.15	32.5	26	36		t=2.5123 p=0.024*	0.68 -8.65	g=1.37	p=0.3815
MMSE≤27	4	27.38	3.45	26.5	24.5	32				0.17 - 2.53	
<b>REY MEM</b>											
GC	18	15.97	6.75	17.75	0	26.5	W=0.95, p=0.50	t=1.43 p=0.1624	-1.14 -6.51	g=0.48	
GS	16	13.28	3.49	13.03	8.5	21	W=0.95, p=0.50			-0.19 - 1.14	
MMSE>27	12	13.34	3.51	13.3	8.5	21		t=0.10188 p=0.9203	-4.26 -4.68	g=0.06	
MMSE≤27	4	13.12	3.97	12.75	9	18				-1.02 - 1.12	
<b>STROOP T</b>											
GC	18	20.15	10.4	16.25	7	41	W = 0.87355, p= 0.02037	U= 62, p= 0.004**	-22.49 - -3.50	r= -0.5694	p=0.00407 **
GS	16	33.5	15.8	30.8	12.5	71	W = 0.93795, p= 0.3247			-0.80 - -0.18	
MMSE>27	12	28.71	12.1	24.5	12.5	52		t= -2.426, p=0.029*	-36.10 - -2.22	g=-1.32	p=0.1268
MMSE≤27	4	47.88	18.1	45.25	30	71				-2.48 -0.13	
<b>STROOP E</b>											
GC	18	1.38	3.49	0	0	15	W = 0.42555, p= 1.93e-07	U = 142, p= 0.9537	-0.99 - 0.50	r= -0.01388	
GS	16	2	4.35	0	0	17	W = 0.53077, p= 3.854e-06			-0.34 - 0.32	
MMSE>27	12	1.08	1.93	0	0	5		U=18.5, p=0.485	-16.00 -1.00	r= - 0.229	
MMSE≤27	4	4.75	8.22	1	0	17				-0.66 - 0.33	
<b>DIGIT A</b>											
GC	18	6	0.97	6	4	8	W=0.92, p=0.13	t=-1.063, p=0.2979	-1.30 - 0.41	g= -0.42	
GS	9	6.44	1.13	6	5	8	W = 0.89939, p= 0.2485			-1.20 - 0.37	
MMSE>27	7	6.87	0.9	7	6	8		t=2.7807, p=0.02727*	0.27- 3.43	g=1.98	p=0.069
MMSE≤27	2	5	0	5	5	5				0.21 - 3.66	
<b>DIGIT I</b>											
GC	18	4.39	1.03	4.5	1	6	W = 0.73057, p= 0.0001852	U = 96.5, p= 0.405	-5.955618e-05	r=0.1913	
GS	19	4.22	0.97	4	3	6	W = 0.90348, p= 0.2729		1.000081e+00	-0.29 - 0.59	
MMSE>27	7	4.28	1.11	4	3	6		t=0.34592, p=0.73	-1.66 -2.23	g=0.25	
MMSE≤27	2	4	0	4	4	4				-1.16 - 1.64	

Emerge differenza significativa tra GS e GC in: test di Stroop nella componente 'tempo' (p=0.004, intensità dell'effetto moderata), Fluenze Semantiche (p=0.003, intensità dell'effetto forte) e Matrici Progressive Colorate di Raven (p=3.487e-07, intensità dell'effetto forte). Si conferma il risultato significativo dopo correzione per età e scolarità (rispettivamente p=0.004; p=0.0008; p=2.26e-08).

I boxplot condizionali e il plot delle medie con intervalli di confidenza (CI) costruiti attorno alla statistica campionaria (media) al 95% di verosimiglianza (Figura 4) corroborano visivamente le differenze significative tra GS e GC.

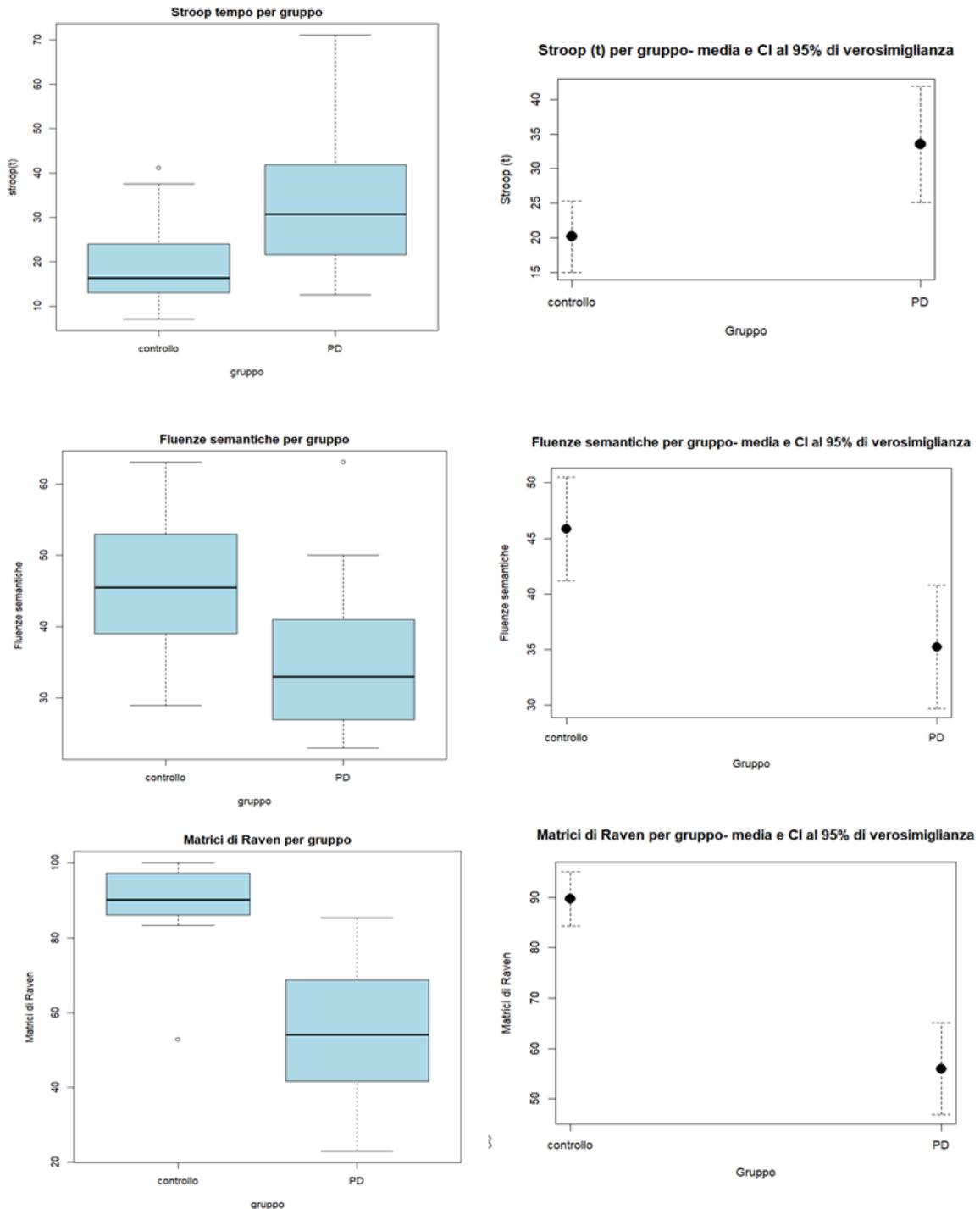


Figura 4: boxplot condizionale e plot delle medie con relativo CI al 95% di verosimiglianza. PD= Parkinson's disease.

Ponendo però la prestazione allo Stroop-Tempo come covariata tra Matrici di Raven e gruppo di appartenenza e tra Fluenze semantiche e gruppo, emerge una differenza non più significativa tra GS e GC per le Fluenze Semantiche ( $p=0.199$ ) a fronte di una differenza ancora significativa rispetto alle Matrici ( $p=1.33e-05$ ).

Tramite matrice di correlazione di Pearson (normalità multivariata rispettata) e conseguente correzione di Holm per il family wise error rate è inoltre emersa nel GS una correlazione significativa tra Stroop-T e RCMP ( $p=0.0170$ ,  $cor/ES= -0.633$ ) e Stroop-T e Fluenze Semantiche ( $p=0.0167$ ,  $cor/ES= -0.6582$ ), e a soglia tra RCPM e Fluenze semantiche ( $p=0.0567$ ,  $cor/ES=0.4854$ ). Effettuando un'ulteriore analisi di associazione tra RCPM e Fluenze semantiche parzializzando per lo Stroop-Tempo, la correlazione di ordine zero si allontana ancor più dalla soglia alpha ( $p=0.35$ ,  $tau/ES: 0.17$ ), rifiutando l'ipotesi alternativa di assenza di indipendenza. Le regressioni semplici confermano il ruolo predittivo dello Stroop-Tempo sulle altre due performance [Fluenze Semantiche ( $p=0.0055$ ,  $b1= -0.46$ ), RCPM ( $P=0.0084$ ,  $b1= -0.71$ )] e non sulle Fluenze fonemiche ( $p=0.15$ ,  $b1= -0.28$ ), al contrario del GC, dove lo Stroop-Tempo pare predirle ( $p=0.011$ ,  $b1= -0.64$ ).

In aggiunta, da regressione multipla con predittori i tre task significativamente diversi tra GS e GC emerge unicamente influenza predittiva dello Stroop-Tempo sul TMT-B al netto delle altre due prestazioni ( $p=0.038$ ,  $b1=2.92$ ).

***Analisi integrative:  
Influenza di farmacoterapia, sintomi motori e genere***

Dalla serie di regressioni multiple per indagare nel GS il potenziale effetto facilitante o inibitorio svolto dalla dose di farmacoterapia sulla prestazione cognitiva a tempo, ciò che emerge è un effetto facilitatorio significativo del Dopamino agonista sui tempi allo Stroop ( $p=0.047$ ,  $b1= -2.73$ ) e non significativo sui punteggi di Fluenze semantiche e Matrici, pur in presenza di coefficienti angolari interpretativamente interessanti.

Dai t-test per campioni indipendenti e ANOVA univariate, emerge sullo Stroop-Tempo (gold standard della PS) un ruolo predittivo esercitato dalla presenza o meno di tremore allo stato attuale ( $p=0.0027$ ). Non emerge un effetto predittivo della durata di malattia (Stroop-t  $p=0.58$ , Fluenze semantiche  $p=0.13$ , Matrici Progressive di Raven  $p=0.15$ ) e del genere sulla capacità di PS ( $p=0.17$ ,  $g$  di Hedges =  $-0.23$  per le Fluenze semantiche;  $p=0.62$   $g$  =  $-0.28$  per le Matrici,  $p=0.70$   $g=0.06$  per lo Stroop-Tempo), mentre vi è effetto significativo dell'età di esordio sullo Stroop-Tempo ( $p=0.038$ ,  $b1=0.75$ ), che permane dopo parzializzazione per durata di malattia ( $p=0.017$ ,  $b1=0.90$ ).

### ***Profili MCI***

Infine, per quanto concerne l'indagine sui punteggi individuali del GS, per delineare nello specifico se e in quali task ciascun paziente ottenesse prestazioni entro o oltre 1,5 sd rispetto al GC, è emersa la prevalenza di profili MCI non amnesici multidominio (tabella 8) <sup>11</sup>.

*Tabella 8- Punteggi individuali entro e oltre 1,5 sd dal GC.  
I numeri evidenziati in grassetto indicano coloro che ottengono prestazioni inferiori al cutoff di 27 all'MMSE*

	MMSE	STROOP-T	STROOP-E	RCPM	FLFON	FLSEM	REY COPIA	REY MEM	DIGIT- A	DIGIT- I	Sottocategoria MCI
1	ENTRO	ENTRO	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	Na	Na	MCI NON AMNESICO UNIDOMINIO
2	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	NO MCI
3	OLTRE	ENTRO	OLTRE	OLTRE	OLTRE	OLTRE	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	MCI NON AMNESICO MULTIDOMINIO
4	ENTRO	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	MCI NON AMNESICO MULTIDOMINIO
5	ENTRO	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	Na	Na	MCI NON AMNESICO MULTIDOMINIO
6	ENTRO	ENTRO	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	MCI NON AMNESICO UNIDOMINIO
7	ENTRO	ENTRO	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	MCI NON AMNESICO UNIDOMINIO
8	OLTRE	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	Na	Na	MCI NON AMNESICO MULTIDOMINIO
9	OLTRE	Na	Na	Na	ENTRO	Na	Na	Na	Na	Na	NON CLASSIFICABILE
10	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	Na	Na	ENTRO	ENTRO	NO MCI
11	OLTRE	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	MCI NON AMNESICO MULTIDOMINIO
12	ENTRO	ENTRO	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	Na	Na	MCI NON AMNESICO UNIDOMINIO
13	ENTRO	Na	Na	OLTRE	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	MCI NON AMNESICO UNIDOMINIO
14	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	Na	Na	NO MCI
15	ENTRO	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	Na	Na	MCI NON AMNESICO MULTIDOMINIO
16	OLTRE	ENTRO	ENTRO	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	MCI NON AMNESICO MULTIDOMINIO
17	OLTRE	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	Na	Na	MCI NON AMNESICO MULTIDOMINIO
18	OLTRE	OLTRE	ENTRO	OLTRE	ENTRO	ENTRO	ENTRO	ENTRO	Na	Na	MCI NON AMNESICO MULTIDOMINIO

<sup>11</sup> Tra i pazienti con MP che non raggiungono il cutoff di 27 all'MMSE il 60% ricade oltre 1,5 sd nello Stroop-Tempo, l'80% nella Matrici Progressive Colorate di Raven, l'80% nelle Fluenze semantiche, mentre ricadono entro 1,5sd il 40% nel Digit Span sia in avanti che indietro, il 60% dei soggetti nello Stroop-Errori, l'80% nelle Fluenze fonemiche e l'80% nella

Figura di Rey sia in copia che memoria. Tra coloro che ottengono punteggi superiori a 27 nell'MMSE ricadono entro 1,5sd rispetto ai controlli il 61,5% nello Stroop-Tempo, 92,3% nello Stroop-Errori, il 100% nelle Fluenze fonemiche, il 76,9% nelle Fluenze semantiche, il 92,3% nella Figura di Rey sia copia che memoria, il 53,8% nel Digit Span sia in avanti che indietro e il 20% nelle Matrici Progressive Colorate di Raven.

In generale, ottiene prestazioni oltre le 1,5sd dal GC il 39% del GS nello Stroop-Tempo, il 5,5% nello Stroop-Errori, il 5,5% nelle Fluenze fonemiche, il 39% nelle Fluenze semantiche e il 77,8% nelle Matrici Progressive Colorate di Raven. Si situa entro 1,5sd invece il 50% del campione nel Digit Span sia in avanti che indietro e l'88,9% nella Figura di Rey sia in copia che memoria.

### Confronto interno al GS

Con la stessa logica, anche sui test utilizzati per comprendere il quadro cognitivo globale del GS, si è testata l'ipotesi nulla di assenza di differenza significativa nella prestazione cognitiva tra i soggetti sperimentali che superano o meno il cut off di 27 all'MMSE (Tabella 7).

Tabella 7. Statistiche relative al confronto tra sottogruppi GS (MMSE>27 e MMSE≤27) nei test di valutazione preliminare. Indice- t:t-test per campioni indipendenti, U:Test U di Wilcoxon-Mann-Whitney, 95%CI: intervallo di confidenza al 95% di verosimiglianza, ES: indice di effect size ((g= coefficiente g di Hedges, Δ – coefficiente delta di glass, r– coefficiente delta di Cliff). ANCOVA: covariate età, scolarità e durata di malattia.

	Numero soggetti	Media	SD	Mediana	Min	Max	Shapiro-Wilk	Statistica inferenziale	95% CI	ES e 95%CI dell'ES	ANCOVA
<b>FAB</b>											
GS	7	16	2.24	17	11	17					
MMSE>27	5	16.8	0.447	17	16	17	W = 0.5445, p= 5.885e-05	t=0.93127, p=0.5215	-34.6 - 40.21	Δ=0.66	
MMSE≤27	2	14	4.243	14	11	17				-1.02 - 2.17	
<b>ANALOGIE</b>											
GS	17	16.65	3.64	17	10	25					
MMSE>27	12	17.4	3.65	17	12	25	W = 0.94656, p= 0.4045	t=1.3896, P=0.1849	-1.39 - 6.63	g=0.70	
MMSE≤27	5	14.8	3.19	17	10	17				-0.33 - 1.71	
<b>TMT-A</b>											
GS	17	49.65	20.07	49	16	86					
MMSE>27	13	44.5	16	47	16	68	W = 0.96265, p= 0.68	t= -2.1205, p=0.05105	-44.19 - 0.11	g= -1.15	
MMSE≤27	4	66.5	25	74.5	31	86				-2.27 - 0.01	
<b>TMT-B</b>											
GS	14	128.14	65.41	106.50	41	293					
MMSE>27	11	100.1	30.6	100	41	160	W = 0.87682, p= 0.052	t= -5.6411, p=0.0001***	-181.4 - -80.3	g= -3.44	p=0.0157 *
MMSE≤27	3	231	54.1	207	193	293				-5.22 - -1.60	
<b>TMT-B-A</b>											
GS	14	79.36	60.12	55.50	25	226					
MMSE>27	11	54.4	28.8	47	25	108	W = 0.82742, p= 0.011	t= -5.0787, p=0.0002712***	-166.6 - -66.5	g= -3.10	p=0.0412 *
MMSE≤27	3	171	57.7	176	111	226				-4.78 - -1.35	
<b>15 PAR. RI</b>											
GS	11	40.45	12.4	37	23	63					
MMSE>27	8	45.38	10.69	45	33	63	W = 0.95949, p= 0.7653	t=2.7708, p=0.02173*	3.31- 32.77	g=1.71	p=0.130
MMSE≤27	3	27.33	4.04	28	23	31				0.24 - 3.12	
<b>15 PAR. RD</b>											
GS	11	7.63	3.29	7	4	13					
MMSE>27	8	8.13	3.56	8.50	4	13	W = 0.89721, p= 0.1709	t= 0.78789, p= 0.451	-3.35 - 6.93	g=0.49	
MMSE≤27	3	6.33	2.52	6	4	9				-0.76 - 1.71	
<b>NPI (FxC)</b>											
GS	18	20.33	24.7	8.5	0	86					
MMSE>27	13	16.38	16.22	9	0	42	W = 0.80254, p= 0.002	t= -1.1012, p=0.2871	-41.5 - 13.1	g= -0.55	
MMSE≤27	5	30.60	40.22	6	0	86				-1.54 - 0.46	
<b>BDI</b>											
GS	16	7.56	5.28	6.50	1	17					
MMSE>27	12	7.33	5.26	6.50	1	16	W = 0.88757, p= 0.051	U=21, p=0.76	-9.00 - 7.00	r= -0.125	
MMSE≤27	4	8.25	6.08	6.50	3	17				-0.55 - 0.36	
<b>SPQ</b>											
Totale- GS	18	10.78	9.55	8.50	0	33					
MMSE>27	13	11.46	10.19	10	0	33	W = 0.88757, p= 0.051	t=0.47847 p= 0.6388	-8.44 - 13.36	g=0.24	
MMSE≤27	5	9	8.43	6	0	22				-0.75 - 1.22	

Anche tra i sottogruppi MMSE>27 e  $\leq 27$  le prestazioni risultano significativamente diverse fondamentalmente nei test cognitivi a tempo, quali Fluenze Semantiche ( $p=0.020$ , intensità dell'effetto forte), Stroop-Tempo ( $p=0.029$ , intensità dell'effetto forte) (tabella 6), TMT-B ( $p=0.0001$ , intensità dell'effetto forte) e TMT B-A ( $p=0.0002$ , intensità dell'effetto forte). La significatività permane dopo correzione per età, scolarità e durata della malattia solo per il TMT-B e TMT B-A. Per il TMT-A il valore di probabilità si situa estremamente vicino alla soglia di rifiuto dell'ipotesi nulla, a fronte di una dimensione dell'effetto grande, invitando quindi all'attenzione clinico-interpretativa del risultato pur in presenza di una statistica non significativa. Un'ulteriore differenza significativa, che però scompare dopo ANCOVA, emerge a livello delle abilità mnestiche nella componente a breve termine, operazionalizzate nel test delle 15 Parole di Rey ( $p=0.02$ , intensità dell'effetto forte) e nella componente a lungo termine verbale (Digit span in avanti,  $p=0.027$ , intensità dell'effetto forte) e visuo-spaziale (Figura di Rey- copia,  $p=0.024$ , intensità dell'effetto forte) (tabella 7).

## 2. Discussione

### *Differenze nella prestazione cognitiva tra GS e GC*

In generale, a livello descrittivo, gli indici di tendenza centrale e di dispersione evidenziano che il GS consegue una prestazione peggiore nella maggior parte dei test in comune al GC, dato coerente con tutta la letteratura (vedi capitolo 1) riguardante i SNM cognitivi tipici di un alto tasso della popolazione con MP. Si evidenzia quindi una certa compromissione nel funzionamento cognitivo generale dei pazienti con MP (funzioni esecutive, WM, abilità visuospatiali, linguaggio, memoria semantica), tuttavia la gran parte delle differenze intergruppo nei test neuropsicologici indagati sono abbastanza piccole da risultare non significative (quindi differenze tra GS e GC riconducibili ad una fluttuazione casuale), suggerendo che i pazienti con MP-MCI possono esperire una compromissione

cognitiva non necessariamente estesa a tutti i domini e/o non così pronunciata al punto tale da poterli considerare appartenenti ad una popolazione diversa da quella da cui è estratto il GC sano. Di contro, differenze significative tra GS e GC si osservano invece unicamente nei task a tempo (Fluenze semantiche, Matrici Progressive Colorate di Raven e Stroop-Tempo), cioè in cui una prestazione di successo richiede una preservata abilità in termini di velocità di elaborazione mentale. Tali compiti, infatti, dovendo essere svolti entro un tempo limite assegnato (Fluenze semantiche e Matrici Progressive di Raven) o il cui scoring fa capo ai msec impiegati/tempi di reazione (Stroop-Tempo), si associano per definizione a prestazioni migliori al diminuire della bradifrenia. Tale risultato, che avvalorava l'ipotesi sperimentale formulata dalla presente dissertazione, è pertanto coerente con ricerche precedenti dimostranti un prominente deficit in termini di PS nei pazienti con MP rispetto ai controlli sani (McKinlay et al., 2010), dunque l'essere affetti da MP pare esercitare un significativo effetto predittivo sulla capacità di successo in compiti appellanti una preservata velocità di elaborazione mentale delle informazioni. Una diminuita PS, quindi, si conferma essere un sintomo cognitivo cardine della MP, l'unico realmente rappresentativo del GS in esame, anche dopo controllo delle covariate età e scolarità (pertanto i risultati non si rivelano sporcati dall'eventuale effetto interferente dato dalla quantità di riserva cognitiva e dal tasso di scolarizzazione dei pazienti). Ciò è ulteriormente confermato confrontando i sottogruppi GS con MMSE>27 e ≤27, dove l'unica differenza significativa che sopravvive all'ANCOVA per età, scolarità e durata di malattia, è quella nel TMT-B ( $p=0.015$ ), task attentivo-esecutivo complesso ad altissima richiesta di speed of processing.

Tra tutti i test a tempo messi a confronto tra GS e GC, fa però eccezione la prestazione in Fluenze fonemiche ( $p=0.28$ , intensità dell'effetto debole), la quale non risulta significativamente diversa tra i pazienti con MP e i controlli sani, anche dopo ANCOVA per età e scolarità ( $p=0.24$ ), e sulle quali dalla regressione multipla non emerge l'influenza svolta dalle dosi di L-dopa ( $p=0.31$ ), di Dagonista ( $p=0.32$ , ma  $b1=0.98$ ) e della durata di malattia ( $p=0.91$ ), variabili che avrebbero potuto

fornire una potenziale spiegazione alla differenza non significativa dal t-test per campioni indipendenti.

In antitesi con la significatività in *Fluenze Semantiche*, tale dato, confermato da studi che suggeriscono una tendenza della fluenza fonemica ad essere maggiormente risparmiata nella MP (Muslimović, et al., 2009), potrebbe allora essere imputabile alla circuiteria neuronale sottesa alla fluenza verbale fonemica (tipicamente deficitaria nei pazienti frontali) e semantica: la prima fortemente localizzata a livello di prefrontale dorsolaterale sinistro e giro inferiore pars opercularis/triangularis (area 44-45 di Brodmann, o area di Broca) e pars orbitalis (area 47), lobo parietale, area supplementare motoria (Hirshorn et al., 2006), la seconda facente capo ad un network meno lateralizzato e molto più diffuso anche a livello posteriore, a coinvolgere frontale bilaterale, giro frontale inferiore pars orbitalis, ma anche lobo temporale anteriore specialmente sinistro, corteccia del cingolo anteriore e posteriore, lobo mediotemporale, regione retrospleniale, cervelletto (Denes et al., 2019; Robinson et al., 2012).

È pertanto pensabile che nei pazienti con MP la prestazione risulti sensibilmente peggiore specialmente per quei task cui sottendono reti neurali ampiamente distribuite, e che quindi richiedono integrità diffusa e intercomunicazione efficace tra differenti regioni cerebrali (es. *Matrici Progressive di Raven*, che coinvolgono estensivamente zone dorsolaterali, parietali superiori e posteriori e occipitali). Pertanto le fluenze fonemiche risulterebbero tendenzialmente risparmiate, celando anche in una qualche misura il deficit di PS, poiché verosimilmente il GS non presenterebbe un danno contenuto primariamente a livello prefrontale, ma diffuso. Diversamente, le abilità danneggiate (funzioni esecutive, speed of processing) saranno rappresentative di una sofferenza cognitiva globale in termini di suscettibilità generale al controllo dorsolaterale, mediotemporale e nigrostriatale. Ciò è ben evidenziabile nei rallentati tempi di reazione al test di Stroop, il quale, implica primariamente PFC dorsolaterale e mediale e ACC, ma coinvolge ampiamente anche corteccia parietale posteriore, insula, e gangli della base (corpo striato) (Leung et

al., 2000), e rappresenterebbe un potenziale gold standard della PS e un cruciale indice degli effetti dell'alterato flusso DAergico nigrostriatale al frontale.

Spostando ora il focus sui tre compiti risultati significativamente diversi tra GS e GC, e a fronte del ruolo di primo piano della PS nello Stroop-Tempo si è, come accennato, deciso quindi di approfondire le analisi, ponendo lo Stroop-Tempo come covariata (ANCOVA) tra Fluenze semantiche e gruppo di appartenenza e Matrici e gruppo di appartenenza, allo scopo di comprendere maggiormente il ruolo esercitato dal rallentamento funzionale diffuso (PS) sulla cognizione.

Il fatto che il ruolo del gruppo di appartenenza non sia più significativamente predittivo nelle Fluenze Semantiche dopo parzializzazione ( $p=0.199$ ) suggerisce nel GS non una franca compromissione primaria nel processamento semantico mnestico-linguistico, ma conferma nuovamente un sostanziale danneggiamento della velocità di elaborazione mentale, dove l'iniziale differenza riscontrata nei due gruppi era quindi guidata in notevole misura dalla componente cognitiva della PS, comune ai due task. L'iniziale deficit in Fluenze semantiche rappresenterebbe quindi un effetto secondario del rallentamento globale e più in generale psicomotorio dovuto alla deplezione dopaminergica. In questo senso, infatti, diviene ancor più sfumata la distinzione tra bradicinesia e bradifrenia, poiché pur essendo un compito linguistico, nella componente di velocità di articolazione della parola le Fluenze Semantiche sono considerabili esse stesse un task che appella fortemente il motorio, danneggiato per definizione nella MP a causa della diminuita neurotrasmissione DAergica nelle strutture deputate al movimento, dove pertanto risulta complesso differenziare adeguatamente tra la presenza primaria di un rallentamento francamente cognitivo da uno più generalmente psicomotorio.

Diversamente, il sussistere della differenza significativa nelle RCPM dopo parzializzazione suggerisce, oltre al deficit primario in PS, una sofferenza cognitiva generale del GS manifestata da compromissione nelle abilità visuospatiali, di problem solving, e nel ragionamento astratto (intelligenza fluida) dove quindi una prestazione deficitaria non parrebbe unicamente attribuibile

alla compromessa PS ma anche al danno cerebrale diffuso causato dalla deplezione DAergica, dove quindi il disturbo di neurotrasmissione amplificherebbe sensibilmente l'invecchiamento cognitivo patologico nei soggetti affetti da MP nei domini cognitivi appena citati.

In ogni caso, la correlazione negativa significativa tra tempi allo Stroop e punteggio in Fluenze Semantiche ( $p=0.0167$ ,  $cor/ES= -0.63$ ) e tra Stroop-Tempo e punteggio in Matrici ( $p=0.0170$ ,  $cor/ES= -0.633$ ) e l'assenza di correlazione tra Fluenze Semantiche e Matrici dopo esclusione della PS (operazionalizzata dai tempi allo stroop) fornisce supporto alle ipotesi del presente contributo, suffragando la possibilità che la funzione cognitiva che in una qualche misura legherebbe in maniera trasversale le prestazioni deficitarie del GS possa essere il franco rallentamento dell'elaborazione cognitiva, verosimilmente al netto della sindrome disesecutiva.

La PS (operazionalizzata con lo Stroop-Tempo) attuerebbe infatti una vera e propria influenza predittiva sulle prestazioni nei due compiti, come emerge in regressione semplice: Fluenze semantiche  $p=0.005$ ; Matrici  $p=0.008$ ).

Riepilogando, i risultati sembrano suggerire che il rallentamento della velocità di elaborazione mentale delle informazioni si declini come il dominio cognitivo maggiormente compromesso nella MP, rappresentando una delle più peculiari conseguenze di tale disturbo di neurotrasmissione DAergica. Resta da chiarire, tuttavia, quanto la stretta interconnessione tra PS e funzioni esecutive in generale possa contribuire a quanto emerso, dunque comprendere se i risultati ottenuti siano in realtà più imputabili alla compromissione attentivo-esecutiva nel suo complesso (della quale la PS sarebbe per certi versi esponente, e con la quale pertanto i confini risultano non particolarmente netti e conseguentemente non facili da operazionalizzare).

Ad ogni modo, i dati paiono corroborare l'ipotesi secondo cui una delle principali cause della compromissione cognitiva nei pazienti con MP-MCI possa essere ascrivibile ad un deterioramento della rapidità di elaborazione mentale, funzione primariamente implicata in tutti i task neuropsicologici le cui prestazioni sono risultate significativamente differenti tra GS e GC.

Difatti, correggendo le prestazioni per la velocità di esecuzione dei task, il GS non mostra ulteriori disturbi cognitivi, ad eccezione di una certa compromissione in termini di problem solving e ragionamento astratto, ascrivibili più in generale ad una sofferenza cognitiva generalizzata a causa del deficit di neurotrasmissione DAergica. Pertanto, il danneggiamento cognitivo nella MP si conferma come peculiare di una patologia disesecutiva, quindi con profonda implicazione prefrontale, regione fortemente suscettibile alla deplezione di DA tipica della malattia.

A partire da tale quadro, in studi futuri si potrebbe allora formulare l'ulteriore ipotesi sperimentale, da testare auspicabilmente tramite disegno longitudinale, per cui il danneggiamento della PS (e viceversa la mancata compromissione di essa) rappresenti una sorta di innesco primario (e viceversa un fattore protettivo, dunque da potenziare e riabilitare) a partire dal quale potrebbe slatentizzarsi un declino cognitivo multidominio, allargandosi quindi come effetto secondario a funzioni cognitive sottese primariamente al controllo prefronto-esecutivo ma al contempo ampiamente diffuse.

A tal riguardo, dalle regressioni multiple che pongono a variabile dipendente ciascuna funzione cognitiva esaminata nel GS, a fronte di alcun effetto predittivo dello Stroop-Tempo sulle capacità visuospatiali/coordinazione visuomotoria (TMT-A, Figura Rey-Copia) e mnestiche (Figura Rey memoria, Parole di Rey richiamo immediato e differito, Digit span avanti e indietro), ciò che emerge nel GS è un'influenza predittiva dello Stroop-Tempo sul TMT-B ( $p=0.038$ ,  $b_1=2.92$ ) al netto di Fluenze semantiche e Matrici, suggerendo quindi un effetto della PS sulla capacità attentivo-esecutiva (attenzione divisa, set shifting, working memory, flessibilità mentale) e pertanto su funzioni ad ampia richiesta frontale ma ampiamente diffuse in termini funzionali <sup>12</sup>.

---

<sup>12</sup> È inoltre probabile che tale sofferenza globale indotta dalla ridotta PS risulti maggiormente accentuata per task complessi, il che potrebbe spiegare l'assenza di effetto predittivo sul TMT-A, compito anch'esso a tempo. L'effetto della PS pertanto risulterebbe influente non tanto sulla coordinazione visuospatial e visuomotoria, quanto più sulle funzioni esecutive (TMT-B).

È noto in letteratura, infatti, che il TMT-B si associ ad attivazioni in imaging del DMN (cingolo posteriore, parietale superiore/inferiore, PFC mediale), ma anche di ACC, giro frontale inferiore, insula e corteccia temporale (Varjacic et al., 2018), dove quindi l'implicazione anatomo-funzionale diffusa potrebbe rendere i soggetti con MP, affetti da una sostanziale sofferenza globale a causa della deficitaria neurotrasmissione DAergica, altamente suscettibili ad una scarsa prestazione.

Tuttavia, in assenza di confronto col GC, essendo il TMT-B esso stesso un task a tempo, risulta complesso poter differenziare adeguatamente il contributo fornito dalla franca PS e dalle capacità più prettamente esecutive, le quali potrebbero quindi assumere un ruolo altrettanto primario sulla prestazione deficitaria.

È interessante infine notare l'assenza di effetto predittivo dello Stroop-Tempo sul task a tempo delle fluenze fonemiche ( $p=0.15$ ,  $b1= -0.28$ ), confermando la possibilità che il deficit in PS possa non estendersi a funzioni altamente localizzate e lateralizzate, dove quindi la preservata prestazione potrebbe essere imputabile ad una minore influenza negativa da parte della deplezione dopaminergica o ad una qualche forma di riorganizzazione funzionale o compensazione cognitiva nei pazienti con MP.

Condizione diversa si evidenzia però nel GC, dove la prestazione in fluenze fonemiche risulta predittivamente influenzata dallo Stroop-Tempo ( $p=0.011$ ,  $b1= -0.64$ ), come se la velocità di elaborazione mentale rappresenti nel cervello sano una sorta di funzione sine qua non, con effetto trasversale sia nei compiti sottesi a network diffusi sia sottesi a regioni più limitate.

### ***Analisi integrative:***

#### ***Influenza di farmacoterapia, sintomi motori e genere***

L'effetto facilitatorio significativo della dose in mg di DA-agonista (al netto del Ldopa) sui tempi impiegati nello Stroop (all'aumentare unitario della dose in mg di farmaco i tempi diminuiscono di 2.73 unità) unito al medesimo effetto positivo seppur non significativo sulla prestazione in Fluenze Semantiche e Matrici, così come al TMT-A (coefficiente angolare= -6.63) e TMT-B (coefficiente

angolare= -2.25) (compiti ad alta richiesta di PS), suggerisce, in linea con la presente dissertazione, il ruolo sostanziale che la deplezione dopaminergica fronto-striatale esercita sulla velocità di elaborazione mentale, la quale, pertanto, tende a diminuire minore è la disponibilità di DA. Dunque verosimilmente, a causa della ridotta disponibilità di DA, in pazienti MP-MCI naïve alla farmacoterapia dovrebbe emergere un rallentamento di elaborazione cognitiva ancor più pronunciato di quella esperito dal presente GS, il che apporrebbe ulteriori conferme all'ipotesi sperimentale che vede la PS come il sintomo cardine della MP e primariamente connesso, insieme alle funzioni esecutive, alla franca deplezione di DA, non per questo consentendo di escludere l'eventuale contributo noradrenergico (vedi capitolo 2 paragrafo 1).

Tuttavia, l'effetto facilitatorio non risulta mai pervenire in maniera significativa tramite Levodopa, farmaco che talvolta, come accennato in capitolo 2 (paragrafo 1), pare amplificare in modo collaterale la bradifrenia tramite un'eccedenza di DA in PFC tale da provocare disfunzione colinergica (ad ulteriore dimostrazione del cospicuo coinvolgimento nella MP di pattern neurotrasmettitoriali non soltanto dopaminergici). Effetto non significativo della farmacoterapia vi è sulla Fluenza Fonetica, avvalorando quanto accennato sulla localizzazione circoscritta, relativamente esente dalla sofferenza cognitiva globale e verosimilmente dagli effetti generalizzati della deplezione di DA.

Tale deficit in PS inoltre non risulta predittivamente influenzato dalla durata di malattia (Stroop-t  $p=0.58$ , Fluenze semantiche  $p=0.13$ , Matrici Progressive di Raven  $p=0.15$ ), suggerendo come esso possa essere presente in maniera eterogenea sia nelle prime fasi dell'MP che successivamente. Tuttavia, tramite regressione semplice, si evidenzia nello Stroop-Tempo un effetto predittivo dell'età di esordio dell'MP ( $p=0.038$ ,  $b1=0.75$ ), anche dopo parzializzazione per durata di malattia ( $p=0.017$ ,  $b1=0.90$ ), conducendo alla conclusione di un effetto protettivo dato dall'esordio di MP in età precoce sulla progressione del declino in PS, fenomeno più volte evidenziato in letteratura rispetto alla cognizione generale.

Dai t-test per campioni indipendenti e dalle ANOVA univariate, sullo Stroop-Tempo non emerge un ruolo predittivo detenuto dal lato di esordio dei sintomi motori e dal lato attualmente prevalente, così come non emerge effetto predittivo da parte della presenza di bradi-ipocinesia all'esordio o allo stato attuale, rigidità all'esordio e allo stato attuale, e tremore all'esordio, ma solo del tremore allo stato attuale. Infatti, emerge una differenza significativa nei tempi allo Stroop tra chi non presenta tremore (media= 46.75) e chi lo presenta (media=25.38) ( $p=0.0027$ ), suggerendo verosimilmente un ruolo protettivo del fenotipo tremor dominant nei confronti dell'abilità di PS <sup>13</sup>.

Rispetto al genere, diversamente da quanto emerso in alcuni studi in cui gli uomini sembrano ottenere prestazioni peggiori a livello esecutivo e di PS (Reekes et al., 2020), nel presente lavoro non emerge un suo effetto predittivo sulla capacità di PS operazionalizzata dai tre task ( $p=0.17$ ,  $g$  di Hedges= -0.23 per le Fluenze semantiche;  $p=0.62$   $g= -0.28$  per le Matrici,  $p=0.70$   $g=0.06$  per lo Stroop-Tempo).

### ***Profili MCI***

Dall'indagine relativa al superamento o meno del cutoff di 1,5 sd rispetto al GC, nel GS emergono capacità mnestiche (MBT verbale, WM, MLT visuospatiale, operazionalizzate in: Digit span in avanti e all'indietro e Figura di Rey-copia) tendenzialmente preservate, suggerendo pertanto dei quadri MCI non amnesici, unidominio nel 27.7% dei soggetti, multidominio nel 50%. Alla luce del presente contributo, tuttavia, la prevalenza di quadri non amnesici multidominio potrebbe in realtà essere ascrivibile non ad un MCI francamente primario, ma conseguenza secondaria della neurodegenerazione DAergica, dove tale ricco pathway neurotrasmettitoriale trova ampia diffusione nel cervello (frontale, mediotemporale, VTA, SN, sistema limbico etc).

---

<sup>13</sup> Non è stato possibile ottenere l'interessante dato relativo alla relazione predittiva della bradicinesia allo stato attuale e lo Stroop-t poiché tutti i soggetti del GS presentavano tale sintomo (dunque assenza di due livelli in x, necessari per l'ANOVA).

Non si evidenziano quindi profili MCI amnesici, i quali, appaiono in letteratura come più predittivi di una probabile conversione di MP-D, specialmente quando multidominio (Goetz, et al., 2008), il che ci consente di speculare (e non oltre, in assenza di follow up) su un rischio potenzialmente ridotto del GS in esame di incorrere successivamente in MP-D. Di conseguenza, potremmo ragionevolmente essere di fronte ad un campione di soggetti con Malattia di Parkinson franca e non mista Alzheimer <sup>14</sup>, dunque con un profilo prevalentemente disesecutivo da causa dopaminergica (con effetti sostanziali sulle funzioni esecutive, mediate fortemente dal circuito frontostriatale che dallo striato dorsale proietta al prefrontale dorsolaterale) (Kehagia et al., 2013), e non un quadro misto, a maggior rischio di diagnosi di demenza da MP. Un'ampia collezione di studi, infatti, conferma che i soggetti MP che arrivano ad una diagnosi di MP-D in realtà abbiano una concomitante comorbilità con la Malattia di Alzheimer. In letteratura, infatti, il sottotipo MCI amnesico è risultato coesistere con patologie dell'amiloide (AD), mentre il sottotipo non amnesico con la patologia a corpi di Lewy (Adler et al., 2010).

Tuttavia, anche una deficitaria prestazione in termini visuoperceptivi (Matrici) e linguistici (fluenze semantiche, seppure in questo caso la differenza significativa scompaia, potendo far risalire l'impairment alla franca PS), come emerso in questo GS, risulta in letteratura non solo predittiva

---

<sup>14</sup> Il profilo di compromissione cognitiva nella MP-MCI è eterogeneo, ma a differenza della AD si evidenziano deficit esecutivi e talvolta visuospatiali più pronunciati, a fronte di disturbi mnestici relativamente meno gravi (Papagno et al., 2020). Nonostante nell'MP-MCI prevalga un profilo non amnesico a singola compromissione, vi è grande variabilità interindividuale, con un mix di quadri non amnesici e amnesici a singolo o multidominio. (Goldman et al., 2011).

In termini di substrato neurobiologico, il profilo non amnesico vede primariamente coinvolto il sistema frontostriatale (quindi deficit attentivo-esecutivi per ridotta DA in PFC a causa di denervazione nigrostriatale e mesocorticale di DA), il profilo amnesico coinvolge anche abilità corticali posteriori, nello specifico si denota quindi atrofia prefrontale, ma anche parieto-occipitale e temporale e ipoperfusione delle regioni parieto-occipitali. La forma amnesica è più probabile in pazienti MP-MCI con più sintomi neuropsichiatrici. In ogni caso i sintomi neuropsichiatrici appaiono in numero maggiore in tutti i profili MCI e la severità dei sintomi neuropsichiatrici è risultata correlare con la presenza di disfunzioni esecutive nella MCI (Tachibana, 2013; Schapira et al., 2017).

della MP in sé ma anche di una successiva evoluzione in MP-D, pertanto il campione in questione potrebbe non essere esente dal rischio di conversione <sup>15</sup>.

In generale, si si conferma la diagnosi di MCI in tutti i pazienti, ad eccezione di tre soggetti, per i quali non è possibile parlare di un franco MCI. In tali pazienti si potrebbe ipotizzare un effetto positivo della farmacoterapia sulle prestazioni cognitive, le quali pertanto potrebbero aver recepito un generale beneficio. Inoltre, si potrebbe ipotizzare un certo ruolo protettivo della riserva cognitiva fornito dalla scolarizzazione, che risulta tendenzialmente alta (13, 18 e 18 anni) e dalla professione ad alta richiesta cognitiva (due soggetti infatti occupano posizioni bancarie e di dirigenza). Inoltre, due dei pazienti in questione hanno meno di 50 anni, dove quindi il ruolo potenzialmente interferente del normale invecchiamento cognitivo si fa meno preponderante. Tuttavia, trattandosi in ogni caso di soggetti con un disturbo di neurotrasmissione quale è la MP, anch'essi potrebbero manifestare a livello clinico-interpretativo e percepire soggettivamente delle sofferenze cognitive selettive che pur non si evidenziano a livello statistico e diagnostico.

---

<sup>15</sup> Altri fattori di rischio che potrebbero preludere una successiva conversione da MP-MCI a MP-D invece di un mantenimento stabile dell'MCI (Signorini et al., 2016) sono: presenza di alcune mutazioni, varianti alleliche e aplotipi [es. mutazioni dell'alfa-sinucleina (SNCA), dell'allele APOEε4 e dell'aplotipo H1 della proteina Tau associata ai microtubuli (MAPT)], età avanzata, gravità dei sintomi motori, genere maschile (Cereda et al., 2016), fenotipo prevalentemente acinetico-rigido, instabilità posturale, disturbi dell'andatura, atrofia di caudato e talamo (Papagno et al., 2020), presenza di MCI coincidente con l'esordio dei sintomi extrapiramidali (Goetz, et al., 2008), presenza di compromissione esecutiva e mnestica nelle prime fasi di malattia (indici di mal funzionamento frontostriatale) (Janvin et al., 2005). La presenza precoce di deficit mnestici e visospaziali (abilità corticali posteriori) oltre che esecutivi è indicativa di un quadro cognitivo destinato a trasformarsi più rapidamente e plausibilmente in una futura demenza (Aarsland et al., 2010).

Come accennato, appaiono fortemente predittivi soprattutto i deficit linguistici (es. fluenza verbale semantica), visuo-spaziali (percezione dello spazio extrapersonale) e visuo-percettivi (riconoscimento di oggetti dalla forma, completamento di figure). Gli ultimi due sono indicativi di compromissione di circuiti non fronto-striatali ma atrofia di circuiti temporali e posteriori, i quali possono primariamente contribuire al rischio di conversione, mentre le modificazioni fronto-striatali associate a deficit attentivo -esecutivi sono più stabili (Papagno et al., 2020).

Anche la presenza di certi sintomi neuropsichiatrici nei pazienti con MP (VH, psicosi, apatia, depressione e ansia) è predittiva di un rapido deterioramento cognitivo e di un rischio più elevato di soddisfare successivamente i criteri per la demenza (Signorini et al., 2016). Ad esempio, rispetto ai non apatici, i pazienti con MP apatici hanno deficit maggiori e progressivi in memoria a lungo termine e funzioni esecutive (Alzahrani et al., 2016)

Trattandosi di pochi casi e non disponendo di un disegno longitudinale, quindi in assenza di follow-up, non è possibile fornire conclusioni affidabili a riguardo, ma in generale, di fronte ad un paziente con MP, è anche importante prendere in considerazione una potenziale retrocessione da un quadro MP-MCI a un successivo ritorno ad uno stato cognitivo nei limiti della norma. In letteratura infatti tale fenomeno è stato associato ad un maggiore rischio di successiva conversione in MP-D (Roberts et al., 2014) <sup>(vedi nota 15)</sup>.

## CAPITOLO 4 – CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

In conclusione, il presente contributo fornisce nuove prove a favore dell'ipotesi che la velocità di elaborazione dei processi mentali rappresenti un'abilità cognitiva cardine primariamente danneggiata nella malattia di Parkinson e con potenziali implicazioni secondarie sul funzionamento cognitivo generale, in particolare esecutivo (TMT-B). Tale dato vuole sollecitare il perseguimento della ricerca di base focalizzata sui correlati neurobiologici sottostanti la PS nella popolazione sana e affetta da neurodegenerazione, e invitare all'individuazione di interventi cognitivi neuroprotettivi mirati a prevenire/mitigare il declino cognitivo multidominio dei pazienti con MP tramite potenziamento e riabilitazione di tale capacità cognitiva, auspicando un certo transfert positivo sulla cognizione generale.

È inoltre cruciale approfondire la ricerca sulle strutture anatomiche e sulle reti funzionali connesse al rallentamento della velocità di elaborazione del pensiero e alle altre funzioni cognitive tipicamente deteriorate, per caratterizzare in modo più esteso e preciso la relazione tra riorganizzazioni neurali e modificazioni cognitive nella MP.

Tramite combinazione di tecniche elettrofisiologiche ad alta risoluzione, metodiche di imaging avanzate e test cognitivi che richiedono una integrazione rapida delle informazioni, si invita pertanto allo studio di specifici marcatori neurofisiologici e correlati MRI del declino cognitivo e specificamente della bradicinesia nella MP, individuando operationalizzazioni che colgano in maniera sempre più dettagliata e precisa il costrutto a monte (magari individuando task che declinino la PS a livello di multidominio, quindi ben differenziando una speed of processing più prettamente visuo-spaziale, linguistica etc., o caratterizzando maggiormente la differenza tra le implicazioni frontali, sensorimotorie e posteriori sulla PS), eliminando quanto più possibile i potenziali effetti interferenti della bradicinesia e delle altre funzioni cognitive simultaneamente coinvolte, specialmente le funzioni esecutive. La PS, infatti, è un costrutto ampio e di ordine

particolarmente generale, e i test utilizzati soffrono di una certa mancanza di specificità di processo, nonostante appaiano come misure primarie di PS mentale.

Come accennato, infatti, è di cruciale importanza l'individuazione di compiti neuropsicologici e conseguenti correlati in imaging sempre più in grado di isolare il ruolo svolto dal rallentamento motorio da quello del franco rallentamento cognitivo, per comprenderne gli effetti selettivi sul deterioramento dei pazienti con MP, quesito sul quale, appunto, il presente contributo non ha focalizzato la propria indagine.

Al contempo, per una comprensione più dettagliata del fenomeno, risulta fondamentale individuare disegni che consentano di dipanare in maniera più netta lo specifico contributo della bradifrenia sull'impairment cognitivo dall'apporto invece fornito dalle funzioni esecutive overall (es. WM, set shifting, capacità inibitorie, rapido adattamento a situazioni mutevoli etc.) sulla cognizione, ruoli che nel presente contributo non è stato possibile districare chiaramente. Ad esempio, in uno studio di Pettit et al. (2013) la PS non fornisce la spiegazione migliore per la performance in fluenza verbale nella MP, demandata invece alle funzioni esecutive.

La ricerca futura pertanto, potrebbe focalizzarsi ulteriormente sulla comprensione delle relazioni bidirezionali che intercorrono tra le funzioni cognitive nel cervello sano e dei pazienti con MP (dunque con che forza le varie funzioni lavorino di concerto), con attenzione agli effetti secondari della PS sugli altri domini cognitivi (es. attentivo, esecutivo, mnestico) nella popolazione con MP e nella popolazione sana (per comprenderne i correlati neuroanatomici e se e in che misura essi differiscano).

Verosimilmente infatti una rapida PS potrebbe influire in maniera critica es. sul dominio attentivo, (influenzando la prestazione mediando la rapidità di shift e il mantenimento sostenuto del focus), sulla WM (influenzando pertanto la rapidità di aggiornamento e manipolazione efficiente delle informazioni) (come suggerito dall'influenza predittiva dello Stroop-Tempo sul TMT-B), e, potenzialmente (seppur dal presente contributo non evidenziato) sulla stessa memoria (agendo sulla

rapidità di codifica, immagazzinamento e recupero delle informazioni). Sarebbe pertanto interessante approfondire quanto esposto, sia in relazione ai soggetti sani, sia rispetto alla popolazione affetta da altri tipi di neurodegenerazioni (es. AD).

È possibile che la capacità di PS ricopra una influenza di maggiore portata nei soggetti con MP in termini di effetti secondari sulle altre funzioni cognitive, come si evidenzia in uno studio di Ferguson et al. (2022), secondo cui l'influenza della PS nel funzionamento cognitivo generale sia accresciuto nella popolazione con MP rispetto ai sani. Inoltre, dal medesimo lavoro emerge come una lentezza primaria in PS contribuirebbe a un effetto secondario in un range di funzioni cognitive, minando giudizio visuospatiale, linguaggio, memoria semantica ed episodica e WM (saturazione dello spazio disponibile per la manipolazione temporanea delle informazioni). Ciò è ampiamente coerente con ricerche che evidenziano le associazioni tra misure di PS, WM e processamento visuospatiale (Mckinlay et al., 2010). Tali associazioni, in particolare in riferimento alla WM, risultano compatibili con il meccanismo del tempo limitato e della simultaneità delineato da Salthouse (1996), secondo cui durante l'invecchiamento in generale la diminuita PS condurrebbe ad un impairment in una serie di operazioni mentali (specialmente implicanti WM). Una deficitaria PS infatti determinerebbe un'accurata elaborazione solo delle prime operazioni cognitive richieste dal task, le quali, realizzate troppo lentamente, non lascerebbero tempo sufficiente per svolgere le successive, rischiando che esse vengano eseguite in modo impreciso o senza successo (meccanismo del tempo limitato) e siano elaborate sempre più superficialmente al passare del tempo, poiché il prodotto del primo processamento precoce non può essere più disponibile nel momento in cui si completano le successive operazioni mentali necessarie (meccanismo della simultaneità).

Rispetto alla presente dissertazione, devono essere menzionati alcuni limiti metodologici dello studio, i quali possono aver influito sui risultati inferenziali e sulla conseguente interpretazione delle differenze osservate tra GS e GC. In primo luogo, non può essere ignorato il fatto che la ridotta numerosità campionaria dei due gruppi, e quindi la ridotta potenza del test, potrebbe aver

influenzato negativamente la precisione della stima inferenziale, non consentendo di cogliere affidabilmente effetti in realtà esistenti e, seppur piccoli, interpretativamente rilevanti dell'appartenenza di gruppo sulla prestazione cognitiva, tendendo quindi a facilitare maggiormente l'errata accettazione dell'ipotesi nulla di assenza di differenza (errore di secondo tipo- Beta). Tuttavia, l'aver considerato i valori di probabilità cumulata (p value) simultaneamente agli intervalli di confidenza costruiti intorno alle statistiche campionarie (differenza tra medie e mediana delle differenze, rispettivamente per test parametrico e non parametrico)<sup>16</sup> e gli indicatori di intensità dell'effetto rassicura rispetto all'affidabilità delle inferenze fatte e alla loro generalizzabilità alle due popolazioni da cui i gruppi sono estratti, pur consapevoli dell'inevitabile perdita di accuratezza causata dal ridotto collettivo statistico. In termini metodologici, anche la presenza di una serie di dati mancanti nelle variabili in esame potrebbe aver giocato un ruolo determinante.

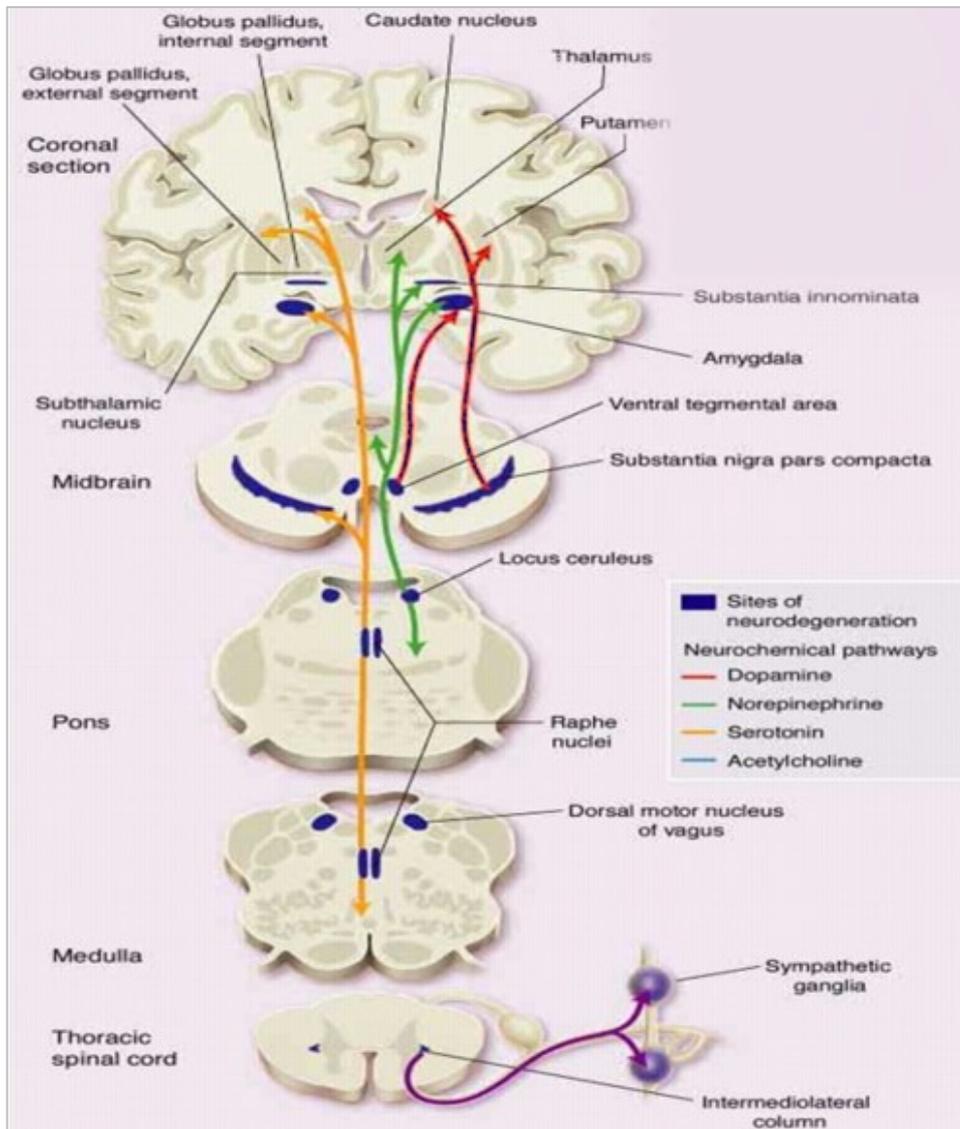
Eventuali repliche dello studio dovrebbero pertanto tentare di superare tali limiti allo scopo di migliorare i prerequisiti di attendibilità delle analisi tramite aggiustamenti del disegno sperimentale. Inoltre, non trattandosi di uno studio longitudinale, l'assenza di follow-up non consente una comprensione analitica e una stima statistica della degenerazione del profilo cognitivo generale e del progressivo decadimento della PS nel gruppo sperimentale, pertanto le interpretazioni sulle potenziali evoluzioni dei quadri cognitivi si attestano ad un livello meramente speculativo, supportato dalla letteratura incentrata sulla progressione della sintomatologia cognitiva in base ai sottotipi di MCI. Causa dati mancanti sullo stadio di progressione dei sintomi motori cui ogni paziente asserisce, altro limite dello studio è che non è stato possibile controllare come la sintomatologia cognitiva e in particolare la PS fossero associate o influenzate dalla severità dell'avanzamento del deficit motorio nel campione in esame.

---

<sup>16</sup> In generale, a causa della ridotta numerosità campionaria gli intervalli di fiducia delle statistiche campionarie, costruiti al 95% di verosimiglianza, risultano particolarmente ampi, rendendo l'approssimazione della stima in popolazione piuttosto imprecisa. Tuttavia, consentono di accettare le conclusioni ottenute tramite il valore di probabilità cumulata, sono quindi grandi ma mai contraddittori.

## APPENDICE

*Appendice A - Aree di degenerazione e sistemi e neurotrasmettitori coinvolti in MP (da Lang et al., 1998. col permesso di NEMJ Group.)*



- UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria**
- Step 1 Diagnosis of Parkinsonian syndrome**
- Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions)
  - And at least one of the following:
    - muscular rigidity
    - 4–6 Hz rest tremor
    - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction.
- Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease**
- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
  - History of repeated head injury
  - History of definite encephalitis
  - Oculogyric crises
  - Neuroleptic treatment at onset of symptoms
  - More than one affected relative
  - Sustained remission
  - Strictly unilateral features after 3 years
  - Supranuclear gaze palsy
  - Cerebellar signs
  - Early severe autonomic involvement
  - Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
  - Babinski sign
  - Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan
  - Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
  - MPTP exposure
- Step 3 Supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease**  
(Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease)
- Unilateral onset
  - Rest tremor present
  - Progressive disorder
  - Persistent asymmetry affecting side of onset most
  - Excellent response (70–100%) to levodopa
  - Severe levodopa-induced chorea
  - Levodopa response for 5 years or more
  - Clinical course of 10 years or more

<sup>17</sup> Si parte dalla diagnosi clinica di parkinsonismo, il quale indica l'insieme dei disturbi neurologici implicanti i disturbi motori tipici della MP, la causa più comune di parkinsonismo (Armstrong et al., 2020). I criteri da soddisfare sono la presenza di bradicinesia e almeno uno tra tremore a riposo, rigidità e instabilità posturale (Fereshtehnejad, et al., 2017). Una volta accertata la presenza di parkinsonismo, serve poi indagare se la ragione dei sintomi sia la franca MP o una condizione atipica, cioè con substrati neuropatologici diversi dall'MP [paralisi sopranucleare progressiva (PSP), degenerazione cortico-basale (CBD), altrofia multisistemica (MSA) e altre degenerazioni multisistemiche] (Postuma et al., 2015; Papagno et al., 2020). La diagnosi differenziale è complessa, in quanto i sintomi critici della MP sono presenti anche in altri disturbi neurodegenerativi o parkinsonismi non idiopatici, come i parkinsonismi secondari dovuti a droghe o farmaci (es. DA-antagonisti come i neurolettici), tossine, traumi cranici, demenza vascolare, emorragie del putamen, encefalite (Lezak et al., 2012), idrocefalo o lesioni vascolari (Taviani et al., 2012). La difficoltà diagnostica è elevata poiché nelle forme atipiche, soprattutto nelle prime fasi di malattia, possono non essere presenti i segni e sintomi atipici (red flags, ossia potenziali segni di una patologia alternativa). In questo senso, la valutazione neuropsicologica può fornire un prezioso aiuto (Papagno et al., 2020). Si asserisce la presenza di MP dopo verifica dell'assenza di criteri di esclusione (ossia segni altamente specifici per altre diagnosi incompatibili con la MP) e almeno tre criteri di supporto alla diagnosi di MP (es. un chiaro beneficio a seguito di terapia dopaminergica) (Postuma et al. 2015).

### Appendice C- Trattamento farmacologico e non farmacologico nella MP

Non esistendo una terapia risolutiva, i trattamenti disponibili sono tesi a conferire minimizzazione dei sintomi e rallentamento della progressione della malattia, altrimenti rapida (Lezak et al., 2012). Gran parte dei sintomi motori sono dovuti a deficit dopaminergico causato dalla degenerazione della SN; dunque, la farmacoterapia si focalizza su strategie di supplemento della DA (Schapira et al., 2009), rimpiazzando la sua deplezione tramite agonisti (cioè stimolando il cervello a rilasciarne in maggiore quantità) o inibitori della sua degradazione (Olanow et al., 2009). In funzione dello stadio di malattia sono impiegati vari farmaci (Tabella 9), sia da soli che in associazione con L-dopa, la quale, implementata nel 1967, costituisce il

Tabella 9 - Materiale tratto da Schapira et al. (2009); Weintraub et al. (2010); Lezak et al. (2012); Nyholm, (2012); Gazewood et al. (2013); Olanow et al. (2013); Connolly et al. (2014); Kalia et al. (2015); Ossig et al. (2015); Johnson, (2015); Capriotti et al. (2016); Poewe et al. (2019); Torti et al. (2019); Bini et al. (2022).

Farmaco	Azione	Potenziati effetti avversi	Note
<b>Levodopa (precursore DA)</b>	Prima della levodopa il tasso di mortalità nella MP era tre volte maggiore nei soggetti con MP, mentre oggi l'aspettativa di vita si approssima alla popolazione sana. Rispetto all'assorbimento, solo l'1% del farmaco oltrepassa la barriera ematoencefalica (BEE), per poi essere convertito in DA nelle terminazioni presinaptiche.	Disturbi autonomici, depressione, psicotici moderati (es. VH, deliri paranoidi, sogni vividi, stato confusionale) e DCI (soprattutto in uomini, in chi ha avuto esordio della MP in età precoce, e in coloro con tendenza all'impulsività).	È bene ritardare il più possibile la prescrizione di L-dopa poiché la sua efficacia diminuisce nel tempo e l'esposizione a lungo termine può causare severe discinesie incontrollate (di solito dopo cinque anni). Infatti, nei primi anni di assunzione i sintomi vengono controllati per l'intera giornata, ma col passare del tempo l'effetto tende ad affievolirsi nelle 24h, accompagnandosi a fluttuazioni tra buona e scarsa risposta terapeutica, cioè in cui la sintomatologia è adeguatamente controllata (wearing on state) o meno (wearing off state) dal farmaco. Nel secondo caso, dunque, vi è ricomparsa/peggioramento dei sintomi (rigidità, bradicinesia, discinesie involontarie, maggiore agitazione, ansia, umore deflesso etc.) dovuto alla perdita di efficienza della terapia prima che venga somministrata la dose successiva di L-dopa. Il wearing off progredisce fino a che si sviluppa un pattern 'on-off', nel quale vi è oscillazione tra discinesie e acinesie (immobilità/motor freezing), in una cornice in cui la durata dell'efficace risposta (tempo on) si accorcia e quella della risposta scarsa (tempo off) si allunga. La fluttuazione nella severità dei sintomi riguarda sia il dominio motorio che non motorio; infatti, in fase off i soggetti mostrano prestazioni peggiori anche nei test cognitivi, si sentono meno vigili e lucidi, e hanno tempi di reazioni maggiori rispetto alla condizione on.
<b>Agonisti DA-ergici (bromocriptina, pramipexolo, ropinirolo, rotigotina, apomorfina)</b>	Legandosi ai recettori dopaminergici, i dopamino-agonisti simulano l'azione della DA, migliorando i sintomi motori, in particolare in chi ha sviluppato discinesie o fluttuazioni motorie.	Nausea, ipotensione, sogni vividi, allucinazioni, sonnolenza improvvisa, più rischio di DCI.	L'apomorfina è efficace su apatia, umore, allucinazioni, attenzione, memoria, dolore e problemi gastrointestinali/urinari. Essa può essere somministrata in modo intermittente per via sottocutanea. Negli stadi avanzati però, quando la terapia orale fallisce e quando le iniezioni intermittenti sarebbero troppo frequenti per ben gestire i tanti periodi "off" della giornata, si passa a infusione continua sottocutanea mediante pompa. Sebbene siano ancora pochi gli studi di confronto diretto tra apomorfina e duodopa, la dimensione dell'effetto delle due terapie infusionali risulta simile.
<b>Inibitori delle monoammino-ossidasi di tipo B (MAO-B) (selegilina, rasagilina)</b>	Usati per trattare tutti i sintomi della MP, in particolare quelli motori e in chi ha sviluppato discinesie o fluttuazioni motorie. Essi, bloccando un enzima che	Effetti stimolanti, vertigini, mal di testa, aggravarsi degli effetti avversi della levodopa, depressione, sindrome serotoninergica.	

scinde la DA, le consentono di restare legata al recettore più a lungo. Possono rallentare la progressione riducendo l'incidenza dei radicali liberi, e proteggendo contro la tendenza al wearing off della L-dopa, cioè, stabilizzando le fluttuazioni motorie da uso prolungato del farmaco.

<b>Anticolinergici</b> ( <i>bentropina, triisfenidile</i> )	Invertono l'iperattività colinergica dovuta alla diminuita DA. Rilassano la muscolatura liscia e alleviano il tremore (tipico degli stadi precoci)	Allucinazioni, nausea, visione offuscata, ritenzione urinaria e costipazione, sedazione, compromissione in memoria, attenzione selettiva e pianificazione.	
<b>Inibitori delle catecol-O-metiltransferasi (COMT)</b> ( <i>entacapone, opicapone</i> )	Indicati per tutti i sintomi motori e in chi ha sviluppato discinesie o fluttuazioni motorie. Possono aumentare il periodo on.	Aggravarsi degli effetti avversi della levodopa, diarrea ed epatotossicità.	
<b>Antipsicotici</b> ( <i>clozapina, quietapina</i> )	Utili per tremore negli stadi precoci e discinesia.	Miocardite, crisi epilettiche, sedazione, ipotensione ortostatica. La quietapina ha effetti collaterali minimi; la clozapina, si associa a potenziale agranulocitosi.	Evitare aloperidolo, olanzapina e risperidone per la grave rigidità inducibile.
<b>Betabloccanti</b> ( <i>propranololo</i> )	Utili per tremore negli stadi precoci.	Fatica, vertigini, depressione.	
<b>Antivirali</b> ( <i>amantadina</i> )	Utili per disfunzione dell'andatura e discinesia agendo su rilascio e riduzione del riassorbimento di DA.	Allucinazioni, confusione, visione offuscata, nausea, costipazione.	

maggior beneficio nella MP, rappresentando uno dei più grandi successi di trattamento nella storia neurologica (Lezak et al., 2012). Circa 1/3 dei pazienti con MP avanzato non è adeguatamente controllato con i medicinali standard ma necessita della combinazione di più trattamenti <sup>18</sup>, tra cui infusioni di apomorfina, duodopa o DBS (*Deep Brain Stimulation o stimolazione cerebrale profonda*) (Bini et al.,2022).

<sup>18</sup> Quando L-dopa o DA-agonisti perdono di efficacia si opta per aumento del dosaggio dell'agonista, aggiunta di un altro DAergico, dose minore di levodopa ma a frequenza maggiore, aggiunta di un inibitore della catecol-O-metiltransferasi o delle ammino-ossidasi (per inibire il metabolismo e la degradazione di levodopa e DA e prolungarne il suo effetto) o combinazione a basse dosi di L-dopa e DA-agonisti. Solitamente si utilizza L-dopa unita a inibitori della dopa-decarbossilasi periferica (carbidopa, benserazide), che, inibendo perifericamente la degradazione della DA, permettono a una maggiore proporzione di levodopa di attraversare la BEE e quindi agire nel SNC, minimizzandone gli effetti collaterali. In pazienti con MP avanzata che rispondono alla levodopa ma con gravi fluttuazioni motorie e iper/discinesia, quando le combinazioni standard di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti, è indicata la terapia con Duodopa, che, mantenendo costante la concentrazione plasmatica di L-dopa, riduce fluttuazioni motorie/discinesie e aumenta i periodi on.

È un gel a base di levodopa e carbidopa somministrato per infusione intestinale (duodenale) continua tramite pompa portatile e sondino gastrico.

La DBS è la più comune ed efficace tra le terapie non farmacologiche chirurgiche<sup>19</sup>. È una tecnica invasiva di neurostimolazione non lesionale quindi reversibile e regolabile (Tamma, 2021) indirizzata a pazienti che non rispondono più ai farmaci, dunque con scarso controllo dei sintomi pur assumendo la migliore terapia possibile (Olanow et al., 2009) (compresa apomorfina sottocutanea intermittente o per infusione continua) (Bini et al., 2022) o in pazienti con MP avanzata che fanno esperienza di effetti avversi dovuti al trattamento cronico con L-dopa. Sono però esclusi pazienti con demenza, psicosi acuta e depressione maggiore.

La DBS non ha effetti neuroprotettivi o curativi, ma, silenziando/bloccando l'abnorme segnale nervoso che causa i principali sintomi motori della MP (Williams et al., 2013) consente l'efficace controllo di tremore, lentezza, discinesie, rigidità/ipertono, start hesitation, e la notevole (fino al 70%) riduzione delle fluttuazioni tra stati di blocco motorio e buona motilità (on-off) (Tolosa et al., 2006). Ciò permette un prolungamento della fase on fino a un massimo di 24h al giorno e la riduzione del dosaggio della farmacoterapia (fino al 60%) (Tolosa et al., 2006), dunque degli effetti collaterali ad essa connessa (Tamma, 2021). Ad esempio, In uno studio, i pazienti sottoposti a DBS ottenevano in media dalle 4 alle 6 ore al giorno di 'on' time, con assenza di discinesie problematiche, comparate alle zero ore al giorno per coloro che ricevevano la migliore terapia medica (Weaver et al., 2009). Si tratta di un intervento di chirurgia funzionale, che quindi non provoca danneggiamento dei tessuti cerebrali (Olanow et al., 2009), infatti spegnendo l'apparecchio i sintomi ricompaiono (Tamma, 2021). Nello specifico, si impianta in modo permanente nel tessuto cerebrale un elettrodo/device a batteria, detto '*implantable pulse generator*', simile a un pacemaker cardiaco, capace di stimolare elettricamente ad alta frequenza (100-200 Hz) (Williams et al., 2013) precise aree cerebrali deputate al controllo del movimento, permettendo modulazione e controllo di queste, e quindi migliore funzionamento della complessa circuiteria dei gangli della base (Landi, 2021).

---

<sup>19</sup> Il primo trattamento chirurgico sviluppato per i pazienti con MP è la pallidotomia, un intervento lesionale irreversibile implementato negli anni 50 (Lezak et al., 2012). Essa consiste nel distruggere uni o bilateralmente il globo pallido interno, coinvolto nella funzione motoria, determinando, a livello controlaterale, una massiccia riduzione dei movimenti involontari nella MP in fase avanzata (Obwegeser et al., 2000), grazie all'interruzione delle vie striopallidali e pallidosubtalamiche. Tra gli effetti avversi dovuti al danno tissutale: emorragia, debolezza, deficit visivi e linguistici, emiparesi e stato confusionale (Laitinen, 1995). Altri interventi lesionali sono la talamotomia e la radiochirurgia stereotassica (Landi, 2021).

Infatti, i siti bersaglio della stimolazione sono tipicamente globo pallido interno e nuclei subtalamici (Weaver et al., 2009). Tramite inattivazione si va a ridurre l'iperattività di tali nuclei (Landi, 2021), riequilibrando i circuiti interni sbilanciati verso l'inibizione (via indiretta) (Fasano et al., 2013). La DBS, quindi, è capace di riprodurre l'azione della L-dopa, stabilizzandola sulle 24 ore, cioè prolungando la fase on. Pertanto, solo ciò che risponde a levodopa risponderà anche alla terapia chirurgica. Di conseguenza, è possibile fare una previsione dei possibili benefici ottenibili tramite DBS osservando il paziente in fase on prima dell'intervento. Se quindi egli ha difficoltà di deambulazione nonostante la L-dopa, anche dopo DBS non camminerà bene. Dunque, quanto perso nel corso della MP, non potrà essere restituito dalla DBS (Tamma, 2021). In più, vanno tenuti in conto possibili effetti imprevisi dovuti ad un posizionamento impreciso o alla stimolazione imprevista di regioni adiacenti (Fasano et al., 2013). In aggiunta, nonostante i numerosi vantaggi della DBS, certi problemi possono comunque persistere, ad esempio freezing, start hesitation, parziali discinesie e regressione non completa delle fluttuazioni motorie (Tamma, 2021).

A livello di impatto cognitivo, la DBS è associata ad un rischio relativamente lieve nei pazienti con MP non dementi, nonostante possa emergere una ridotta fluency verbale e talvolta disfunzioni fronto-esecutive (Weaver et al., 2009). A causa del potenziale aggravarsi dello sbilanciamento del sistema DAergico dato dalla stimolazione gangliobasale fatta dalla DBS (Tolosa et al., 2006), tra i potenziali effetti avversi si annoverano anche depressione, ipomania, euforia, ipersessualità, gambling patologico (Burn et al., 2004) e, talvolta, deterioramento irreversibile (Lerner et al., 2008).

Tra i trattamenti chirurgici della MP in via di sviluppo, ancora limitati alla ricerca preclinica in vitro e al modello animale, vi è anche il trapianto di cellule staminali (prevalentemente embrionali e pluripotenti indotte), per sostituire i neuroni produttori di DA nella SN, la cui funzionalità si perde progressivamente in tale patologia. Lo scopo è ripristinare le funzioni motorie deficitarie, quindi anche in questo caso non si parla di una cura o strategia di neuroprotezione (Barbuti et al., 2021).

Tra i trattamenti non farmacologici, invece, risultano utili la psicoeducazione alla malattia e la promozione della cura personale con strategie quali gruppi di sostegno, logopedia, nutrizione equilibrata ed esercizio fisico regolare, il quale può fornire beneficio negli stadi non avanzati, migliorando stabilità posturale,

mobilità, ed equilibrio. Inoltre, si associa ad un peggioramento molto più lento di stabilità posturale, andatura, qualità di vita e velocità di elaborazione (Dibble et al., 2009).

La riabilitazione cognitiva mirata e personalizzata sulle difficoltà individuali, infine, costituisce un fattore protettivo contro la neurodegenerazione e il declino cognitivo verso la MP-D (Leung et al., 2015).

## Appendice D Fenotipo MP-D (demenza dovuta a MP) <sup>20</sup>(Tabella 10)

Tabella 10 - Materiale tratto da Aarsland, et al.(1996); Piatt et al.(1999); Harding et al.(2002); Emre(2003); Woods et al.(2003);Nagano-Saito et al.(2004); Galvin,(2006); Goetz et al.(2008); Ibarretxe-Bilbao et al.(2008); Tröster (2008); McPherson et al.(2009); Sanchez-Castaneda et al.(2010); Leroi et al.(2012); Signorini et al.(2016); Schapira et al.(2017); Papagno et al.(2020); Booth et al.(2022); Zhu et al.(2022),

<b>Correlati neurofisiopatologici</b>	<p>Assottigliamento corticale diffuso (es. in giro temporale superiore sinistro, giro linguale sinistro, insula destra e giro fusiforme destro); ipometabolismo temporo-parietale; ipermetabolismo nel cingolo anteriore, insula, putamen, regioni mesiotemporali e giro postcentrale; ipoperfusione in diverse aree corticali associative, similmente alla AD (dove però l'ipoperfusione è maggiore).</p> <p>All'esame PET-TC con 18-N (fluorodesossiglucosio), vi è riduzione del metabolismo del glucosio nelle cortecce associative frontali, parietali, temporali e del cingolo posteriore (in modo simile alla AD), e in lobo occipitale.</p> <p>La varietà di alterazioni cellulari presenti nei pazienti, che includono non solo corpi e neuriti di Lewy, ma anche gomitoli neurofibrillari, placche senili, malattie dei piccoli vasi e inclusioni argirofile, rendono difficoltosa l'individuazione precisa dei substrati della MP-D</p>
<b>Compromissione cognitiva</b>	<p>Essa va ben oltre la classica sindrome disesecutiva tipica della MP. Infatti, alla tipica sindrome disesecutiva progressiva fronto-sottocorticale (deficit di pianificazione e organizzazione, problem solving, formazione del concetto, set shifting, regolazione del comportamento finalizzato, attenzione sostenuta etc) si uniscono anche massicci e diffusi deficit corticali, a includere alterazioni linguistiche (deficit nella fluenza verbale), prassiche, visuospaziali, di riconoscimento (solitamente in assenza di agnosia) e mnestiche (indipendentemente dal deficit esecutivo, ma generalmente meno severe di quest'ultimo). Tale sintomatologia è indice di un coinvolgimento nella MP-D non solo del circuito DAergico frontostriatale, ma anche di altri sistemi neurotrasmettitoriali, in particolare il colinergico.</p>
<b>Sintomi neuropsichiatrici</b>	<p>Apatia, cambi di personalità, depressione, ansia, eccessiva sonnolenza diurna, deliri (solitamente paranoidi), allucinazioni (soprattutto visive – VH). Le VH, presenti nel 70% dei casi, si associano a peggior controllo attentivo e inibitorio (es. nei test di Stroop e go/no go) e sono pertanto in parte spiegabili dalle alterazioni frontali. Tuttavia, essendo strettamente relate anche ai deficit visuo-spaziali e visuo-percettivi, anche l'atrofia delle cortecce associative visive (in particolare di cuneo, giro fusiforme e linguale, parietale inferiore, occipitale medio etc.) gioca un ruolo nel loro esordio. Certi studi hanno inoltre evidenziato che nei soggetti con MP-D la presenza di VH si associa a presenza di corpi di Lewy nelle regioni temporali, atrofia ippocampale ipermetabolismo frontale ed atrofia orbitofrontale</p>

<sup>20</sup> La MP-D è per molti aspetti, clinici e neuropatologici, simile alla Demenza a Corpi di Lewy (DLB), con cui condivide un'eziologia comune che coinvolge il diffuso accumulo di corpi e neuriti di Lewy in aree limbiche e corticali e il disordine del metabolismo dell'alfa-sinucleina. Infatti, usando marcatori del trasportatore della DA è possibile visualizzare la riduzione delle terminazioni DArgiche nigrostriatali sia nella MP che nella DLB. Le analogie tra le condizioni hanno suggerito quindi l'ipotesi che MP-D e LBD rappresentino due fenotipi dello stesso processo patogenetico. Tipicamente la diagnosi di MP-D è fatta quando la demenza si sviluppa nel contesto di una MP conclamata, mentre quella di DLB si effettua quando la diagnosi di demenza coincide o precede di un anno lo sviluppo dei sintomi motori. A complicare i problemi di diagnosi e prevalenza, MP e DLB frequentemente coesistono con l'AD.

## BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., & Kurz, M.W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol.*, 20, 633-9.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., & Kragh-Sørensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, 56(6), 730-736.
- Aarsland, D., Brønnick, K., Alves, G., Tysnes, O.B., Pedersen, K.F., Ehrt, U. & Larsen, J.P. (2009). The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 928–30.
- Aarsland, D., Tandberg, E., Larsen, J. P., & Cummings, J. L. (1996). Frequency of dementia in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 53(6), 538-542.
- Abbott, R.D., Petrovitch, H., White, L.R., Masaki, K.H., Tanner, C.M., Curb, J.D. et al. (2001). Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 57(3), 456-462.
- Adler, C.H., Caviness, J.N., Sabbagh, M.N. et al. (2010). Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol*, 120, 827–828.
- Albinet, C.T., Boucard, G., Bouquet, C.A., & Audiffren, M. (2012). Processing speed and executive functions in cognitive aging: how to disentangle their mutual relationship? *Brain Cogn.*, 79(1), 1-11.
- Alter, S.P., Lenzi, G.M., Bernstein, A. I., & Miller, G.W. (2013). Vesicular Integrity in Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7, 13-362.
- Alzahrani, H., & Venneri, A. (2015). Cognitive and neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: a systematic review. *Journal of the neurological sciences*, 356(1-2), 32-44.
- Alzahrani, H., Antonini, A., & Venneri, A. (2016). Apathy in mild Parkinson's disease: neuropsychological and neuroimaging evidence. *Journal of Parkinson's disease*, 6(4), 821-832.
- Amboni, M., Barone, P., Iuppariello, L., Lista, I., Tranfaglia, R., Fasano, A., et al. (2012). Gait patterns in Parkinsonian patients with or without mild cognitive impairment. *Mov Disord.*,27(12),1536–43.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *DSM-5: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, tr. it. Raffaello Cortina, Milano, 2014.
- Amieva, H., Meillon, C., Proust-Lima, C., & Dartigues, J. F. (2019). Is low psychomotor speed a marker of brain vulnerability in late life? Digit symbol substitution test in the prediction of Alzheimer, Parkinson, stroke, disability, and depression. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 47(4-6), 297-305.

- Arciniegas, D.B. & Beresford, T.P. (2001). *Neuropsychiatry: an introductory approach*. Cambridge University Press.
- Argolo, N., Sampaio, M., Pinho, P., Melo, A., & Nóbrega, A. C. (2015). Videofluoroscopic predictors of penetration-aspiration in Parkinson's Disease patients. *Dysphagia*, 30(6), 751-758.
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA*, 323(6), 548-560.
- Arroyo, A., Periañez, J.A., Ríos-Lago, M., Lubrini, G., Andreo, J., Benito-León, J., et al. (2021). Components determining the slowness of information processing in parkinson's disease. *Brain Behav.*,11(3).
- Avanzi, S., Cavatorta, S., Gugliotta, M., Lombardi, F. & Mazzucchi, A. (1997) Aspetti quantitativi e qualitativi della fluenza verbale nella patologia cerebrale. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 58, 337-357.
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G., & Arias-Montaña, J. A. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 11(1), 39-60.
- Ballard, C. G., Aarsland, D., McKeith, I., O'brien, J., Gray, A., Cormack, F., et al. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, 59(11), 1714-1720.
- Barbuti, P.A., Barker, R.A., Brundin, P., Przedborski, S., Papa, S.M., Kalia, L.V., et al. (2021). Recent Advances in the Development of Stem-Cell-Derived Dopaminergic Neuronal Transplant Therapies for Parkinson's Disease. *Mov Disord.*, 36(8), 1772-1780.
- Barletta-Rodolfi, C., Gasparini, F., & Gidoni, E. (2011). *Kit del neuropsicologo italiano*. Società Italiana di Neuropsicologia. Bologna.
- Bayles, K. A., Tomoeda, C. K., Kaszniak, A. W., Stern, L. Z., & Eagans, K. K. (1985). Verbal perseveration of dementia patients. *Brain and Language*, 25(1), 102-116.
- Berardelli, A., (2015). Neurofisiologia della malattia di Parkinson: deficit posturali. Disponibile in: [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net) [consultato il 02/10/2023]
- Berke, J. D. (2018). What does dopamine mean?. *Nature neuroscience*, 21(6), 787-793.
- Bernal-Pacheco, O., Limotai, N., Go, C. L., & Fernandez, H. H. (2012). Nonmotor manifestations in Parkinson disease. *The neurologist*, 18(1), 1-16.
- Bini, C., Mennini, F. S., Marcellusi, A., Paoletti, M., & Tomino, C. (2022). Budget Impact analysis of a new system of care in Parkinson's disease patients. *Global & Regional Health Technology Assessment*, 9, 91-98.

- Biundo, R., Formento-Dojot, P., Facchini, S., Vallelunga, A., Ghezzi, L., Foscolo, L., et al., (2011). Brain volume changes in Parkinson's disease and their relationship with cognitive and behavioural abnormalities, *J. Neurol. Sci.* 310 (1–2), 64–69
- Blauwendraat, C., Nalls, M.A. & Singleton, A.B. (2019). The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*,14, 274–82.
- Boeve, B.F., Silber, M.H., Ferman, T.J., Lucas, J.A. & Parisi, J.E. (2001). Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord.*, 16(4), 622-630.
- Bogdanova, Y., & Cronin-Golomb, A. (2012). Neurocognitive correlates of apathy and anxiety in Parkinson's disease, *Adv. Neurol*, 793076.
- Bohnen, N.I, Kaufer, D.I., Hendrickson, R., Ivanco, L.S., Lopresti, B.J., Constantine, G.M., et al. (2006) Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and Parkinsonian dementia. *J Neurol.*, 253, 242-7.
- Boller, F., Marcie, P., Starkstein, S., & Traykov, L. (1998). Memory and depression in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 5(3), 291-295.
- Bondi, M. W., Kaszniak, A. W., Bayles, K. A., & Vance, K. T. (1993). Contributions of frontal system dysfunction to memory and perceptual abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 7(1), 89.
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2008). Frontal-subcortical dementias. *The neurologist*, 14(2), 100-107.
- Booth, S., Park, K.W., Lee, C.S., & Ko, J.H. (2022). Predicting cognitive decline in Parkinson's disease using FDG-PET-based supervised learning. *J Clin Invest.*, 17, 132(20)
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb. U., De Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging.*, 24(2), 197-211.
- Bronstein, J., Carvey, P., Chen, H., Cory-Slechta, D., Di Monte, D., Duda, J., et al. (2009). Consensus statement -Parkinson's disease and the environment: Collaborative on health and the environment and Parkinson's Action Network (CHE PAN) conference 26-28 June 2007. *Environmental Health Perspectives*, 117, 117-121.
- Brown, P., & Williams, D., (2005). Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol.*, 116, 2510-2519
- Brown, R.G., & Marsden, C.D. (1988). 'Subcortical dementia': The neuropsychological evidence. *Neuroscience*, 25(2), 363-387.

- Burn, D. J., & Tröster, A. I. (2004). Neuropsychiatric complications of medical and surgical therapies for Parkinson's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 17(3), 172-180.
- Caballol, N., Martí, M.J., & Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord*, 22 (S17), S358-66.
- Calabresi, P. (2021). Malattia di Parkinson, nuove speranze terapeutiche dall'alfa-sinucleina. OMAR: osservatorio malattie rare. Disponibile in: <https://www.osservatoriomalattierare.it> [consultato il 02/11/2023]
- Capriotti T., & Terzakis, K. (2016). Parkinson Disease. *Home Healthc Now.*, 34(6), 300-7.
- Carriere, N., Besson, P., Dujardin, K., Duhamel, A., Defebvre, L., Delmaire, C., et al. (2014). Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis. *Mov Disord.*, 29, 897–903.
- Cereda, E., Cilia, R., Klersy, C., Siri, C., Pozzi, B., Reali, E., et al. (2016). Dementia in Parkinson's disease: Is male gender a risk factor? *Parkinsonism Relat Disord.*, 26, 67-72.
- Charcot, J.M. (1890). *Leçons sur les maladies du système nerveux*. Ed. Progrès Médical.
- Chaturvedi, R.K., & Beal, M. (2013). Mitochondria targeted therapeutic approaches in Parkinson's and Huntington's diseases. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 55, 101-114.
- Cholerton, B., Johnson, C.O., Fish, B., Quinn, J.F., Chung, K.A., Peterson-Hiller, A.L., et al. (2018). Sex differences in progression to mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.*, 50, 29-36.
- Cholerton, B., Poston, K.L., Yang, L., Rosenthal, L.S., Dawson TM, Pantelyat, A., et al. (2021) Semantic fluency and processing speed are reduced in non-cognitively impaired participants with Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 43(5), 469-480.
- Chow, T.W., Binns. M.A., Cummings, J.L., Lam, I., Black, S.E., Miller, B.L., et al. (2009). Apathy symptom profile and behavioral associations in frontotemporal dementia vs dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol.*, 66, 888–93.
- Cohen, R.G., Klein, K.A., Nomura, M., Fleming, M., Mancini, M., Giladi, N., et al. (2014). Inhibition, executive function, and freezing of gait. *J Parkinsons Dis.*, 4(1), 111-22.
- Connolly, B.S., & Lang, A.E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA*, 311(16), 1670-1683.
- Consalvo, M. (2021). Le 15 parole di Rey (Rey Auditory Verbal Learning test - RAVLT): protocollo e correzione. Disponibile in: [www.neuropsicologiaweb.it](http://www.neuropsicologiaweb.it) [Consultato il 12/11/2023]

- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Doherty, S. M., Jordan, N., Tidswell, P., & Sullivan, E. V. (1992). Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease: a follow-up study of untreated patients. *Brain*, 115(6), 1701-1725.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Tidswell, P., & Jordan, N. (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain*, 117(3), 517-529.
- Cos'è il Morbo di Parkinson. Disponibile in: <https://slideplayer.it/slide/4816682/> [Consultato il 08/11/2022]
- Costa, A., Pepe, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2008). Prospective memory impairment in individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 22(3), 283.
- Crawford, P., & Zimmerman, E. E. (2011). Differentiation and diagnosis of tremor. *American Family Physician*, 83(6), 697-702.
- Cubo, E., Benito-Leon, J., Coronell, C., & Armesto, D. (2012). Clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with Parkinson's disease: the ANIMO study. *Neuroepidemiology* 38 (1), 48–55.
- Cummings, J. L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *The American journal of psychiatry*, 149, 443-454.
- Cummings, J. L., Darkins, A., Mendez, M., Hill, M. A., & Benson, D. F. (1988). Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology*, 38(5), 680-680.
- Cummings, J.L. (1986). Subcortical dementia neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *The British Journal of Psychiatry*, 149(6), 682-697.
- Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., & Gornbein, J. (1994). The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44 (12), 2308–2314
- Dahodwala, N., Siderowf, A., Xie, M., Noll, E., Stern, M., & Mandell, D.S. (2009). Racial differences in the diagnosis of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 24, 1200-1205.
- Daum, I., & Quinn, N. (1991). Reaction times and visuospatial processing in Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 13(6), 972-982.
- Davie, C.A., (2008). A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull*, 86, 109-12
- Davis, G.C., Williams, A.C, Markey, S.P., Ebert, M.H., Caine, E.D., Reichert, C.M., et al. (1979). Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res.*, 1, 249-544.
- De la Serna, J.M., Toledo, A.M., & Cremaschi, F. (2020). Il Morbo di Parkinson: Le Fasi Finali. *Montefranco: Tekttime*, 12-33.

- De Luca, J., & Kalmar, J. H. (2013). *Information processing speed in clinical populations*. Psychology Press.
- DeLong, M.R., & Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit of the basal ganglia. *Archives of Neurology*, 64,20-24.
- Denes, G. & Pizzamiglio, L., (2019). *Manuale di Neuropsicologia*, Zanichelli
- Deng, X., Saffari, S.E., Liu, N., Xiao, B., Allen, J.C., Ng, S.Y.E., et al. (2022). Biomarker characterization of clinical subtypes of Parkinson Disease. *NPJ Parkinsons Dis.*, 8(1), 109.
- Dibble, L. E., Addison, O., & Papa, E. (2009). The effects of exercise on balance in persons with Parkinson's disease: a systematic review across the disability spectrum. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 33(1), 14-26.
- Direnfeld, L.K., Albert, M.L., Volicer, L., Langlais, P.J., Marquis, J., & Kaplan., E. (1984). Parkinson's disease. The possible relationship of laterality to dementia and neurochemical findings. *Arch Neurol.*, 41(9), 935-41.
- Disbrow, E.A., Carmichael, O., He, J., Lanni, K.E., Dressler, E.M., Zhang, L., et al. (2014). Resting state functional connectivity is associated with cognitive dysfunction in non-demented people with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.*,4(3), 453-65.
- Dorsey, E.R., & Bloem, B.R. (2018). The Parkinson Pandemic: a call to action. *JAMA Neurol.*, 75, 9–10.
- Doty, R.L. (2012). Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.*, 8(6), 329-39.
- Dubois, B., & Pillon, B. (1992). Biochemical correlates of cognitive changes and dementia in Parkinson's disease. *Parkinson's disease: neurobehavioral aspects*, 178-198.
- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., & Defebvre, L. (2009). Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 24, 2391–7.
- El Otmani, H., Raji, L., El Moutaouakil, B., Rafai, M. A., & Slassi, I. (2013). Severe punding in Parkinson's disease. *L'encephale*, 41(2), 190-193.
- Emre, M. (2003). What causes mental dysfunction in Parkinson's disease?. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 18(S6), 63-71.
- Fasano, M., & Fesce, R. (2013). *Malattia di Parkinson*. Disponibile in: <https://slideplayer.it/slide/555060/> [Consultato il 15/07/2023]
- Fereshtehnejad, S.M., Zeighami, Y., Dagher, A., & Postuma, R.B. (2017). Clinical criteria for subtyping Parkinson disease: Biomarkers and longitudinal progression. *Brain*, 140(7), 1959–1976.

- Ferguson, C.E., & Foley, J.A. (2023). The influence of working memory and processing speed on other aspects of cognitive functioning in de novo Parkinson's disease: Initial findings from network modelling and graph theory. *J Neuropsychol*.
- Finger, S. (2000). *Minds behind the brain: A history of the pioneers and their discoveries*. New York: Oxford University Press.
- Fleming, S.M., Davis, A., & Simons, E. (2021). Targeting alpha-synuclein via the immune system in Parkinson's disease: Current vaccine therapies. *Neuropharmacology*.
- Foerde, K., & Shohamy, D. (2011). The role of the basal ganglia in learning and memory: insight from Parkinson's disease. *Neurobiology of learning and memory*, 96(4), 624-636.
- Fontana, G.A., Pantaleo, T., Lavorini, F., Benvenuti, F., & Gangemi S. (1998). Defective motor control of coughing in Parkinson's disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 158, 458-464.
- Foster, E. R., McDaniel, M. A., Repovš, G., & Hershey, T. (2009). Prospective memory in Parkinson disease across laboratory and self-reported everyday performance. *Neuropsychology*, 23(3), 347.
- Galvin, J. E. (2006). Cognitive change in Parkinson disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20(4), 302-310.
- Gazewood, J. D., Richards, D. R., & Clebak, K. (2013). Parkinson disease: An update. *American Family Physician*, 87(4), 267-273.
- Gazzanica, M.S., Ivry, R.B., & Mangun, G.R. (2014). *Cognitive Neuroscience: the biology if the mind*. 4th edition. W.W Norton & Company Inc.
- Gjerløff, T., Fedorova, T., Knudsen, K., Munk, O.L., Nahimi, A., Jacobsen, S., et al. (2015). Imaging acetylcholinesterase density in peripheral organs in Parkinson's disease with 11C-donepezil PET. *Brain*, 138, 653–663.
- Godefroy, O., Martinaud, O., Narme, P., Joseph, P.A., Mosca, C., Lhommée, E., et al. (2018). Dysexecutive disorders and their diagnosis: A position paper. *Cortex*, 109, 322-35.
- Goetz, C. G., Emre, M., & Dubois, B. (2008). Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 64(Suppl 2), S81-S92.
- Golde, M., Von Cramon, D.Y., & Schubotz, R.I. (2010). Differential role of anterior prefrontal and premotor cortex in the processing of relational information. *Neuroimage*, 49, 2890-2900.

- Goldenberg, G., Podreka, I., Müller, C., & Deecke, L. (1989). The relationship between cognitive deficits and frontal lobe function in patients with Parkinson's disease: An emission computerized tomography study. *Behavioural Neurology*.
- Goldman, J. G., & Litvan, I. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva medica*, 102(6), 441.
- Gontkovsky, S.T., & Beatty, W.W. (2006). Metodi pratici per la valutazione clinica della velocità di elaborazione delle informazioni. *Int. J. Neurosci.* 116 (11), 1317–1325.
- Gonzalez-Usigli, H.A. (2018). Morbo di Parkinson. Disponibile in: [www.msdmanuals.com](http://www.msdmanuals.com) [consultato il 22/12/2022]
- Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, 111(2), 299-321.
- Granérus, A.K. (1990). Update on Parkinson's disease: Current considerations and geriatric aspects. *Clinical and scientific psychogeriatrics*, vol 2. The interface of psychiatry and neurology. New York: Springer.
- Greenamyre, J. T., & Hastings, T. G. (2004). Parkinson's--divergent causes, convergent mechanisms. *Science*, 304 (5674), 1120-1122.
- Haaland, K. Y., Harrington, D. L., O'Brien, S., & Hermanowicz, N. (1997). Cognitive–motor learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 11(2), 180.
- Haaxma, C.A., Bloem, B.R., Borm, G.F., Oyen, W.J., Leenders, K.L., Eshuis, S., et al. (2007) Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(8), 819-24.
- Harding, A. J., Broe, G. A., & Halliday, G. M. (2002). Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*, 125(2), 391-403.
- Harrington, D.L., & Haaland, K.Y. (1991). Sequencing in Parkinson's disease: Abnormalities in programming and controlling movement. *Brain*, 114(1), 99-115.
- Hawkes, C.H., Shephard, B.C., & Daniel, S.E. (1997). Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(5), 436-46.
- He, C., Rong, S., Zhang, P., Li, R., Li, X., Li, Y., et al. (2022). Metabolite changes in prefrontal lobes and the anterior cingulate cortex correlate with processing speed and executive function in Parkinson disease patients. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 12(8), 4226.
- Healy, D. G., Abou-Sleiman, P. M., Lees, A. J., Casas, J. P., Quinn, N., Bhatia, K., et al. (2004). Tau gene and Parkinson's disease: a case–control study and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 75(7), 962-965.

- Heiko, B., Estifanos, G., Rüb, U., Bratzk, H., & Del Tredici K., (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related Pathology. *Cell Tissue Res* (318) 121-134
- Helmich, R.C., de Lange, F.P., Bloem, B.R., & Toni, I. (2007). Cerebral compensation during motor imagery in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 45(10),2201-15.
- Hely, M. A., Morris, J. G., Reid, W. G., & Trafficante, R. (2005). Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders*, 20(2), 190-199.
- Henchcliffe, C., & Beal, M. F. (2008). Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nature clinical practice Neurology*, 4(11), 600-609.
- Hirshorn, E.A. & Thompson-Schill, S.L. (2006) Role of the left inferior frontal gyrus in covert word retrieval: Neural correlates of switching during verbal fluency. *Neuropsychologia*, 44, 2547-2557.
- Hosokai, Y., Nishio, Y., Hirayama, K., Takeda, A., Ishioka, T., Sawada, Y., et al. (2009). Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24(6), 854-862.
- Huang, C., Ravdin, L.D., Nirenberg, M.J., Piboolnurak, P., Severt, L., Maniscalco, J.S., et al. (2013). Neuroimaging markers of motor and nonmotor features of Parkinson's disease: an [F]fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography study, *Dement. Geriatr. Cogn.* 35 (3–4), 183–196
- Huang, X., Chen, P. C., & Poole, C. (2004). APOE-ε2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. *Neurology*, 62(12), 2198-2202.
- 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(3), 181-4.
- Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Marti, M. J., & Tolosa, E. (2011). Brain structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 310(1–2), 70–74.
- Isella, V., Russo, A., & Apollonio, I. (2004). Disturbi cognitivi nella malattia di Parkinson: dai sintomi ai farmaci. *Demenza*, 1, 8-19.
- Jackson-Koku, G. (2016). Beck depression inventory. *Occupational Medicine*, 66(2), 174-175.
- Jacobs, D.M., Levy, G., & Marder, K. (2003). Dementia in Parkinson's disease, Huntington's disease, and related disorders. In Feinberg T.E. & Farah M.J. (Eds), *Behavioral neurology and neuropsychology* (2nd ed.). New York: McGraw-Hill.

- Jankovic J & Tan EK. J (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91, 795–808.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 79 (4), 368-376.
- Janvin, C. C., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 18(3), 149-154.
- Johnson, K. E. (2015). Approach to the patient with Parkinson disease. *Primary Care*, 42(2), 205-215
- Jokinen, P., Karrasch, M., Brück, A., Johansson, J., Bergman, J., & Rinne, J.O. (2013). Cognitive slowing in Parkinson's disease is related to frontostriatal dopaminergic dysfunction. *J Neurol Sci.*, 329(1-2), 23-8.
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet*, 386(9996), 896-912.
- Kase, C.S., Wolf, P.A., Kelly-Hayes, M., Kannel, W.B., Beiser, A. & D'Agostino, R.B. (1998). Intellectual decline after stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 29(4), 805-12.
- Kehagia, A. A., Cools, R., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2009). Switching between abstract rules reflects disease severity but not dopaminergic status in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(4), 1117-1127.
- Kehagia, A.A., Barker, R.A. & Robbins, T.W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis.*, 11, 79–92.
- Khan, Z.U., Mrzljak, L., Gutierrez, A., De la Calle, A. & Goldman-Rakic, P.S. (1998). Prominence of the dopamine D2 short isoform in dopaminergic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 7731-7736.
- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 318(14), 876-880.
- Knie, B., Mitra, M. T., Logishetty, K., & Chaudhuri, K. R. (2011). Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 25(3), 203-213.
- Koo, H. J. , Yang, J. E., Park, J. H., Lee, D., & Paik, S.R. (2013).  $\alpha$ -Synuclein-mediated defense against oxidative stress via modulation of glutathione peroxidase. *Biochimica et Biophysica Acta* 1834 (6), 972–976.
- Koob, G.F. (2003). Neuroadaptive mechanisms of addiction. *Studies on the extended amygdala. European Neuropsychopharmacology*, 13 (6), 442-452.

- Kostic, V.S., Agosta, F., Petrovic, I., Galantucci, S., Spica, V., Jecmenica-Lukic, M. et al. (2010). Regional patterns of brain tissue loss associated with depression in Parkinson disease, *Neurology*, 75 (10), 857–863
- Kulisevsky, J., Avila, A., Barbanj, M., Antonijuan, R., Berthier, M.L., & Gironell, A. (1996). Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels, *Brain*, 119 (6), 2121–2132.
- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., García-Sánchez, C., & Gironell, A. (2008). Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord.*, 23(13), 1889-96.
- Kyrozis, A., Ghika, A., Stathopoulos, P., Vassilopoulos, D., Trichopoulos, D., & Trichopoulou, A. (2013). Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece. *European journal of epidemiology*, 28(1), 67-77.
- Làdavas, E., & Berti, A. (2020). *Neuropsicologia*. Bologna: il Mulino.
- Lai, B.C., Marion, S.A., Teschke, K., & Tsui, J.K. (2002). Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinson's Rel Dis*, 8, 297-309.
- Laitinen, L.V. (1995). Pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurosurg Clin N Am*, 6(1), 105-12.
- Landi, A. (2021). La stimolazione cerebrale profonda del subtalamo (DBS) <https://www.parkinsonitalia.it/neurochirurgia/> [Consultato il 03/01/2024]
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998). Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 339(16), 1130-1143. Publisher: Massachusetts Medical Society.
- Lee, C., Grossman, M., Morris, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2003). Attentional resource and processing speed limitations during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain and language*, 85(3), 347-356.
- Leentjens, A.F.G., Van den Akker, M., Metsemakers, J.F.M., Lousberg, R. & Verhey, F.R.J. (2003). Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord.*, 18(4), 414-418.
- Lennox, B.R., & Lennox, G.G. (2002). Mind and movement: the neuropsychiatry of movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72 (S1), i28-i31
- Lerner, A..J., & Riley, D. (2008). Neuropsychiatric aspects of dementias associated with motor dysfunction. *The American psychiatric publishing textbook of neuropsychiatry and behavioral sciences (5th ed.)*. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc.

- Leroi, I., Pantula, H., McDonald, K. & Harbishettar, V. (2012) Sintomi neuropsichiatrici nel morbo di Parkinson con lieve deterioramento cognitivo e demenza, *Adv. Neurolo.*
- Leung, H.C., Skudlarski, P., Gatenby, J.C., Peterson, B.S., & Gore, J.C. (2000). An event-related functional MRI study of the stroop color word interference task. *Cereb Cortex.* 10(6):552-60.
- Leung, I. H., Walton, C. C., Hallock, H., Lewis, S. J., Valenzuela, M., & Lampit, A. (2015). Cognitive training in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 85(21), 1843-1851.
- Levin, B.E., Tomer, R., & Rey, G.J. (1992). Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Neurol Clin.*,10,471-85
- Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Côté, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., et al. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 17(6), 1221-1226.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). Oxford University Press.
- Li, W., Liu, J., Skidmore, F., Liu, Y., Tian, J., & Li, K. (2010). White matter microstructure changes in the thalamus in Parkinson disease with depression: a diffusion tensor MR imaging study, *Am. J. Neuroradiol.*, 31 (10), 1861–1866.
- Lieberman, A. (1995). Parkinson's disease. In Mohr J.P. & Gautier, J.C: (Es.), *Guide to clinical neurology*. New York: Churchill Livingstone.
- Litvan, I., Goldman, J.G., Tröster, A.I., Schmand, B.A., Weintraub, D., Petersen, R.C., et al. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord.*, 27(3), 349-56.
- Lord, S., Galna, B., Coleman, S., Yarnall, A., Burn, D., & Rochester, L. (2014). Cognition and gait show a selective pattern of association dominated by phenotype in incident Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*,6,249
- Lucetti, C. (2010). *Influenza del trattamento dopaminergico sulla corteccia motoria nella Malattia di Parkinson: studio di risonanza magnetica con spettroscopia*. [Tesi di dottorato]. Università di Pisa.
- Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A., Duda, J. E., Ten Have, T., Hurtig, H. I., et al. (2009). Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism & related disorders*, 15(3), 226-231.
- Marsden, C. A. (2006). Dopamine: the rewarding years. *British journal of pharmacology*, 147(S1), S136-S144.

- Massman, P. J., Delis, D. C., Butters, N., Levin, B. E., & Salmon, D. P. (1990). Are all subcortical dementias alike?: Verbal learning and memory in Parkinson's and Huntington's disease patients. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 12(5), 729-744.
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Niikawa, H., Komatsu, K., Kubori, T., et al. (2007). Depression in Parkinson's disease- Diffusion tensor imaging study. *J. Neurol.* 254 (9), 1170–1173.
- Mayeux, R. (1990). Depression in the patient with Parkinson's disease. *The Journal of clinical psychiatry*, 51, 20-3.
- Mayeux, R., Stern, Y., Sano, M., Cote, L., & Williams, J. B. W. (1987). Clinical and biochemical correlates of bradyphrenia in Parkinson's disease. *Neurology*, 37(7), 1130-1130.
- McDonald, W. M., Richard, I. H., & DeLong, M. R. (2003). Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological psychiatry*, 54(3), 363-375.
- McKinlay, A., Dalrymple-Alford, J.C., Grace, R. C., & Roger, D. (2009). The effect of attentional set-shifting, working memory, and processing speed on pragmatic language functioning in Parkinson's disease. *European Journal of Cognitive Psychology*, 21(2-3), 330-346.
- McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(2), 268–277
- McPherson, S. & Cummings, J.L. (2009). Neuropsychological aspects of Parkinson's disease and parkinsonism. In I.Grant & K.M.Adams (Eds.). *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders* (3rd ed.) New York: Oxford University Press
- Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M., & Caron, M.G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78, 1190-225.
- Morris, R., Lord, S., Bunce, J., Burn, D., & Rochester, L. (2016) Gait and cognition: Mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease. *Neurosci Biobehav Rev.*, 64, 326–45.
- Mortimer, J.A., Pirozzolo, F.J., Hansch, E.C., & Webster, D.D. (1982). Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology*, 32(2), 133-137.
- Müller, T., Benz, S., & Börnke, C. (2001). Delay of simple reaction time after levodopa intake. *Clinical neurophysiology*, 112(11), 2133-2137.
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J.D., De Haan, R.J., & Schmand B. (2009). Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Int Neuropsychol Soc.*, 15(3), 426-37.

- Myslobodsky, M., Lalonde, F. M., & Hicks, L. (2001). Are patients with Parkinson's disease suicidal?. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 14(3), 120-124.
- Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Iwai, K., Kawatsu, S., Ito, K., et al. (2004). Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Movement disorders*, 19(7), 801-806.
- Nagatsu, T., Nakashima, A., Watanabe, H., Ito, S., & Wakamatsu, K. (2022). Neuromelanin in Parkinson's Disease: Tyrosine Hydroxylase and Tyrosinase. *Int J Mol Sci.*, 23(8), 4176.
- Naishmith, S.L., Ahine, J.M., & Lewis, S.J. (2010). The specific contribution of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 25, 1000-4.
- Nayyar, T., Bubser, M., Ferguson, M. C., Diana Neely, M., Shawn Goodwin, J., Montine, T. J., et al. (2009). Cortical serotonin and norepinephrine denervation in parkinsonism: preferential loss of the beaded serotonin innervation. *European Journal of Neuroscience*, 30(2), 207-216.
- Nieuwenhuys R., Van Huijzen C., & Voogd J., (2007). *The Human Central Nervous System*. Springer
- Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., Laiacona, M., Cappa, S.F., & Vallar, G. (1986). Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine. Taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 2(47), 278-296.
- Nutini, A. (2018). Esercizio fisico e malattia di Parkinson. *Chinesiologia*, 1.
- Nyholm, D. (2012). Duodopa® treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism & related disorders*, 18(8), 916-929.
- Obeso, J.A., Rodriguez-Oroz, M.C., Goetz, C.G., Marin, C., Kordower, J. H., Halliday G. et al, (2010). "Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle" *Nature Medicine*, (16), 653-661
- Obwegeser, A. A., Uitti, R. J., Lucas, J. A., Witte, R. J., Turk, M. F., & Wharen, R. E. (2000). Predictors of neuropsychological outcome in patients following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease. *Journal of neurosurgery*, 93(3), 410-420.
- Okubo, H., Miyake, Y., Sasaki, S., Murakami, K., Tanaka, K., Fukushima, W. et al. (2012). Dietary patterns and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *European journal of neurology*, 19(5), 681-688.
- Olanow, C. W., Stern, M. B., & Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*, 72(21 Suppl. 4), S1-S136.
- Olanow, C.W., Kieburtz, K., Odin, P., Espay, A.J., Standaert, D.G., Fernandez, H.H., et al. (2013). Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced

- Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.*, 13(2), 141-9.
- Olanow, W. (1990). Oxidation reactions in Parkinson's disease. *Neurology*, 40, 37-9.
- Ossig, C., & Reichmann, H. (2015). Treatment strategies in early and advanced Parkinson disease. *Neurologic Clinics*, 33(1), 19-37.
- Overton, P.G., & Coizet, V. (2020). The neuropathological basis of anxiety in Parkinson's disease. *Med Hypotheses*, 144,110048.
- Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., & Evans, A. C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain: a journal of neurology*, 121(5), 949-965.
- Owen, A. M., Roberts, A. C., Hodges, J. R., & Robbins, T. W. (1993). Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain*, 116(5), 1159-1175.
- Owens-Walton, C., Adamson, C., Walterfang, M., Hall, S., Van Westen, D., Hansson, O., et al. (2022). Midsagittal corpus callosal thickness and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 55(7), 1859-1872.
- Ozer, F., Meral, H., Hanoglu, L., Ozturk, O., Aydemir, T., Cetin, S. et al. (2007). Cognitive impairment patterns in Parkinson's disease with visual hallucinations, *J. Clin. Neurosci.* 14 (8), 742–746
- Pagonabarraga, J., Corcuera-Solano, I., Vives-Gilabert, Y., Llebaria, G., Garcia-Sanchez, C., Pascual-Sedano, B., et al. (2013). Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS One*, 8(1),
- Pal, G., O'Keefe, J., Robertson-Dick, E., Bernard, B., Anderson, S., & Hall, D. (2016). Global cognitive function and processing speed are associated with gait and balance dysfunction in Parkinson's disease. *J NeuroEngineering Rehabil* 13, 94.
- Palmeri, R., Corallo, F., Bonanno, L., Currò, S., Merlino, P., Di Lorenzo, G., et al. (2022). Apathy and impulsiveness in Parkinson disease: Two faces of the same coin?. *Medicine*, 101(26).
- Papagno, C., & Bolognini, N. (2020) *Neuropsicologia delle demenze*. Il Mulino
- Parker, K. L., Lamichhane, D., Caetano, M. S., & Narayanan, N. S. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease and timing deficits. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7(75), 1-9.
- Pate, D. S., & Margolin, D.I. (1994). Cognitive slowing in Parkinson's and Alzheimer's patients: distinguishing bradyphrenia from dementia. *Neurology*, 44(4), 669-674.

- Pavan, L., Torta, R., Catalano, M., Novelli, E., & Colombo, G. (1999). Disturbi mentali in relazione ad altre malattie. In Cassano, G.B. e Pancheri, P. (a cura di), *Trattato Italiano di Psichiatria* (seconda edizione). Milano: Masson.
- Pedersen, K.F., Larsen, J.P., Alves, G., & Aarsland, D. (2009). Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study, *Parkinsonism Relat. Disord.* 15 (4), 295–299
- Pessiglione, M., Czernecki, V., Pillon, B., Dubois, B., Schüpbach, M., Agid, Y., et al. (2005). An effect of dopamine depletion on decision-making: the temporal coupling of deliberation and execution. *Journal of cognitive neuroscience*, 17(12), 1886-1896.
- Petersen, R.C. (Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA). (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity (Key Symposium). *J Intern Med*, 256, 183–194.
- Petkus, A.J., Filoteo, J.V., Schiehser, D.M., Gomez, M.E., Hui, J.S., Jarrahi, B. et al. (2020). Mild cognitive impairment, psychiatric symptoms, and executive functioning in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.*, 35, 396–404.
- Pettit, L., McCarthy, M., Davenport, R., & Abrahams, S. (2013). Heterogeneity of letter fluency impairment and executive dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(9), 986-994.
- Pezzoli G., & Canesi, M. (2022). La malattia di Parkinson. Disponibile in: <https://www.parkinson.it/morbo-di-parkinson.html> [Consultato il: 12/05/2023]
- Pezzoli, G., Canesi, A., & Galli C. (2004). An overview of parkinsonian syndromes: data from the literature and from an Italian data-base. *Sleep Medicine*, (5) 181-187
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Tröster, A. I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, 37(13), 1499-1503.
- Pignatti, R. (2005). *Disturbi cognitivi e linguistici nella Malattia di Parkinson: nuove prospettive di ricerca* [Tesi di dottorato di ricerca in psicologia]. Università degli studi di Pisa.
- Pillon, B., Dubois, B., Cusimano, G., Bonnet, A. M., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1989). Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(2), 201-206.
- Pisani, A., Bonsi, P., Centonze, D., Gubellini, P., Bernardi, G. & Calabresi, P., (2003). Targeting striatal cholinergic interneurons in Parkinson's disease: Focus on metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology*, 45, 45-56

- Poewe W., Antonini, A., Chaudhuri, K. R., & Rodríguez-Oroz, M. C. (2019). Beyond Motor Symptom Wearing-off in Parkinson's Disease – What Have We Learned? *European Neurological Review*, 14(S3), 2–12
- Poewe, W., Berger, W., Benke, T., & Schelosky, L. (1991). High speed memory scanning in Parkinson's disease: adverse effects of levodopa. *Annals of Neurology*, 29, 670-673.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., et al. (2017). Parkinson Disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1–21.
- Poletti, M., & Bonuccelli, U. (2012). Impulse control disorders in Parkinson' disease: the role of personality and cognitive status. *J Neurol.*, 259, 2269–2277
- Ponsen, M.M., Stoffers D., Twisk, J.W.R, Wolters, E.C., & Berendse HW. (2009). Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord.*, 24(7):1060-1065
- Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., et al. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 30(12),1591-601.
- Price, C.C., Tanner, J., Nguyen, P.T., Schwab, N.A., Mitchell, S., Slonena, E., et al. (2016). Gray and White Matter Contributions to Cognitive Frontostriatal Deficits in Non-Demented Parkinson's Disease. *PLoS One*, 11(1).
- Quik, M., Huang, L. Z., Parameswaran, N., Bordia, T., Campos, C., & Perez, X. A. (2009). Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease. *Biochemical pharmacology*, 78(7), 677-685.
- Rafal, R.D., Posner, M.I., Walker, J.A., & Friedrich, F.J. (1984). Cognition and the basal ganglia. Separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease. *Brain*. 1984, 107, 1083-1094.
- Rajput, A.H., Uitti, R.J., Stern, W., & Laverty, W. (1986). Early onset Parkinson's disease in Saskatchewan-environmental considerations for etiology. *Can J Neurol Sci.*, 13, 312-6.
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M.C., Lehericy, S., Bergman, H., et al. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci.*,11(11),760–72.
- Reekes, T.H., Higginson, C.I., Ledbetter, C.R., Sathivadivel, N., Zweig, R.M., & Disbrow, E.A. (2020). Sex specific cognitive differences in Parkinson disease. *NPJ Parkinsons Dis.*, 6, 7.
- Ring, H.A., Bench, C.J., Trimble, M.R., Brooks, D.J., Frackowiak, R.S.J., & Dolan, R.J. (1994). Depression in Parkinson's-disease-a positron emission study, *Br. J. Psychiatry* 165, 333–339

- Rivera-Oliver, M., & Díaz-Ríos, M. (2014). Using caffeine and other adenosine receptor antagonists and agonists as therapeutic tools against neurodegenerative diseases: A review. *Life Sci.*, 17, 101, 1-9.
- Roberts, R.O., Knopman, D.S., Mielke, M.M, Cha, R.H., Pankratz, V.S., Christianson T.J., et al. (2014) Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal, *Neurology* 82, 317–325.
- Robertson, C., & Empson, J. (1999). Slowed cognitive processing and high workload in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 162(1), 27-33
- Robinson, G., Shallice, T., Bozzali, M., & Cipolotti, L. (2012). The differing roles of the frontal cortex in fluency tests, *Brain*, 135, 7, 2202–2214.
- Robinson, K., Dennison, A., Roalf, D., Noorigian, J., Cianci, H., Bunting-Perry, L., et al. (2005). Falling risk factors in Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation* 20, 169-182.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403–428
- Samii, A., Nutt, J.G., & Ransom, B.R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet*, 363, 1783-1793.
- Sancez-Castaneda, C., Rene, R., Ramirez-Ruiz, B., Campdelacreu, J., Gascon, J., Junque, C. et al. (2010). Frontal and associative visual areas related to visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease With dementia. *Mov Disord.*, 25, 615-22.
- Sanchez-Luengos, I., Balboa-Bandeira, Y., Lucas-Jiménez, O., Ojeda, N., Peña, J., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2021). Effectiveness of cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Personalized Medicine*, 11(5), 429, 1-20
- Sano, M., Stern, Y., Williams, J., Coté, L., Rosenstein, R., & Mayeux, R. (1989). Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 46(12), 1284-1286.
- Saunders-Pullman, R. (2003). Estrogens and Parkinson's disease: neuroprotective, symptomatic, neither, or both? *Endocrine.*, 21,81-7.
- Savica, R., Rocca, W.A., & Ahlskog, J.E. (2010). When does Parkinson disease start? *Arch Neurol.*,67(7), 798-801.
- Sawamoto, N., Manabu, H., Hanakawa, T., Aso, T., Inoue, M., Toyoda, H., et al. (2007). Cognitive slowing in Parkinson disease is accompanied by hypofunctioning of the striatum. *Neurology*, 68(13), 1062-1068.
- Sawamoto, N., Manabu, H., Hanakawa, T., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2002) Cognitive slowing in Parkinson's disease: A behavioral evaluation independent of motor slowing. *J Neurosci*, 22(12), 5198-5203.

- Schapira, A. H., Emre, M., Jenner, P., & Poewe, W. (2009). Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 16, 982–989 .
- Schapira, A.H.V., Chaudhuri, K.R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 18(7), 435-450.
- Schmahmann, J.D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 16, 367-378.
- Schmidt, E.L., Burge, W., Visscher, K.M., & Ross, L.A. (2016). Cortical thickness in frontoparietal and cingulo-opercular networks predicts executive function performance in older adults. *Neuropsychology*, 30, 322-31.
- Seger, C. A., & Spiering, B. J. (2011). A critical review of habit learning and the basal ganglia. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 66.
- Seidl, S.E., Santiago, J.A., Bilyk, H.M., & Potashkin, J.A. (2014). The emerging role of nutrition in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 7, 6-36.
- Selikhova, M., Williams, D. R., Kempster, P. A., Holton, J. L., Revesz, T., & Lees, A. J. (2009). A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*, 132(11), 2947-2957.
- Sheng, K., Fang, W.D., Su, M.L., Li, R., Zou, D.Z., Han, Y., et al. (2014). Altered spontaneous brain activity in patients with Parkinson's disease accompanied by depressive symptoms, as revealed by regional homogeneity and functional connectivity in the prefrontal-limbic system. *PLoS One*, 9(1), e84705.
- Shiba, M., Bower, J.H., Maraganore, D.M., McDonnell, S.K., Peterson, B.J., Ahlskog, J.E., et al. (2000). Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord.*, 15(4), 669-677.
- Shohamy, D., Myers, C.E., Onlaor, S. & Gluck, M.A. (2004). Role of the basal ganglia in category learning: how do patients with Parkinson's disease learn? *Behav. Neurosci.*, 118, 676-686.
- Siegert, R. J., Weatherall, M., Taylor, K. D., & Abernethy, D. A. (2008). A meta-analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 22(4), 450.
- Signorini, M., & Marchetto, A. (2016) BEN-Par: Batteria per l'esame neuropsicologico della malattia di Parkinson. Firenze: Hogrefe.
- Simonet, C., Bestwick, J., Jitlal, M., Waters, S., Ben-Joseph, A., Marshall, C.R., et al. (2022). Assessment of Risk Factors and Early Presentations of Parkinson Disease in Primary Care in a Diverse UK Population. *JAMA Neurol.*,79(4), 359-369.

- SIN, Società Italiana Neurologia. (2016). Malattia di Parkinson e Parkinsonismi. Disponibile in: [www.neuro.it](http://www.neuro.it) [consultato il 18/03/2023]
- Sinha, N., Manohar, S., & Husain, M. (2013). Impulsivity and apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychol.*,7, 255–83.
- Spencer, K. A., & Rogers, M. A. (2005). Speech motor programming in hypokinetic and ataxic dysarthria. *Brain and Language*, 94(3), 347-366.
- Stavitsky, K., McNamara, P., Durso, R., Harris, E., Auerbach, S., & Cronin-Golomb, A. (2008). Hallucinations, dreaming, and frequent dozing in Parkinson disease: impact of right-hemisphere neural networks. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 21(3), 143-149.
- Stefanis L. (2012).  $\alpha$ -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2(2).
- Stern, M.B. (1991). Head trauma as a risk factor for Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 6, 95-97.
- Stracciari, A., Berti A.E. & Bottini, G., (2016) Manuale di valutazione neuropsicologica dell'adulto. Il Mulino
- Tachibana, H. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Seishin Shinkeigaku Zasshi. Psychiatria et Neurologia Japonica*, 115(11), 1142-49.
- Tamma, F. (2021). La stimolazione cerebrale profonda del subtalamo (DBS) <https://www.parkinsonitalia.it/neurochirurgia/> [Consultato il 30/12/2022]
- Tan, E. K., Khajavi, M., Thornby, J. I., Nagamitsu, S., Jankovic, J., & Ashizawa, T. (2000). Variability and validity of polymorphism association studies in Parkinson's disease. *Neurology*, 55(4), 533-538.
- Tanner, C.M., Ottman, R., Goldman, S.M., Ellenberg, J., Chan, P., Mayeux, R., et al. (1999). Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*, 281, 341-6.
- Taviani, A., Nucida, V., Farenga, S., Benvenuti, F. & Macchi, C. (2012), AFA nella malattia di Parkinson. Master Books, 73-91.
- Taylor, A. E., & Saintcy, J. A. (1995). The neuropsychology of Parkinsons-disease. *Brain and cognition*, 28(3), 281-296.
- Tessitore, A., Amboni, M., Cirillo, G., Corb, D., Picillo, M., Russo, A., et al. (2012). Regional gray matter atrophy in patients with Parkinson disease and freezing of gait. *AJNR Am J Neuroradiol.*,33, 1804-9.
- Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 75-86.

- Torti, M., Bravi, D., Vacca, L. & Stocchi, F. (2019). Are All Dopamine Agonists Essentially the Same? *Drugs*, 79(7), 693-703.
- Tröster, A. I. (2008). Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for "mild cognitive impairment" and biomarkers. *Neuropsychology review*, 18(1), 103-119.
- Tröster, A. I., & Fields, J. A. (2008). Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, and related disorders of the frontostriatal system. In J. E. Morgan & J. H. Ricker (Eds.), *Textbook of clinical neuropsychology* (pp. 536–577). Psychology Press.
- Tsuboi, Y. (2012). Environmental-Genetic Interactions in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology*, (21) 123-128
- Turcano, P. (2014). Teoria della mente nella Malattia di Parkinson: ruolo della terapia dopaminergica [Tesi di laurea specialistica in medicina e chirurgia]. Ricerca traslazionale e delle nuove tecnologie in medicina e chirurgia. Dipartimento di medicina clinica e sperimentale. Università di Pisa.
- Turner, M. A., Moran, N. F., & Kopelman, M. D. (2002). Subcortical dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 180(2), 148-151.
- Uekermann, J., Daum, I., Peters, S., Wiebel, B., Przuntek, H. & Müller, T. (2003). Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease, *Acta Neurol. Scand.* 107 (5), 341–348.
- Uitti, R. J., Baba, Y., Whaley, N. R., Wszolek, Z. K., & Putzke, J. D. (2005). Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. *Neurology*, 64(11), 1925-1930
- Van Eimeren, T., Monchi, O., Ballanger, B., & Strafella, A. P. (2009). Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Archives of neurology*, 66(7), 877-883.
- Varjadic, A., Mantini, D., Demeyere, N., & Gillebert, C. R. (2018). Neural signatures of Trail Making Test performance: Evidence from lesion-mapping and neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 115, 78-87.
- Venables, P.H. & Raine, A. (2015). The stability of schizotypy across time and instruments. *Psychiatry Res.*, 30, 228(3), 585-90.
- Venneri, A., Molinari, M. A., Pentore, R., Cotticelli, B., Nichelli, P., & Caffarra, P. (1993). Shortened Stroop color-word test: its application in Alzheimer's disease. *Advances In The Biosciences- Oxford*, 87, 81-81.

- Videnovic, A., Noble, C., Reid, K. J., Peng, J., Turek, F. W., Marconi, A., et al. (2014). Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurology*, 71(4), 463-469
- Vlagsma, T.T., Koerts, J., Tucha, O., Dijkstra, H.T., Duits, A.A., Van Laar, T., et al. (2016). Mental slowness in patients with Parkinson's disease: Associations with cognitive functions? *J Clin Exp Neuropsychol*, 38, 844-52.
- Volpato, C., Signorini, M., Meneghello, F., & Semenza, C. (2009). Cognitive and personality features in Parkinson disease: 2 sides of the same coin?. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 22(4), 258-263.
- Voon, V. (2004). Repetition, repetition and repetition: compulsive and punning behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 19, 367-70.
- Vriend, C., Van Balkom, T.D., Van Druningen, C., Klein, M., Van der Werf, Y.D., Berendse, H.W., et al. (2020). Processing speed is related to striatal dopamine transporter availability in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin.*, 26.
- Wakamori, T., Agari, T., Yasuhara, T., Kameda, M., Kondo, A., Shinko, A., et al. (2014). Cognitive functions in Parkinson's disease: relation to disease severity and hallucination. *Parkinsonism Relat Disord.*, 20, 415-20.
- Watanabe, H., Senda, J., Kato, S., Ito, M., Atsuta, N., Hara K., et al. (2013). Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination, *Mov. Disord.* 28 (12), 1732–1736
- Watson, N.V., & Breedlove, S.M. (2012). *The mind's machine: foundations of brain and behaviour*. Sinauer Associates Inc.
- Weaver, F. M., Follett, K., Stern, M., Hur, K., Harris, C., Marks, W. J., et al. (2009). Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*, 301(1), 63-73.
- Weintraub, D., David, A. S., Evans, A. H., Grant, J. E. & Stacy, M. (2015b). Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(2), 121-127.
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., et al. (2010). Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Archives of Neurology*, 67(5), 589-595.
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C. Coffey, C., Lasch, S. Siderowf, A., et al., (2015a). Cognitive performances and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, 30 (7), 919-927.

- Weisskopf, M.G., Chen, H., Schwarzschild, M.A., Kawachi, I. & Ascherio, A. (2003). Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 18(6), 646-651. 10.
- Westbrook, B. K. & McKibben, H. (1989). Dance/movement therapy with groups of outpatients with Parkinson's disease. *American Journal of Dance Therapy*, 11(1), 27-38.
- Whitehead, D. L., & Brown, R. G. (2014). Cognitive dysfunction in Parkinson's. *Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease*, 125.
- Williams, N. R., & Okun, M. S. (2013). Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. *Journal of Clinical Investigation*, 123(11), 4546-4556.
- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature reviews neuroscience*, 5(6), 483-494.
- Woods, S.P., & Troster A.I. (2003). Prodromal frontal/executive dysfunction predicts dementia in Parkinsons Disease. *J Int Neuropsychol Soc*9: 17-24
- Wooten, G.F. (1990). Parkinsonism. In A.L., Pearlman & R.C.Collins (Eds.), *Neurobiology of disease*. New York: Oxford University Press.
- Wright-Willis, A., Evanoff, B. A., Lian, M., Criswell, S. R., & Racette, B. A. (2010). Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: A population-based study of US Medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology*, 34(3), 143-151.
- Wu, K., O'Keefe, D., Politis, M., O'Keefe, G.C., Robbins, T.W., Bose, et al. (2012). The catechol-O-methyltransferase Val(158)Met polymorphism modulates fronto-cortical dopamine turnover in early Parkinson's disease: a PET study. *Brain*, 135, 2449-57.
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(3), 329-342.
- Zecca, L., Tampellini, D., Gerlach, M., Riederer, P., Fariello, R.G. & Sulzer, D. (2001). Substantia nigra neuromelanina: struttura, sintesi e comportamento molecolare, *Journal of Clinical Pathology*, 54, 414-418.
- Zhu, Y., Yang, B., Zhou, C., Gao, C., Hu, Y., Yin, W.F., et al. (2022). Cortical atrophy is associated with cognitive impairment in Parkinson's disease: a combined analysis of cortical thickness and functional connectivity. *Brain Imaging Behav.*16(6),2586-2600.

## PERMESSO DI RIPRODUZIONE Figura 1

BMJ PUBLISHING GROUP LTD. LICENSE TERMS AND CONDITIONS					
Mar 07, 2024					
This Agreement between Valeria Ettore ("You") and BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Publishing Group Ltd.") consists of your license details and the terms and conditions provided by BMJ Publishing Group Ltd. and Copyright Clearance Center.		Description of figure/table/extracts	Figure 1		
License Number	5743640736181	Will you be translating?	No	<b>Thank you for your order!</b>	
License date	Mar 07, 2024	Circulation/distribution	1	Dear Valeria Ettore,	
Licensed Content Publisher	BMJ Publishing Group Ltd.	Title of new work	INFLUENZA DELLA VELOCITÀ DI ELABORAZIONE DELLE INFORMAZIONI SULLE PRESTAZIONI COGNITIVE NELLA MALATTIA DI PARKINSON	Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.	
Licensed Content Publication	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	Institution name	Università di Parma	<b>Order Summary</b>	
Licensed Content Title	Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment	Expected presentation date	Mar 2024	Licensee:	Valeria Ettore
Licensed Content Author	Joseph Jankovic, Eng King Tan	Portions	Figure 1	Order Date:	Mar 7, 2024
Licensed Content Date	Aug 1, 2020		Valeria Ettore via trieste	Order Number:	5743640736181
Licensed Content Volume	91	Requestor Location	Tortoreto Lido, 64018 Italy Attn: Mrs. Valeria Ettore	Publication:	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry
Licensed Content Issue	8	Publisher Tax ID	GB674738491	Title:	Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment
Type of Use	Dissertation/Thesis	Total	0.00 EUR	Type of Use:	Dissertation/Thesis
Requestor type	Individual	Terms and Conditions		Order Total:	0.00 EUR
Format	Print and electronic			View or print complete <a href="#">details</a> of your order and the publisher's terms and conditions.	
Portion	Figure/table/extract			Sincerely,	
Number of figure/table/extracts	1			Copyright Clearance Center	

[customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)  
<https://myaccount.copyright.com>

 **RightsLink**

## PERMESSO DI RIPRODUZIONE Figura Appendice A

[Permissions](#) | [About NEJM](#)

### Reuse of Content Within a Thesis or Dissertation

Content (full-text or portions thereof) may be used in print and electronic versions of a dissertation or thesis without formal permission from the Massachusetts Medical Society (MMS), Publisher of the *New England Journal of Medicine*.

The following credit line must be printed along with the copyrighted material:

Reproduced with permission from (scientific reference citation), Copyright Massachusetts Medical Society.