

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Magistrale in

Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di laurea Magistrale

Impatto della stimolazione cerebrale profonda sul profilo cognitivo-comportamentale dei pazienti con malattia di Parkinson avanzata: uno studio caso-controllo

Impact of deep brain stimulation on the cognitive-behavioural profile of patients with advanced Parkinson's disease: a case-control study

Relatrice

Prof.ssa Roberta Biundo

Correlatore

Dr. Andrea Guerra

Laureanda: Monica Simonte

Matricola: 2080933

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

ABSTRACT	5
CAPITOLO 1 – LA MALATTIA DI PARKINSON.....	7
1.1 Introduzione alla malattia di Parkinson.....	7
1.2 Epidemiologia	7
1.3 Eziologia	8
1.4 Gangli della base: anatomia e circuiti neurali	10
1.5 Neuropatologia e patogenesi	14
1.6 Caratteristiche cliniche e modalità di valutazione	17
1.6.1 I sintomi motori	18
1.6.2 I sintomi non motori.....	20
1.6.2.1 I disturbi comportamentali.....	21
1.6.2.2 I disturbi cognitivi	25
1.7 Diagnosi	28
1.8 Trattamento: farmaci e terapie non farmacologiche.....	30
CAPITOLO 2 – LA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA	34
2.1 Introduzione alla stimolazione cerebrale profonda nella malattia di Parkinson.....	34
2.2 Principi di funzionamento e meccanismi d’azione	34
2.3 Le componenti principali del dispositivo.....	36
2.4 Criteri di inclusione.....	39
2.5 Target chirurgici.....	41
2.6 Effetti a breve termine della DBS	42
2.6.1 Effetti motori.....	42
2.6.2 Effetti cognitivi.....	43
2.6.3 Effetti comportamentali	44
CAPITOLO 3 – LA RICERCA.....	47

3.1	Introduzione	47
3.2	Materiali e metodi	48
3.2.1	Partecipanti	48
3.2.2	Valutazione clinica	49
3.2.3	Valutazione neuropsicologica	49
3.2.4	Valutazione comportamentale e delle autonomie funzionali	50
3.3	Analisi statistiche	51
3.4	Risultati	52
3.4.1	Caratteristiche clinico-demografiche del campione alla <i>baseline</i>	52
3.4.2	Effetti a breve termine della DBS e del BMT alle scale MDS-UPDRS e Hoehn & Yahr	54
3.4.3	Effetti a breve termine della DBS e del BMT alle scale funzionali e della qualità di vita	57
3.4.4	Effetti a breve termine della DBS e del BMT alle scale comportamentali	59
3.4.5	Effetti a breve termine della DBS e del BMT alle scale cognitive	61
3.5	Discussione	63
3.6	Conclusione	69
	BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	71

ABSTRACT

Introduzione: al giorno d'oggi la stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation*, DBS) è un trattamento consolidato per i pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata (*Advanced Parkinson's Disease*, APD). Sebbene offra risultati positivi nel miglioramento dei sintomi motori, gli effetti sulle funzioni cognitive e comportamentali sono ancora oggetto di dibattito (Williams et al., 2011). Questo studio monocentrico ha adottato un disegno sperimentale retrospettivo caso-controllo per verificare l'impatto a breve termine della DBS sul profilo cognitivo-comportamentale, utilizzando un gruppo di controllo accuratamente selezionato di pazienti con APD, candidati all'intervento chirurgico ma che, per motivi non clinici, hanno scelto di non sottoporvisi e continuare con le terapie mediche ottimali (*Best Medical Treatment*, BMT).

Metodi: sono stati arruolati 39 pazienti con APD sottoposti alla DBS (APD-DBS) e 47 pazienti con APD che hanno proseguito con il BMT (APD-BMT). I pazienti sono stati valutati con test neuropsicologici approfonditi, tra cui scale standardizzate per la compromissione funzionale e qualità della vita (ADL, IADL, PD-CFRS e PDQ-8), scale cognitive per misurare la cognizione globale (MoCA), test cognitivi specifici per valutare i diversi domini cognitivi, nonché scale per la valutazione degli aspetti comportamentali (BDI-II, BIS-11, QUIP-RS, STAI-Y 1 e 2). Inoltre, sono state utilizzate la scala MDS-UPDRS per i sintomi motori e non motori e l'Hoehn & Yahr per valutare la gravità della malattia. Le valutazioni clinico-neuropsicologiche sono state eseguite prima (*baseline*) e 1 anno dopo l'intervento chirurgico (*Follow-up*, FU) e in momenti comparabili nel gruppo APD-BMT (FU a 1-3 anni). Sono state poi analizzate le possibili differenze tra i gruppi nelle caratteristiche clinico-demografiche alla *baseline* e il cambiamento nel tempo della *performance* alle scale somministrate (FU - *baseline*).

Risultati: le caratteristiche clinico-demografiche sono comparabili tra i due gruppi alla *baseline*, tranne per una maggiore scolarità e valori più alti alla STAI-Y 1 nel gruppo APD-DBS. Per quanto riguarda il cambiamento tra *baseline* e FU, l'analisi della LEDD ha evidenziato una riduzione significativa nel gruppo APD-DBS. Inoltre, i risultati alla scala MDS-UPDRS hanno mostrato una diminuzione significativa in tutte le sue sezioni all'interno del gruppo APD-DBS, mentre per quanto riguarda la scala Hoehn & Yahr è stata mantenuta una certa stabilità nei due gruppi. Alle scale funzionali e della qualità di

vita, nonché a quelle comportamentali, non sono stati registrati cambiamenti significativi, tranne per una diminuzione significativa dell'ansia alla STAI-Y 2 negli APD-DBS. Analizzando i cambiamenti delle scale cognitive nel tempo, i pazienti APD-DBS non hanno riportato cambiamenti significativi al punteggio MoCA, né in ciascun dominio cognitivo, ad eccezione delle funzioni esecutive, che hanno mostrato un significativo peggioramento in questo gruppo.

Conclusioni: alla luce dei risultati ottenuti e in linea con la recente letteratura, si può sostenere che la DBS contribuisca ad un miglioramento della sintomatologia motoria e una riduzione della posologia dei farmaci dopaminergici. Inoltre, vengono forniti nuovi dati a supporto della sicurezza del trattamento chirurgico sugli aspetti funzionali e della qualità di vita, nonché su quelli psichiatrici e comportamentali, portando addirittura ad un miglioramento dell'ansia. Infine, dal punto di vista cognitivo, l'intervento non ha avuto effetti invalidanti sulla cognizione globale e sui domini dell'attenzione, memoria, linguaggio e capacità visuo-spaziali, ad eccezione delle funzioni esecutive, il cui calo della *performance* richiederà ulteriori indagini per comprenderne la natura.

CAPITOLO 1 – LA MALATTIA DI PARKINSON

1.1 Introduzione alla malattia di Parkinson

La malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa cronica e progressiva, che interessa principalmente il sistema motorio a causa della degenerazione dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra* (SN). Prende il nome da James Parkinson, che nel 1817 la descrisse per la prima volta nel saggio “*An Essay on the Shaking Palsy*” e rappresenta attualmente la seconda malattia neurodegenerativa più comune dopo l’Alzheimer ed una delle principali cause di disabilità nel mondo. La MP è un disturbo eterogeneo, caratterizzato da un’ampia gamma di manifestazioni cliniche, principalmente di natura motoria, come tremore a riposo, bradicinesia, rigidità e instabilità posturale. Presenta anche una serie di sintomi non motori, fra cui sintomi psichiatrici, comportamentali, autonomici e cognitivi. La sua origine rimane in parte sconosciuta e sembra coinvolgere sia fattori genetici che ambientali (Kouli, Torsney, e Kuan, 2018; Wirdefeldt, Adami, Cole, Trichopoulos, e Mandel, 2011).

1.2 Epidemiologia

La malattia di Parkinson ha in media un’età di esordio intorno ai 60 anni, mentre è più raro (5%) un esordio giovanile prima dei 40 anni (Tysnes e Storstein, 2017). La prevalenza della malattia nella popolazione è circa dello 0.5-1% tra i 65 e i 69 anni, con un incremento della percentuale fino all’1-3 % sopra gli 80 anni di età (Kouli et al., 2018). Si stima che il disturbo colpisca tra le 100 e le 200 persone ogni 100.000 abitanti e che l’incidenza annuale sia di circa 15 nuovi casi ogni 100.000 persone. Questi dati sembrano essere in aumento, superando le aspettative legate ad una popolazione più anziana (Tysnes e Stortstein, 2017).

La patologia sembra colpire in misura maggiore gli uomini (2%) rispetto alle donne (1.3%) (Wirdefeldt et al., 2011). Tra le possibili spiegazioni vi è il ruolo protettivo degli estrogeni nelle donne, mentre una maggiore probabilità negli uomini di essere esposti a tossine e pesticidi nei luoghi di lavoro, un maggiore rischio di trauma cranico giovanile e alla presenza di geni recessivi sul cromosoma X (de Lau e Breteler, 2006). Inoltre, la malattia è presente in tutte le etnie, ma diversi studi hanno evidenziato una maggiore prevalenza nella popolazione europea e minore in quella asiatica, africana e sudamericana. Queste differenze etniche potrebbero offrire importanti indicazioni

eziologiche riguardo all'ambiente in cui si vive e a diversi geni di suscettibilità; tuttavia, molti studi hanno fornito risultati inconsistenti e contraddittori, portando all'ipotesi che le differenze riscontrate non dipendessero dall'etnia in sé, quanto a metodologie di ricerca diverse, differenze nell'accertamento dei casi e nei criteri diagnostici, nonché a fattori socioeconomici e culturali, come l'accesso alle cure ospedaliere e le aspettative di vita. Di conseguenza, c'è una maggiore possibilità che le diagnosi siano più frequenti e comuni nelle aree industrializzate, come l'Europa, rispetto ai paesi in via di sviluppo (de Lau e Breteler, 2006; Wirdefeldt et al., 2011).

Studi epidemiologici hanno messo in evidenza come il rischio di diagnosi di MP aumenti in associazione ad una maggiore esposizione a tossine ambientali come pesticidi, quali l'*1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidro-piridina* (MPTP), ed erbicidi come il paraquat, che portano ad alterazione dei processi mitocondriali causando degenerazione delle cellule dopaminergiche nella *substantia nigra* e stress ossidativo. Di conseguenza, il rischio aumenta per chi vive in aree agricole e rurali e consuma acqua di pozzo (Ascherio e Schwarzschild, 2016; Kouli et al., 2018; Wirdefeldt et al., 2011). Infine, il tasso di mortalità nella popolazione affetta da malattia di Parkinson è pari al 2.5%, circa il doppio rispetto alla popolazione sana. Inoltre, l'aspettativa di vita si riduce in pazienti di sesso maschile, con esordio precoce della malattia, con una più grave sintomatologia e in presenza di demenza (Wirdefeldt et al., 2011).

1.3 Eziologia

Il Parkinson si configura nella maggioranza dei casi come una malattia idiopatica con una eziologia incerta e multifattoriale, in cui interagiscono diversi fattori genetici e ambientali. In questo caso si parla di malattia di Parkinson sporadica, ma è presente anche una forma di Parkinson familiare, che ha una causa ereditaria nel 5-10% dei pazienti, e nel 50% dei pazienti con età inferiore a 50 anni (Klimeschewski, 2022). Le cause monogenetiche del Parkinson coinvolgono più di 20 geni e sono dovute ad una ereditarietà autosomica dominante o autosomica recessiva, ciascuna associata a specifiche mutazioni genetiche (Klimeschewski, 2022; Kouli et al., 2018). Le mutazioni dei geni *SNCA* e *LRKK2* sono legate al Parkinson ereditato in modo autosomico dominante e portano ad alterazioni strutturali della γ -sinucleina e alla formazione dei corpi di Lewy, implicati nella perdita della dopamina (Klimeschewski, 2022; Schulte e

Gasser, 2011). Questi due geni rappresentano anche dei fattori di rischio nella forma sporadica della malattia, nella quale sono implicati altri 6 geni (*GBA*, *MAPT*, *BST1*, *PARK16*, *GAK* e *HLA*). I geni *Parkin*, *PINK1* e *DJI* sono associati alla forma autosomica recessiva nella MP e sembrano influenzare l'omeostasi dei mitocondri nel processo mitofagico (Klimaschewski, 2022; Kouli et al., 2018). Invece, i geni *ATP13A2*, *PLA2G* e *FBXO7* causano una forma recessiva della malattia con manifestazioni cliniche aggiuntive, che rendono il quadro sintomatologico più complesso (Schulte e Gasser, 2011). Le forme dominanti, in particolare *LRRK2*, presentano un fenotipo molto simile al Parkinson sporadico, con una progressione eterogenea della malattia e una comparsa di sintomi non motori. Le forme recessive, invece, hanno generalmente un esordio precoce, una buona risposta alla levodopa e una manifestazione anticipata delle discinesie. Inoltre, ulteriori fattori di rischio genetici riguardano le varianti delle proteine α -sinucleina e tau (Tysnes e Storstein, 2017). Attualmente, sono stati identificati altri geni e *loci* potenzialmente coinvolti nella malattia di Parkinson monogenica, ma ulteriori studi sono necessari prima di giungere a conclusioni definitive (Schulte e Gasser, 2011).

Tra i fattori di rischio ambientali rientrano l'esposizione ai pesticidi, a sostanze chimiche ambientali nocive e probabilmente anche ad alcuni metalli, come il ferro e il manganese. Altri fattori che aumentano il rischio di MP sono il consumo di latticini, che porta all'accumulo dell'inquinante organico *epa*cloro *epossido*, nonché una precedente storia di melanoma e di traumi cranici pregressi. Nello specifico, questi ultimi possono causare la rottura della barriera ematoencefalica, scatenare processi neuroinfiammatori, interferire con la funzione mitocondriale, aumentare il rilascio di glutammato e l'accumulo di γ -sinucleina nel sistema nervoso centrale (SNC), contribuendo all'insorgenza della malattia. Non è ancora stato chiarito, invece, se patologie quali l'obesità, il diabete, l'ipercolesterolemia e l'ipertensione possano rappresentare ulteriori fattori di rischio per la patologia. Una nuova linea di ricerca è rappresentata dallo studio di alcuni solventi e del microbioma intestinale, considerati come potenziali fattori di rischio per l'insorgenza e la progressione della malattia di Parkinson (Ascherio e Schwarzschild, 2016).

Sono presenti anche fattori ambientali che svolgono un ruolo protettivo nei confronti della malattia, come la nicotina nel tabacco, che stimola il rilascio di dopamina nel circuito della ricompensa (Schapira e Jenner, 2011); sebbene, durante la fase

preclinica della malattia, si osserva una risposta ridotta a tale sostanza, spesso accompagnata dall'interruzione del consumo di tabacco. Anche la caffeina, presente principalmente nel caffè e nel tè nero, sembra offrire un effetto protettivo, sebbene diversi studi abbiano evidenziato come tale effetto sia ridotto nelle pazienti in postmenopausa che fanno uso di terapie ormonali (Kouli et al., 2018; Ascherio e Schwarzschild, 2016). Inoltre, è emerso dalla recente letteratura come vi sia un'azione protettiva dell'urato o acido urico, un potente antiossidante che diminuirebbe il rischio di MP. L'alcol, invece, sembra avere un lieve effetto protettivo, probabilmente proprio per la presenza di urato nelle bevande alcoliche (Wirdefeldt et al., 2011; Ascherio e Schwarzschild, 2016). In aggiunta, aiutano a ridurre il rischio di malattia di Parkinson l'attività fisica, una dieta equilibrata, l'esposizione alla vitamina D – spesso carente tra i pazienti e candidabile tra i fattori prodromici – (Ascherio e Schwarzschild, 2016), e l'integrazione di vitamina E, che agisce sul funzionamento dei mitocondri e dei lisosomi diminuendo lo stress ossidativo, pericoloso per l'insorgenza della malattia (Belvisi et al., 2020).

Infine, esistono alcuni agenti farmacologici protettivi che prevengono la MP, tra cui i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolar modo l'ibuprofene, che modula l'attività microgliale riducendo il processo di neurodegenerazione nel Parkinson. Sono stati individuati anche gli agonisti dei β 2-adrenorecettori, che nei modelli animali regolano la trascrizione del gene che codifica per l' α -sinucleina (Belvisi et al., 2020). Inoltre, sono inclusi i calcio-antagonisti diidropiridinici (farmaci utilizzati contro l'ipertensione arteriosa), così come anche le statine, che sembrano esercitare un'azione antinfiammatoria e immunomodulatrice con effetti benefici sul Parkinson (Ascherio e Schwarzschild, 2016).

1.4 Gangli della base: anatomia e circuiti neurali

Le principali strutture cerebrali coinvolte nella malattia di Parkinson sono i gangli della base, aree sottocorticali telencefaliche che esercitano un ruolo fondamentale nei processi motori, come l'inizio, l'inibizione, il controllo e l'organizzazione dei movimenti (Papagno e Bolognini, 2020). Inoltre, i gangli della base sono coinvolti anche in funzioni non motorie, che verranno discusse più avanti nel paragrafo.

Tra queste aree, le più importanti sono: la *substantia nigra* (SN), il corpo striato (composto da putamen e nucleo caudato), il globo pallido esterno (GPe), il globo pallido interno (GPi) e il nucleo subtalamico (*subthalamic nucleus*, STN) (vedi Figura 1; Aum e Tierney, 2018). Nello specifico, la SN è una struttura mesencefalica composta da cellule ricche di un pigmento scuro, la neuromelanina, derivata dalla sintesi della dopamina ed è suddivisa in due sottoregioni: la *substantia nigra pars compacta* (SNpc) e la *substantia nigra pars reticulata* (SNpr), (vedi Figura 2; Tripathi, Appavu e Kethar, 2023).

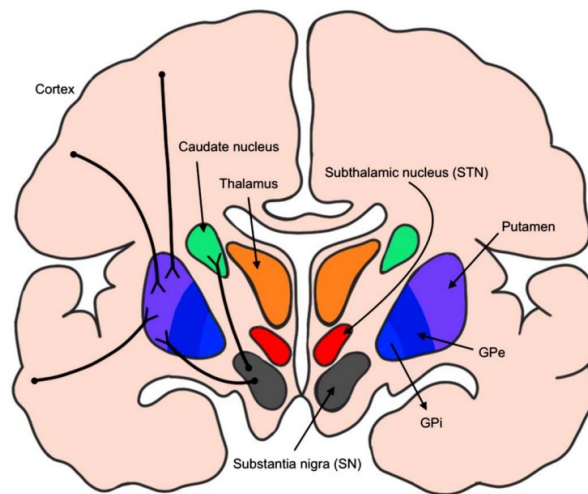


Figura 1. Principali strutture dei gangli della base raffigurate in una sezione coronale del cervello. Fonte: Aum e Tierney (2018).

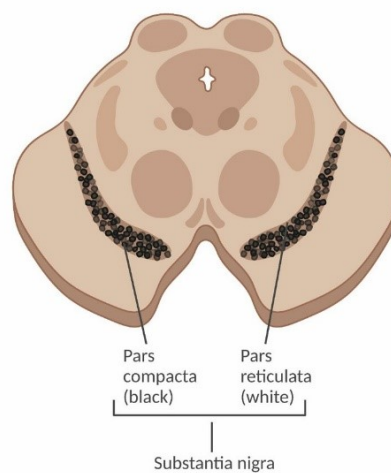


Figura 2. Sezione trasversale del mesencefalo che mostra la *substantia nigra*, le due sottoregioni SNpc e SNpr e le concentrazioni del pigmento neuromelaninico. Fonte: Tripathi et al. (2023).

La modulazione della funzione motoria si basa sull'equilibrio tra le vie inibitorie GABAergiche e le vie eccitatorie glutammatergiche nel circuito gangli della base-talamo-corteccia, equilibrio che risulta compromesso nella malattia di Parkinson. Precisamente, la degenerazione delle cellule dopaminergiche nella SNc causa la deplezione della dopamina nel corpo striato, portando ad una alterazione dell'output al globo pallido tramite la via diretta e indiretta. Attraverso la via indiretta, lo striato aumenta l'inibizione GABAergica del GPe, che riduce a sua volta l'inibizione sull' STN, divenendo iperattivo. L'iperattivazione dell'STN aumenta l'eccitazione glutammatergica esercitata sul Gpi e sulla SNr, iperattivandoli di conseguenza. Tramite la via diretta, invece, si osserva una diminuzione dell'attività inibitoria dello striato sul GPi, che aumenta la sua inibizione nei confronti del talamo, che di contro diminuisce la sua attività verso la corteccia. Si verifica anche un maggiore effetto inibitore sui nuclei del tronco encefalico, tra cui il nucleo peduncolo-pontino (PPN). Dunque, l'alterazione di questo circuito porta ad una iperattivazione sia dell'STN che del GPi, aumentando l'attività inibitoria su talamo e corteccia, con conseguente manifestazione di deficit motori quali l'acinesia, la rigidità e il tremore (vedi Figura 3). Le terapie farmacologiche e i trattamenti avanzati, come la stimolazione cerebrale profonda, mirano a ripristinare tale equilibrio (Hariz e Blomstedt, 2022).

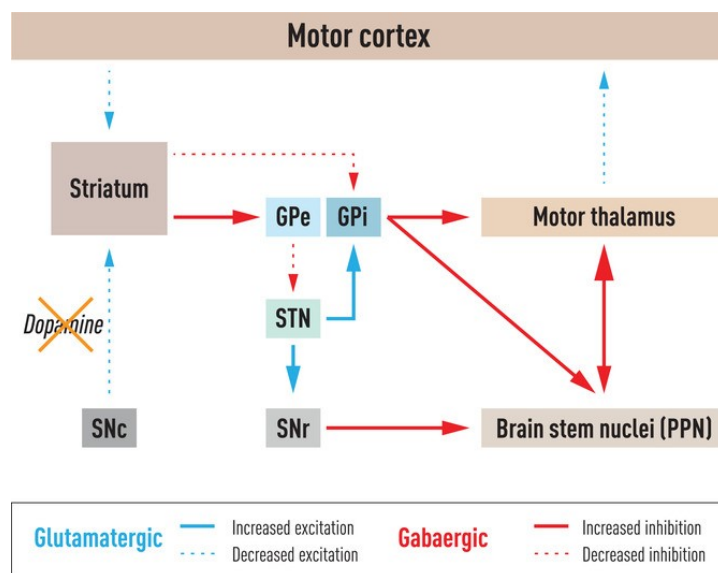


Figura 3. Circuito gangli della base- talamo-corteccia alterato nella malattia di Parkinson. Fonte: Hariz e Blomstedt (2022)

Come anticipato prima, i gangli della base contribuiscono anche a funzioni non motorie, come quelle associative, cognitive e affettivo-motivazionali, principalmente attraverso il circuito fronto-striatale, composto da tre sottosistemi (motorio, limbico e associativo) che collegano le regioni corticali frontali allo striato (vedi Figura 4). Il sottosistema limbico connette la regione ventrale dello striato alla corteccia orbitofrontale (*Orbitofrontal Cortex*, OFC) e alla corteccia cingolata anteriore (*Anterior Cingulate Cortex*, ACC), che svolgono un ruolo cruciale nella regolazione delle emozioni (Papagno e Bolognini, 2020; Orth, Meeh, Gur, Neuner, e Sarkheil, 2022). Inoltre, risultano determinanti anche i neuroni dopaminergici situati nella regione mesencefalica dell'area tegmentale ventrale (*Ventral Tegmental Area*, VTA), che inviano proiezioni alla porzione ventrale dello striato e alla corteccia prefrontale ventromediale (*Ventromedial Prefrontal Cortex*, VmPFC). Queste connessioni danno origine ai circuiti mesocorticali e mesolimbici, coinvolti nei processi di rinforzo e ricompensa e nell'elaborazione delle emozioni, contrapponendosi alla via nigro-striatale, che è responsabile principalmente della funzionalità motoria. Nella malattia di Parkinson l'interruzione di questi circuiti, dovuta alla carenza di dopamina, sembrerebbe spiegare gran parte dei sintomi neuropsichiatrici associati alla patologia (Trojano e Papagno, 2017).

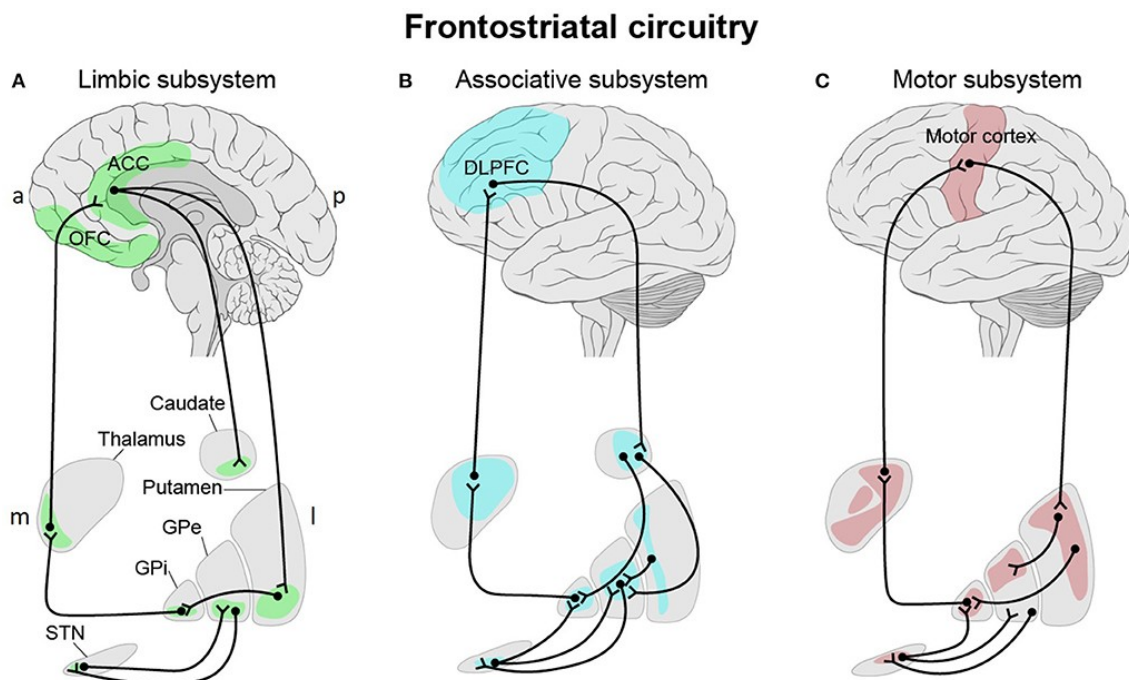


Figura 4. Il circuito fronto-striatale e i suoi sottosistemi limbico, associativo e motorio.

Fonte: Orth et al. (2022).

1.5 Neuropatologia e patogenesi

La patogenesi della malattia di Parkinson interessa principalmente la degenerazione dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra pars compacta* (vedi Figura 2) con conseguente denervazione dei terminali assonici della via nigro-striatale e riduzione della trasmissione dopaminergica allo striato (Dickson, 2017; Kouli et al., 2018). I neuroni maggiormente colpiti dalla neurodegenerazione sono quelli presenti nell'area ventro-laterale della SN, che proiettano al putamen postero-laterale (Dickson, 2017). La sintomatologia motoria parkinsoniana si manifesta solo quando le cellule dopaminergiche degenerano o muoiono per il 60-80% comportando un ridotto pigmento melaninico e una disfunzione del sistema dopaminergico. Questo fenomeno suggerisce l'esistenza di una fase preclinica significativa che può precedere di molti anni l'insorgenza dei sintomi (Kouli et al., 2018; Wirdefeldt et al., 2011). In questa fase diversi sono i fattori che elicitano la neurodegenerazione nella *substantia nigra* e la degenerazione assonale verso lo striato. Tra questi, la depolarizzazione neuronale determina un afflusso incrementale di calcio nella cellula, che può attivare la caspasi e danneggiare i mitocondri. Inoltre, i radicali liberi potenzialmente tossici, prodotti nei mitocondri e dagli enzimi legati alla membrana, causano stress ossidativo e interrompono l'omeostasi della cellula (Klimaschewski, 2022). A questi due fattori si aggiungono anche deficit nel funzionamento dei mitocondri nel complesso I della catena respiratoria mitocondriale (Kouli et al., 2018) e nel processo mitofagico (riducendo l'apporto energetico cellulare). Infine, si osservano deficit genetici nell'autofagia e nel sistema endolisomiale (vedi Figura 5; Klimaschewski, 2022), nonché l'interruzione dell'integrità della membrana nucleare e il rilascio di fattori nucleari proaggreganti (Dickson, 2017). È riconosciuto, dunque, come uno stress metabolico intenso sulle cellule nervose e predisposizioni genetiche avverse scatenino il processo degenerativo, caratterizzante della patologia (Klimaschewski, 2022).

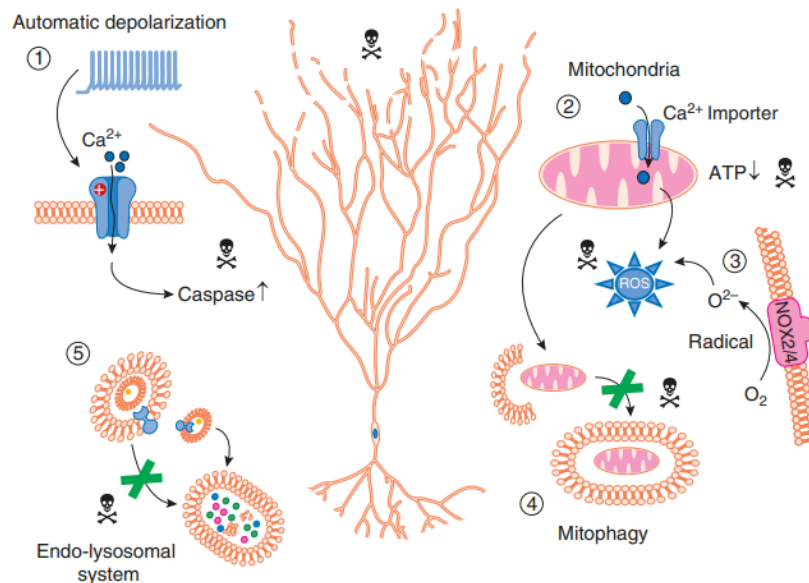


Figura 5. Fattori di rischio per la neurodegenerazione nella *substantia nigra* e nei terminali assonici del tratto nigro-striatale. Fonte: Klimaschewski (2022).

La neurodegenerazione non sembra coinvolgere la SNpc in maniera isolata, ma sembra interessare altre regioni sottocorticali, come il *locus coeruleus*, il nucleo basale di Meynert, il nucleo motore dorsale del nervo vago, il PPN, i nuclei del rafe, l'ipotalamo e il bulbo olfattivo. In aggiunta, oltre al sistema neurotrasmettitoriale dopaminergico, risultano alterati anche il sistema colinergico, adenosinergico, glutammatergico, GABAergico, noradrenergico, serotoninergico e istaminergico (Kouli et al., 2018). La degenerazione in questi sistemi è associata probabilmente ai sintomi non motori presenti nella malattia, oltre che interferire con l'efficacia dei trattamenti farmacologici dopaminergici. Ad esempio, il sistema noradrenergico ha un ruolo nelle risposte allo stress, nella memoria emotiva e nelle funzioni sensoriali e autonome, oltre che motorie. Presenta anche un effetto antinfiammatorio e neuroprotettivo nei confronti della degenerazione dopaminergica e un danno a questo sistema può influenzare l'andamento della malattia (Paredes-Rodriguez, Vegas-Suarez, Morera-Herreras, De Deurwaerdere, e Miguelez, 2020).

La malattia di Parkinson è causata anche da un altro fenomeno importante, ovvero dall'accumulo in aree corticali, sottocorticali e limbiche dei cosiddetti corpi di Lewy (*Lewy Bodies*, LB) e dei neuriti di Lewy, inclusioni intraneurali costituiti da aggregati della proteina α -sinucleina (Dickson, 2017; Papagno e Bolognini, 2020). Quest'ultima, si

trova ubiquitariamente nel cervello e svolge di norma funzioni regolatrici nella cellula nervosa, ma diventa dannosa quando, a causa di mutazioni, assume una conformazione anomala simile all'amiloide, ripiegandosi in maniera errata e portando così alla sua aggregazione. Inoltre, è soggetta anche a modifiche post-traduzionali patologiche come fosforilazione, troncamento e danno ossidativo (Dickson, 2017; Kouli et al., 2018). In questo modo, la MP si può configurare anche come una sinucleinopatia multisistemica, soprattutto nel sottotipo con demenza (*Parkinson's Disease Dementia*, PD-D), analogamente ad altre patologie come la demenza a corpi di Lewy (*Lewy Bodies Dementia*, LBD), (Papagno e Bolognini, 2020). Nello specifico, nella PD-D vi è una interazione tra diverse forme aggregate di proteine, che complicano il quadro insieme a varianti alleliche come l'allele $\epsilon 4$ dell'APOE e ad aptotipi come l'H1 della proteina tau, codificata dal gene MAPT, che porta ad iperfosforilazione anomala e inclusioni intracitoplasmatiche (Kouli et al., 2018; Papagno e Bolognini, 2020).

I corpi di Lewy nella MP sembrano diffondersi rostrocaudalmente in diverse aree cerebrali, che vengono coinvolte in momenti diversi della progressione della malattia, anche molto tempo prima della manifestazione dei sintomi motori. Questo processo viene spiegato da Braak e colleghi (2003) tramite uno studio *post-mortem*, introducendo un modello topografico a sei stadi che illustra il processo patologico della MP sulla base della distribuzione degli LB (vedi Figura 6). Negli stadi 1 e 2 i corpi di Lewy sembrano originare nel nucleo motore dorsale, nella formazione reticolare e nel nucleo olfattivo anteriore. In questi stadi i pazienti non manifestano ancora sintomi motori, ma si osservano disfunzioni autonome (come stitichezza), olfattive e disturbi del sonno. Nel terzo stadio compaiono i primi deficit motori, data la diffusione degli LB nella SNpc, proseguendo per il locus coeruleus e amigdala, fino a raggiungere la mesocorteccia temporale anteromediale nel quarto stadio. Infine, durante gli stadi 5 e 6, vengono coinvolte l'intera neocorteccia e aree di ordine superiore, come la corteccia prefrontale e le aree sensoriali e motorie primarie. Questi ultimi due stadi sembrano essere caratterizzati dalla presenza di disturbi cognitivi, che possono evolvere in demenza, e da severi disturbi dell'andatura (Braak et al., 2003; Kouli et al., 2018). Tuttavia, nel corso degli anni questo modello è stato oggetto di controversie, data la sua non completa applicabilità all'intera popolazione parkinsoniana. Successivamente, è stato ampliato da uno studio di Hawkes, Tredici e Braak (2007) proponendo la "*dual-hit hypothesis*",

secondo cui esiste un patogeno neurotropico che avvia il processo patologico attraverso due vie: in senso anterogrado, nella mucosa nasale tramite il bulbo olfattivo, e in senso retrogrado nella mucosa del tratto gastrointestinale attraverso i plessi enterici e le fibre vagali pregangliari, suggerendo l'esistenza di un'asse intestino-cervello.

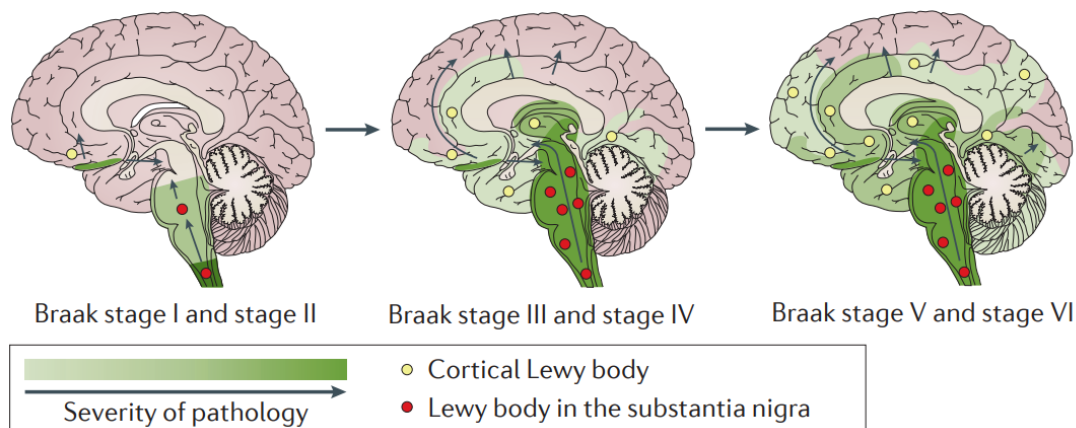


Figura 6. Gli stadi di Braak. Fonte: Adattata da Poewe et al. (2017).

Infine, un ulteriore fenomeno implicato nella patogenesi della MP è la neuroinfiammazione: studi post-mortem hanno riscontrato nei pazienti con Parkinson l'attivazione della microglia, l'infiltrazione dei linfociti T e un incremento delle citochine pro-infiammatorie nella SNpc e nello striato. Inoltre, la presenza sierica di biomarcatori immunitari pro-infiammatori sembra causare una progressione più rapida dei sintomi motori e un maggiore deterioramento cognitivo (Kouli et al., 2018).

1.6 Caratteristiche cliniche e modalità di valutazione

La malattia di Parkinson è un disturbo eterogeneo caratterizzato da un ampio spettro di sintomi motori e non motori, come disturbi cognitivi, comportamentali, autonomici e del sonno, che saranno approfonditi nel corso di questo paragrafo insieme alle tecniche di valutazione più aggiornate. Questi sintomi incidono notevolmente sulla qualità di vita del paziente, rendendo cruciale la loro comprensione per una diagnosi accurata e per la realizzazione di un trattamento individualizzato.

1.6.1 I sintomi motori

La malattia di Parkinson è un disturbo ipocinetico contraddistinto da quattro sintomi motori cardine, ovvero bradicinesia, tremore a riposo, rigidità e instabilità posturale, che nelle fasi iniziali tendono a manifestarsi in maniera asimmetrica, ovvero coinvolgendo un solo lato del corpo (Balestrino e Schapira, 2019).

Con il termine bradicinesia si fa riferimento alla lentezza del movimento oppure al decremento dell'ampiezza (ipocinesia) o della velocità nella prosecuzione dello stesso, fino ad arrivare in una forma più estrema all'acinesia (incapacità di avviare un movimento). Viene valutata generalmente tramite la procedura del *finger tapping* o *toe tapping*, ovvero tramite l'esecuzione di movimenti rapidi, ripetitivi e alternati delle dita delle mani o dei piedi. Si manifesta spesso come il primo sintomo della malattia, in particolare per quei movimenti che richiedono pianificazione, simultaneità o inizio spontaneo del movimento (Jankovic, 2008; Postuma et al., 2015). Inoltre, la bradicinesia può portare anche ad altre manifestazioni cliniche, tra cui la perdita dei movimenti volontari e della gestualità, disfagia, disartria monotonica e ipofonica, ipomimia (inespressività del volto o "*poker face*"), micrografia e la riduzione del movimento di ammiccamento, dei movimenti oculari e dell'oscillazione delle braccia quando si cammina. Analogamente ad altri sintomi motori, la bradicinesia è influenzata dallo stato emotivo del paziente (Postuma et al., 2015; Sveinbjornsdottir, 2016). Il tremore a riposo, invece, è uno tra i sintomi più caratterizzanti e riconoscibili del Parkinson e ha una frequenza che oscilla tra 4 e 6 Hz, la quale scompare solitamente durante il sonno. Questo sintomo è presente per lo più nelle estremità del corpo, come le mani, in cui si manifesta come un tremore cosiddetto di "supinazione-pronazione", noto come "*pill-rolling*" e può diffondersi da una mano all'altra e coinvolgere altre aree come labbra, mento, mascella e gambe, ma difficilmente interessa il collo, la testa o la voce, a differenza del tremore essenziale. Alcuni pazienti lamentano spesso di un tremore "interno" non visibile, mentre altri sviluppano anche un tremore posturale, più invalidante di quello a riposo e spesso presente come primo sintomo della malattia (Jankovic, 2008). La rigidità, o ipertono plastico, è un aumento del tono muscolare che si traduce in una maggiore resistenza, definita a "tubo di piombo", durante il movimento passivo di un segmento corporeo (Postuma et al., 2015). Si presenta solitamente insieme al fenomeno della "ruota dentata" (movimento passivo degli arti che non si presenta fluido, ma procede "a scatti") e può

colpire regioni corporee prossimali (ad esempio, collo, tronco e spalle) oppure distali (ad esempio, polsi e caviglie), portando a lungo termine ad anomalie posturali, come la sindrome di Pisa e la camptocormia, che sono rispettivamente una flessione laterale e in avanti del tronco. La rigidità può manifestarsi tra i primi sintomi attraverso un dolore alla spalla, spesso attribuito erroneamente ad altri tipi di patologie (Jankovic, 2008). Un altro sintomo motorio cardine, che non figura però tra i criteri diagnostici (Postuma et al., 2015), è l'instabilità posturale, che emerge per lo più nelle fasi avanzate della malattia ed è il risultato della perdita dei riflessi posturali e del mantenimento dell'equilibrio (Jankovic, 2008). All'interno della sintomatologia motoria del Parkinson sono importanti anche i disturbi dell'andatura, tra cui il *freezing* (forma di acinesia caratterizzata da un'improvvisa incapacità di cominciare o continuare un movimento, principalmente a carico degli arti inferiori), l'esitazione all'avvio e la festinazione dell'andatura, in cui i passi diventano via via più brevi e rapidi. L'instabilità posturale insieme ai disturbi dell'andatura sono la causa più comune di cadute e fratture nei pazienti con Parkinson in età avanzata, compromettendo la qualità di vita della persona (Jankovic, 2008; Sveinbjornsdottir, 2016). Inoltre, i pazienti trattati con terapia farmacologica dopaminergica durante i periodi *off* (periodi in cui l'effetto del farmaco inizia a svanire prima della successiva dose, riemergendo i sintomi) possono mostrare sintomi motori spiacevoli, quali distonie (contrazioni muscolari involontarie che provocano movimenti e/o posture anomale) e discinesie (movimenti involontari, rapidi e irregolari) (Sveinbjornsdottir, 2016).

La *Movement Disorder Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS) è la principale scala utilizzata nella pratica clinica per valutare sintomi e segni motori e non motori nella MP, consentendo inoltre di monitorare la loro evoluzione nel decorso della malattia. È composta da quattro parti: esperienze non motorie della vita quotidiana (parte I), esperienze motorie della vita quotidiana (parte II), esame motorio (parte III) e complicazioni motorie (parte IV) (Goetz et al., 2008). La terza parte prevede la valutazione clinica delle capacità motorie tramite l'esecuzione di alcuni esercizi motori (ad esempio, il *finger tapping*) e include la scala Hoehn & Yahr (H&Y), che valuta la progressione e la gravità della malattia in 5 stadi (Jankovic, 2008). La quarta parte, invece, valuta la presenza di complicazioni cliniche, quali discinesie e fluttuazioni motorie (Goetz et al., 2008).

1.6.2 I sintomi non motori

Oltre alla compromissione della funzionalità motoria, nella malattia di Parkinson i sintomi non motori (*Non Motor Symptoms*, NMS) sono molto comuni e spesso trascurati sia in ambito clinico che nella ricerca (Chaudhuri, Odin, Antonini, e Martinez-Martin, 2011). Questi includono deficit in varie funzioni del SNC e del sistema nervoso autonomo, quali disturbi sensoriali, autonomici, del sonno, disturbi del comportamento, dell'umore e disturbi cognitivi. La maggior parte dei sintomi si manifesta con il progredire della malattia e sono associati all'età e alla gravità della condizione, come nel caso dei deficit cognitivi che si sviluppano nelle fasi più avanzate della patologia. Tuttavia, alcuni NMS (ad esempio, iposmia, stipsi, depressione e disturbi del sonno) possono presentarsi prima dei sintomi motori e rappresentare chiari segni preclinici della malattia, precedendo di molti anni la diagnosi di Parkinson (Chaudhuri, Healy, e Schapira, 2006; Schapira, Chaudhuri, e Jenner, 2017). In altri casi, alcuni sintomi possono essere addirittura indotti dai farmaci (Sveinbjornsdottir, 2016).

Le disfunzioni autonome comprendono i disturbi cardiaci, come l'ipotensione ortostatica, che colpisce il 30-40 % dei pazienti (maggiormente i PD-D) e può portare a ipoperfusione cerebrale causando vertigini, disturbi visivi e cognitivi. Rientrano anche le disfunzioni sessuali (disfunzione erettile, scarsa o eccessiva libido), problemi gastrointestinali, come stipsi, e disfunzioni urogenitali (come urgenza minzionale diurna e nicturia) (Chaudhuri et al., 2006; Poewe, 2008; Sveinbjornsdottir, 2016).

I disturbi sensoriali presenti nel Parkinson, invece, sono principalmente tre: parestesie (sensazioni di formicolio o bruciore), disfunzioni olfattive, soprattutto anosmia e iposmia (rispettivamente la perdita dell'olfatto e la riduzione nella percezione degli odori), e le sensazioni dolorose, legate spesso alle fluttuazioni motorie, alla distonia mattutina e al dolore muscolo-scheletrico (Chaudhuri et al., 2006; Poewe, 2008). Alcuni pazienti possono anche sperimentare altri NMS, quali la perdita di peso, disturbi visivi (diplopia, vista sfocata e allucinazioni visive), disturbi cutanei (ad esempio, seborrea), iperidrosi e scialorrea (Chaudhuri et al., 2006; Schapira et al., 2017; Sveinbjornsdottir, 2016).

I disturbi del sonno sono tra i sintomi più comuni nella malattia di Parkinson, a causa della neuropatogenesi che interessa regioni cerebrali e sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella modulazione del ciclo sonno-veglia (Sveinbjornsdottir, 2016). I pazienti riportano spesso un sonno superficiale, difficoltà ad addormentarsi, frequenti risvegli notturni, sogni vividi, sonnolenza diurna e attacchi di sonno improvvisi. Tra i principali disturbi del sonno si annoverano: il disturbo del comportamento del sonno *Rapid Eye Movement (REM Behavior Disorder, RBD)*, la sindrome delle gambe senza riposo (*Restless Legs Syndrome, RLS*), apnea notturna ostruttiva, movimenti periodici durante il sonno (*Periodic Limb Movements of Sleep, PLMS*), il tremore e l'acinesia notturna (Poewe, 2008; Sveinbjornsdottir, 2016).

Gli NMS hanno un impatto notevole sulla qualità della vita del paziente, nonostante ciò, sono stati a lungo trascurati, e ad oggi sono pochi gli strumenti valutativi validati. Alcuni questionari che nell'ultimo decennio sono stati sviluppati per valutarne la presenza e la gravità sono il *Non-Motor Symptoms Scale (NMSS)*, la *Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Autonomic Dysfunction (SCOPA-AUT)* e la sezione I dell'*MDS-UPDRS* (Chaudhuri et al., 2011; Martinez-Martin et al., 2015).

1.6.2.1 I disturbi comportamentali

I principali disturbi neuropsichiatrici e comportamentali nella malattia di Parkinson sono: depressione, ansia, apatia, disturbo del controllo degli impulsi (*Impulse Control Disorder, ICD*), psicosi e allucinazioni. Tali sintomi possono manifestarsi sia nelle fasi iniziali che in quelle avanzate della patologia, ma spesso possono precedere l'insorgenza dei sintomi motori e la diagnosi. Possono essere dovuti ad alterazioni strutturali e funzionali, alla terapia farmacologica, alla progressione e gravità della malattia, nonché all'età e al sesso del paziente. Hanno un impatto significativo sulla salute complessiva dei pazienti, in quanto condizionano le dinamiche familiari e sociali fino ad arrivare in alcuni casi a rendere necessario il ricovero in una struttura assistenziale (Trojano e Papagno, 2017).

Per quanto riguarda la depressione, essa è tra gli NMS più frequenti e si presenta circa nel 35% dei pazienti (Schapira et al., 2017). Può manifestarsi in qualsiasi momento della malattia e vi sono vari fattori di rischio, tra cui il genere femminile, l'età avanzata, una storia familiare di depressione, un esordio precoce e asimmetrico a destra, grave

disabilità, fluttuazioni motorie, dosi elevate di farmaci dopaminergici, declino cognitivo e demenza, episodi psicotici, ansia e disturbi del sonno (Han et al., 2018; Trojano e Papagno, 2017). Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato che la depressione può essere causata principalmente da anomalie strutturali, quali una riduzione del volume e dello spessore corticale nelle aree temporali, frontali, ACC e nell'amigdala; oltre che da una perdita della sostanza bianca nelle regioni cortico-limbiche e cerebellari. Altre ipotesi associano la presenza di sintomi depressivi ad alterazioni funzionali nella connettività dei circuiti che collegano le regioni prefrontali, limbiche e sottocorticali, con un impatto sulla regolazione delle emozioni (Trojano e Papagno, 2017). La principale fisiopatologia della depressione nella MP è rappresentata da cambiamenti nella trasmissione dopaminergica, noradrenergica, serotoninergica e anche colinergica (Han et al., 2018). La depressione nella MP è un fenomeno estremamente complesso, che può essere una conseguenza diretta della patologia, una reazione alla condizione di disabilità legata alla convivenza con la malattia o rappresentare una condizione clinica a sé stante. Di conseguenza, la diagnosi ne risulta difficoltosa, in quanto diversi sintomi della depressione si sovrappongono ad altre caratteristiche comuni alla MP, come l'anedonia, la stanchezza, l'apatia, la perdita di peso e i disturbi del sonno. Inoltre, la depressione nel Parkinson presenta una serie di comorbidità, quali ansia, umore irascibile, disturbi cognitivi, calo della libido, cattivo umore e sintomi fisici. A differenza dei pazienti con depressione senza MP, risultano meno frequenti il senso di colpa, di inadeguatezza o impotenza, i pensieri autolesivi e l'ideazione suicidaria. Per questi motivi, è raccomandato l'uso di strumenti diagnostici validati per la MP, come i questionari autosomministrabili *Beck Depression Inventory* (BDI) e il *Geriatric Depression Scale* (GDS) (Trojano e Papagno, 2017).

L'ansia nella malattia di Parkinson è stimata intorno al 30% con una prevalenza maggiore del disturbo d'ansia generalizzato, disturbo di panico e fobia sociale ed è spesso associata a depressione. Si presenta maggiormente nel genere femminile, nei pazienti in giovane età e nelle fasi avanzate della malattia. I livelli di ansia sembrano aumentare in presenza di *freezing*, fluttuazioni motorie, durante i fenomeni *on-off* o di *wearing-off* (deterioramento di fine dose) dovuti alla terapia (Trojano e Papagno, 2017; Schapira et al., 2017). I fattori scatenanti possono essere di natura psicosociale per la paura e l'imbarazzo nel mostrare in pubblico i sintomi motori, oppure di natura psicobiologica legati ad alterazioni cerebrali, come un volume ridotto nell'amigdala. Può essere dovuta

anche a cambiamenti biochimici nei sistemi neurotransmittitoriali dopaminergici, noradrenergici e serotoninergici nei circuiti nigro-striatali e fronto-striatali (Trojano e Papagno, 2017; Han et al., 2018). L'ansia può essere indagata con il *Parkinson Anxiety Scale* (PAS), un questionario self-report o somministrabile tramite intervista, che è validato in Italia per misurare l'ansia episodica, cronica e di evitamento nella MP (Papagno e Bolognini, 2020).

L'apatia è uno stato di ridotta motivazione, perdita di interesse e appiattimento emotivo, presente spesso nella fase prodromica e negli stadi avanzati della malattia in almeno la metà dei pazienti (Papagno e Bolognini, 2020). È spesso accompagnata dalla depressione, ma anche da difficoltà esecutive (principalmente nella pianificazione, fluenza verbale e memoria di lavoro) (Poletti, De Rosa, e Bonuccelli, 2012) ed è un fattore prognostico di successiva demenza. Studi di neuroimmagine hanno evidenziato come sia legata ad anomalie nei circuiti fronto-striatali, con una riduzione nei livelli di dopamina e ad atrofia nei lobi frontali, parietali, insula e *nucleus accumbens* sinistro (Gallagher e Schrag, 2012; Trojano e Papagno, 2017); oltre che ad una ridotta densità della materia grigia nel giro del cingolo e nel giro frontale inferiore (Han et al., 2018). Per valutare l'apatia nella MP sono due le scale validate in italiano, ovvero l'*Apathy Evaluation Scale* (AES) e la *Dimensional Apathy Scale* (DAS) (Papagno e Bolognini, 2020).

Il disturbo del controllo degli impulsi (ICD) ha una prevalenza nella popolazione parkinsoniana tra il 36% e il 60% (Han et al., 2018). Si caratterizza per la messa in atto di comportamenti ripetitivi e compulsivi, tra cui il gioco d'azzardo, lo shopping compulsivo, l'ipersessualità, l'alimentazione incontrollata, assunzione sregolata di dosi eccessive di farmaco dopaminergico, *punding*, accumulo compulsivo ed elevato utilizzo di Internet (Trojano e Papagno, 2017). L'ICD si può manifestare all'esordio della malattia, ma più frequentemente a seguito della terapia con farmaci dopaminergici, risultando così un effetto collaterale innescato dalla stimolazione eccessiva dei circuiti mesolimbici e dello striato ventrale, che attivano i processi di rinforzo e ricompensa (*cfr.* Capitolo 1.4). Inoltre, vi sono altri fattori di rischio, quali il genere maschile, un esordio precoce di malattia, storia di abuso di sostanze, di depressione o ansia (Han et al., 2018; Trojano e Papagno, 2017). Inoltre, studi PET hanno messo in evidenza come in pazienti dipendenti dal gioco d'azzardo vi sia un'attività inferiore della OFC e del cingolo. Per la valutazione di questi aspetti le scale più utilizzate nel Parkinson sono il self-report *Questionnaire for*

Impulsive Compulsive Disorders-Rating Scale (QUIP-RS) e l'Ardouin Scale (Han et al., 2018).

Le allucinazioni e le psicosi sono sintomi psichiatrici comuni nella MP, presenti in circa un terzo dei pazienti. Sembrano essere principalmente una conseguenza della terapia farmacologica con agonisti dopaminergici, ma appaiono anche correlate alla gravità della malattia, all'età avanzata, a disturbi del sonno, al decadimento cognitivo, all'assunzione concomitante di farmaci anticolinergici, alla depressione, e ad un peggioramento dell'acuità visiva. La loro durata varia da secondi a minuti, possono ricorrere più volte nella stessa giornata e si manifestano per lo più come allucinazioni visive, mentre meno comuni sono quelle uditive, tattili e olfattive. Le psicosi possono peggiorare con l'aggravarsi della malattia aumentando il rischio di demenza e declino cognitivo, con una prevalenza di circa il 70% nei pazienti PD-D. Il meccanismo patofisiologico alla base sembra essere legato alla diminuzione della concentrazione di dopamina nella retina e all'assottigliamento dello strato di cellule gangliari nella retina dell'occhio dominante. Inoltre, in questi pazienti, si osserva un accumulo di LB principalmente nell'amigdala e nel giro paraippocampale, insieme alla presenza di placche di amiloide e proteina tau nelle aree frontali, parietali e ippocampali, e ad atrofia nel PPN e nel talamo (Han et al., 2018; Papagno e Bolognini, 2020; Trojano e Papagno, 2017). Un rimedio alle psicosi sembra essere prevalentemente la riduzione della posologia dei farmaci, mentre nei casi più gravi si valuta di combinare anche degli antipsicotici (Han et al., 2018).

1.6.2.2 I disturbi cognitivi

I disturbi cognitivi sono tra le manifestazioni cliniche più diffuse nella malattia di Parkinson e possono essere presenti già nelle fasi più precoci della malattia, per poi aumentare nel suo decorso, minando la qualità della vita e portando all'istituzionalizzazione. Circa il 40% della popolazione parkinsoniana presenta compromissioni cognitive che interessano più domini, tra cui attenzione, memoria di lavoro, funzioni esecutive, linguaggio, abilità visuo-spaziali e memoria episodica (Papagno e Bolognini, 2020). I deficit cognitivi possono variare da una forma più lieve di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) a forme più gravi come la demenza (PD-D) negli stadi più tardivi; tuttavia, possono presentarsi anche quadri sintomatologici più specifici nei domini citati (Vallar e Papagno, 2022).

La manifestazione dei disturbi cognitivi è eterogenea, variando per domini colpiti, tempi di insorgenza e rapidità di progressione (Watson e Leverenz, 2010). Inoltre, questi deficit sono generalmente associati alla disfunzione dopaminergica delle vie fronto-striatali (*cf.* Capitolo 1.6), ma la loro eterogeneità suggerisce il coinvolgimento di altri sistemi neurotrasmettitoriali, come quello colinergico, in particolare nel PD-D (Papagno e Trojano, 2017). In tale contesto, è opportuno menzionare la “*dopamine overdose hypothesis*”, secondo cui la terapia dopaminergica può produrre effetti contrastanti. Da un lato, ristabilisce efficacemente le concentrazioni di dopamina nelle regioni maggiormente colpite dal deficit dopaminergico, come il *putamen*, favorendo un miglioramento dei sintomi motori e cognitivi legati ai circuiti fronto-striatali dorsali. Dall'altra parte, porta ad un'*overdose* dopaminergica nelle regioni meno colpite dalla deplezione della dopamina, come *nucleus accumbens*, striato ventrale e i circuiti fronto-striatali connessi alla OFC, generando come effetto collaterale una serie di deficit esecutivi, come comportamento compulsivo, aumento dell'impulsività, scelte svantaggiose nel gioco d'azzardo e deficit di apprendimento (Kehagia, Barker, e Robbins, 2010).

Le funzioni esecutive (FE) sono una costellazione di processi cognitivi (regolazione emotiva e comportamentale, automonitoraggio, inibizione della risposta, *decision-making*, memoria di lavoro, attenzione focalizzata, pianificazione, flessibilità, *shifting* e *problem solving*) e un loro danno porta ad una eterogenea gamma di

manifestazioni cognitive, che fanno parte della cosiddetta “sindrome disesecutiva” (Vallar e Papagno, 2022). Nella malattia di Parkinson il deficit delle FE è il più comune, colpendo circa il 10% dei pazienti con una compromissione cognitiva. I deficit presenti riguardano la pianificazione, flessibilità cognitiva, *set-shifting*, attenzione divisa, inibizione, *problem solving*, *decision making*, astrazione e memoria di lavoro. Il declino di queste capacità influenza il comportamento adattivo con un forte impatto sul quotidiano. Inoltre, le FE peggiorano solitamente con l’avanzare della malattia, predicendo un possibile stato di demenza (Papagno e Trojano, 2017).

Per quanto riguarda il linguaggio, le difficoltà presenti in questo dominio si manifestano più avanti nel decorso della malattia e in particolare con scarsa intellegibilità nel parlato, ridotta fluenza verbale (fonemica e semantica), alterazioni prosodiche, parafasie fonetiche, difficoltà nella comprensione, nonché difficoltà nel recupero semantico, sintattico e lessicale, specialmente nella denominazione di oggetti e specialmente di azioni (Papagno e Trojano, 2017; Watson e Leverenz, 2010). Inoltre, si è osservato anche un deficit nella comprensione e utilizzo del linguaggio figurato, soprattutto per frasi idiomatiche e ironiche, riflettendo un disturbo esecutivo alla base (Papagno e Trojano, 2017).

La cognizione visuo-spaziale risulta anch’essa compromessa e sembra essere associata ad una disfunzione corticale posteriore, configurandosi come un forte predittore di declino cognitivo e demenza (Papagno e Trojano, 2017). Nello specifico, si riscontrano deficit in quei compiti che richiedono il riconoscimento di pattern (come riconoscimento facciale), discriminazione di forme, analisi spaziale e capacità costruttive, come in compiti di disegno e copia di figure. Quest’ultimo compito sembra essere caratterizzato nei pazienti con MP dal cosiddetto *closing-in* (copia eccessivamente ravvicinata o sovrapposta all’originale), che appare strettamente correlato ad una elevata richiesta di risorse frontali esecutive (Papagno e Trojano, 2017).

Una funzione cruciale, spesso sottovalutata in fase valutativa, è la cognizione sociale, che risulta compromessa nella MP, in particolar modo nel riconoscimento delle emozioni, veicolate dal volto o dalla voce (prosodia), e soprattutto di valenza negativa, come paura e disgusto. Il mancato riconoscimento degli stati emotivi sembra presentarsi spesso all’inizio della malattia e a volte prima dei deficit cognitivi, con un progressivo

peggioramento man mano che la malattia avanza; inoltre, non risulta essere secondaria ad eventuale sintomatologia depressiva o a deficit visuo-spaziali (Trojano e Papagno, 2017; Papagno e Bolognini, 2020).

Come accennato in precedenza, i disturbi cognitivi si manifestano secondo diversi livelli di gravità: possono presentarsi in forma lieve, come nel caso dell'MCI, oppure evolvere in forme più severe, fino allo sviluppo di una demenza. L'MCI viene definita come una forma intermedia tra l'invecchiamento fisiologico e la demenza, caratterizzata da leggeri deficit cognitivi che non interferiscono con l'autonomia nelle attività quotidiane. Per arrivare ad una diagnosi di MCI bisogna valutare cinque domini cognitivi: attenzione, memoria di lavoro, funzioni esecutive, linguaggio e memoria a lungo termine, attraverso una valutazione neuropsicologica di primo o di secondo livello. Più nel dettaglio, una valutazione che include un test per ogni dominio viene definita di primo livello, mentre una valutazione approfondita che adotta almeno due test per ciascun dominio è considerata di secondo livello (Papagno e Trojano, 2017; Papagno e Bolognini, 2020). Si affianca spesso anche una valutazione cognitiva generale, in cui le scale globali più frequentemente utilizzate sono il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), le *Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition* (SCOPA-Cog) e la *Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale* (PD-CRS) (Papagno e Bolognini, 2020). Secondo i criteri diagnostici suggeriti dal *Movement Disorders Society Task Force*, l'MCI si classifica in due sottotipi: "MCI a singolo dominio", in cui il paziente presenta dei deficit in due test di uno stesso dominio cognitivo e non in altri, e "MCI multidominio", che interessa due o più domini cognitivi ed è la forma più comune e predittrice di una successiva demenza (Litvan et al., 2012). I fattori di rischio per un'evoluzione più rapida verso il PD-D sono: l'età avanzata, la gravità dei sintomi motori, il fenotipo motorio acinetico-rigido, l'instabilità posturale, MCI amnestico o multidominio, l'atrofia del caudato e del talamo, oltre a fattori genetici (Papagno e Bolognini, 2020). In aggiunta, deficit attentivi e delle funzioni esecutive, associati ad anomalie fronto-striatali, tendono a caratterizzare un profilo cognitivo piuttosto stabile, mentre deficit nella memoria episodica e visuo-spaziali, legati a disfunzioni temporo-parietali, sembrano essere più frequentemente collegati allo sviluppo di demenza (Papagno e Trojano, 2017).

Quando si parla di demenza nel Parkinson ci si riferisce a un paziente, la cui compromissione cognitiva è così grave da non essere più autonomo nelle attività

quotidiane. Anche in questo caso, si può adottare una valutazione di primo e di secondo livello, in cui è opportuno indagare quattro domini: l'efficienza cognitiva globale (tramite le scale citate prima), le caratteristiche della compromissione fronto-striatale, le funzioni a carico delle strutture corticali posteriori (presenza o meno di deficit visuo-spaziali e visuo-percettivi) e le manifestazioni neuropsichiatriche (in particolare apatia e allucinazioni visive). Nel PD-D le funzioni cognitive deficitarie sono causate da una compromissione dei circuiti fronto-striatali e includono: deficit di memoria di lavoro, attenzione, capacità di *shifting*, di astrazione, deficit nella memoria di riconoscimento e di rievocazione libera, bradifrenia (lentezza di pensiero) e fluenza verbale (Emre et al., 2007; Han et al., 2018; Papagno e Bolognini, 2020).

1.7 Diagnosi

La diagnosi di malattia di Parkinson attualmente è prevalentemente clinica e si basa sull'anamnesi e sull'esame neurologico obiettivo. Tuttavia, una diagnosi certa può essere effettuata solo *post-mortem* in presenza di specifici segni neuropatologici nel cervello caratteristici della patologia. L'*International Parkinson and Movement Disorders Society* ha stilato una serie di criteri diagnostici per la MP, destinati principalmente alla ricerca clinica, ma utili anche ai medici come linee guida per la diagnosi (Bloem, Okun, e Klein, 2021; Postuma et al., 2015). Tali criteri prevedono due livelli di certezza diagnostica: MP clinicamente accertato e MP clinicamente probabile. L'*iter* diagnostico si articola in due fasi: la prima, cruciale per la diagnosi, si caratterizza per l'identificazione di parkinsonismo sulla base della presenza di bradicinesia, in combinazione con almeno un altro sintomo motorio cardine tra rigidità e tremore a riposo (*core feature*). Nella seconda fase, invece, vengono valutati ulteriori criteri di supporto, di esclusione e *red flag*, al fine di distinguere la malattia di Parkinson da altre cause di parkinsonismo (Bloem et al., 2021; Poewe et al., 2017). Il processo diagnostico è illustrato e approfondito nella Tabella 1.

Tabella 1. Criteri diagnostici principali della MP secondo l'*International Parkinson and Movement Disorders Society*. Fonte: Adattata da Poewe et al. (2017).

CRITERI DIAGNOSTICI PER LA MALATTIA DI PARKINSON
Fase 1: diagnosi di parkinsonismo (<i>core feature</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di bradicinesia • Bradicinesia in combinazione con almeno un sintomo tra: rigidità e/o tremore a riposo
Fase 2: verifica della malattia di Parkinson come causa del parkinsonismo con due livelli di certezza diagnostica
<p>La diagnosi di MP clinicamente accertato richiede tutti e tre i parametri seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assenza di criteri di esclusione assoluti: includono prove cliniche o di <i>neuroimaging</i> per la formulazione di diagnosi alternative di parkinsonismo, come parkinsonismo atipico, indotto da farmaci o tremore essenziale. • Due o più criteri di supporto: risposta significativa alla levodopa, presenza di tremore a riposo, discinesie indotte dalla levodopa, perdita dell'olfatto e denervazione simpatica cardiaca alla scintigrafia con <i>metaiodobenzilguanidina</i> (MIBG). • Nessuna <i>red flag</i>: si fa riferimento a caratteristiche insolite ma non del tutto incompatibili con la malattia di Parkinson, come la rapida progressione del disturbo dell'andatura con utilizzo della sedia a rotelle o lo sviluppo di grave insufficienza autonoma entro i primi 5 anni dall'esordio.
La diagnosi di MP clinicamente probabile richiede:
<ul style="list-style-type: none"> • Assenza di criteri di esclusione assoluti • Presenza di <i>red flag</i> controbilanciate da criteri di supporto

Le tecniche di *neuroimaging* possono supportare la diagnosi clinica, ma non risultano di per sé necessarie. Si rivelano particolarmente efficaci nel contesto di una diagnosi differenziale per escludere cause ischemiche, infiammatorie, infettive, neoplastiche e altre forme di parkinsonismo. Le tecniche più comunemente utilizzate includono: la PET con il tracciante dopaminergico 18F-DOPA per la rilevazione dei recettori dopaminergici (e di conseguenza dei livelli di dopamina) presenti nel putamen e nel nucleo caudato (vedi Figura 7); la scintigrafia con MIBG per valutare la denervazione simpatica miocardica; tecniche avanzate di risonanza magnetica dell'encefalo per analizzare cambiamenti strutturali nei gangli della base; infine, la tomografia computerizzata a emissione di singoli fotoni (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) con 123I-ioflupane, comunemente nota come DAT-SCAN (Balestrino e Schapira, 2019; Poewe et al., 2017).

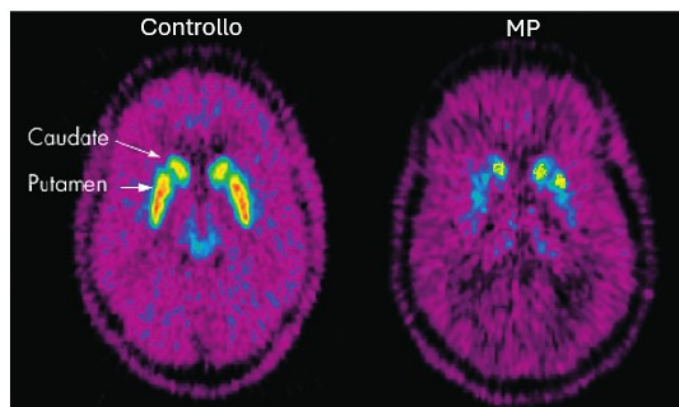


Figura 7. PET con 18 F-DOPA in un controllo sano a sinistra e in un paziente con MP a destra. Il paziente mostra una perdita dopaminergica maggiore nel putamen e più lieve nel caudato. Fonte: Adattata da Tai e Piccini (2004).

1.8 Trattamento: farmaci e terapie non farmacologiche

Esistono molteplici terapie farmacologiche e non, che mirano ad alleviare la sintomatologia motoria e non motoria per migliorare della qualità di vita del paziente. Attualmente, il trattamento per la malattia di Parkinson è di tipo sintomatico, in quanto non sono disponibili trattamenti in grado di modificare il decorso della malattia arrestando la neurodegenerazione o sostituendo le cellule nervose già degenerate (Balestrino e Schapira, 2019; Klimaschewski, 2022).

Ad oggi la terapia farmacologica *goldstandard* è la levodopa o L-DOPA, amminoacido precursore della dopamina (DA), che, a differenza di quest'ultima, è in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica (BEE) nel SNC, dove viene successivamente convertita in DA. Questo farmaco offre un miglioramento significativo dei sintomi, risultando particolarmente efficace nel controllo dei sintomi motori cardine, come la bradicinesia e la rigidità, ma meno per i disturbi del linguaggio (ad esempio, disartria), dell'andatura e posturali (Rao, Hofmann, e Shakil, 2006). La levodopa in alcuni casi può causare degli effetti collaterali periferici e per evitarli viene somministrata in combinazione con un inibitore della DOPA decarbossilasi (come carbidopa o benserazide) (Balestrino e Schapira, 2019; Rao et al., 2006). La sua efficacia tende a diminuire con l'aggravarsi dei sintomi e con il passare degli anni, portando all'insorgere di effetti collaterali, che aumentano la disabilità della malattia nelle fasi avanzate. Tra questi vi sono: sonnolenza, irrequietezza, disturbi d'ansia, demenza, incontinenza

urinaria, confusione, allucinazioni e ICD (ad esempio, ipersessualità, shopping compulsivo, gioco d'azzardo e *punding*), ma soprattutto può portare a complicanze motorie come cadute, *freezing*, disartria, disfagia, fluttuazioni motorie, discinesie, distonie e *wearing-off* (Balestrino e Schapira, 2019; Klimaschewski, 2022). Le motivazioni alla base non sono ancora chiare, ma sembrano essere implicati meccanismi sia presinaptici che postsinaptici, che portano ad una stimolazione pulsatile (discontinua) e non fisiologica dei recettori dopaminergici striatali, generando risposte neurali disadattive. Una possibile spiegazione di questo fenomeno risiede nella breve emivita della L-DOPA, nella variabilità del suo assorbimento a livello gastrointestinale e nel trasporto irregolare attraverso la BEE. Per ovviare a tale problema sono state create nuove formulazioni a rilascio prolungato e somministrazione continua (per via intestinale, per via sottocutanea o tramite infusione duodenale) (Balestrino e Schapira, 2019; Poewe et al., 2017). Un'altra alternativa comune, nel caso si presentino effetti collaterali disabilitanti, è ridurre la dose di L-DOPA o combinarla con inibitori (reversibili o irreversibili) di enzimi che degradano la dopamina, come gli inibitori della Catecol-O-metil-transferasi (COMT; ad esempio, tolcapone, entacapone e opicapone) e della Monoaminoossidasi B (MAO-B; ad esempio, rasagilina, selegilina e safinamide). Questi inibitori possono essere utilizzati anche come monoterapia in caso di esordio precoce o nelle fasi iniziali della malattia e hanno come obiettivo quello di ridurre il metabolismo della dopamina, prolungandone l'emivita e aumentando le concentrazioni sinaptiche nel SNC (Balestrino e Schapira, 2019; Klimaschewski, 2022).

Un altro gruppo di farmaci sono gli agonisti della dopamina, che stimolano direttamente i recettori postsinaptici dopaminergici D1, D2 e D3 nello striato. Possono essere utilizzati come monoterapia nelle fasi iniziali o in combinazione con la L-DOPA; tra i più utilizzati troviamo il pramipexolo (Mirapex), il ropinirolo (Requip) e l'apomorfina (Apokyn). Rispetto alla levodopa sono meno efficaci nel controllo dei sintomi motori, ma presentano diversi vantaggi, come una emivita più lunga e una stimolazione meno pulsatile dei recettori dopaminergici, riducendo così le complicanze motorie, tra cui discinesie e fluttuazioni motorie. Gli effetti collaterali sono simili alla levodopa, ma includono anche edema alle gambe, eccessiva sonnolenza diurna e ICD. Questi ultimi, potrebbero essere causati da una attivazione eccessiva dei recettori D3, che porta ad una iperstimolazione dei sistemi di ricompensa nel cervello (Balestrino e

Schapira, 2019; Poewe et al., 2017; Rao et al., 2006). L'apomorfina, citata precedentemente, a differenza degli altri agonisti della dopamina, ha un'azione combinata sui recettori D1 e D2, che ne potenzia l'efficacia. Le infusioni sottocutanee continue hanno una azione paragonabile alla levodopa, ma in più riescono ad attenuare le fluttuazioni motorie, le discinesie e i periodi improvvisi e resistenti di *wearing-off* generati dalla levodopa; tuttavia, riscontra gravi effetti avversi (Poewe et al., 2017; Rao et al., 2006).

Oltre ai farmaci che modulano il sistema dopaminergico, esistono alcuni composti che mirano ad altri sistemi neurotrasmettitoriali (ad esempio, colinergico e glutammatergico), al fine di trattare le complicanze conseguenti alla levodopa, come fluttuazioni motorie e discinesie, e sintomi motori resistenti "non dopaminergici", tra cui tremore, *freezing*, instabilità posturale, cadute, disfagia e disturbi del linguaggio (Poewe et al., 2017). Tra i farmaci alternativi, gli agenti anticolinergici si distinguono per la loro azione miorilassante sul tremore a riposo resistente alla levodopa; tuttavia, il loro utilizzo è limitato a causa dei disturbi gastrointestinali, neuropsichiatrici e cognitivi che possono insorgere come effetti collaterali, in particolare nei pazienti più anziani. Al contrario, per migliorare il funzionamento cognitivo e comportamentale nella MP, si utilizzano gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (Balestrino e Schapira, 2019). Un altro farmaco non dopaminergico è l'amantadina, un antagonista del recettore del glutammato *N-metil-D-aspartato* (NMDA), noto per la sua notevole efficacia nel trattare discinesie, rigidità e tremore indotti da L-DOPA (Balestrino e Schapira, 2019; Poewe et al., 2017). Inoltre, sono in fase di sperimentazione delle terapie la cui efficacia potrebbe avere un grande impatto clinico, ovvero la terapia genica e il trapianto cellulare, entrambe volte al ripristino neurochimico della MP (Rao et al., 2006).

Accanto al trattamento farmacologico, esistono vari interventi non farmacologici che aiutano il paziente nella gestione dei deficit motori residui, dei disturbi del linguaggio o della deglutizione e dei sintomi non motori cognitivi, comportamentali e autonomici (Poewe et al., 2017). Le principali alternative ai farmaci sono gli interventi neurochirurgici, come la stimolazione cerebrale profonda (discussa approfonditamente nel prossimo capitolo) o la pallidotomia unilaterale (meno comune per i gravi effetti collaterali). Inoltre, è importante che il paziente prenda parte a programmi di terapia riabilitativa, occupazionale, fisioterapia, logopedica e psicologica, e che migliori il

proprio benessere generale attraverso l'attività fisica e una dieta equilibrata (Rao et al., 2006).

CAPITOLO 2 – LA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA

2.1 Introduzione alla stimolazione cerebrale profonda nella malattia di Parkinson

Sin dalla sua introduzione negli anni '90 (Limousin et al., 1995), la stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation*, DBS) è un trattamento neurochirurgico efficace per i pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata e con complicanze motorie, la cui condizione non può essere migliorata mediante aggiustamento della terapia farmacologica (Antonini, Landi, Mariani, DeNotaris, e Pezzoli, 2004). La DBS si presenta come una tecnica di neuromodulazione cerebrale invasiva, che prevede la stimolazione elettrica dei gangli della base tramite l'utilizzo di elettrodi impiantati chirurgicamente e di un generatore di impulsi (Malvea, Babaei, Boulay, Sachs, e Park, 2022). Questa tecnica è particolarmente nota per i risultati positivi nel miglioramento dei sintomi motori; tuttavia, i suoi effetti sulle funzioni cognitive e comportamentali sono ancora oggetto di discussione (Rački et al., 2022).

2.2 Principi di funzionamento e meccanismi d'azione

Il meccanismo di azione alla base dell'efficacia terapeutica della DBS continua ad essere oggetto di dibattito, anche se sono state avanzate numerose teorie derivate da osservazioni sperimentali e modellizzazioni del sistema.

Da un punto di vista biofisico, la stimolazione elettrica indotta dalla DBS determina una depolarizzazione neuronale sia in senso ortodromico (verso la sinapsi) che antidromico (verso il soma) e la generazione di potenziali d'azione tramite apertura dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (vedi Figura 8). Gli esperimenti volti a identificare i bersagli primari della DBS hanno concluso che presumibilmente la stimolazione agisce sugli assoni e sui dendriti piuttosto che sul soma della cellula, in quanto quest'ultimo presenta una soglia di attivazione più elevata (Aum e Tierney, 2018).

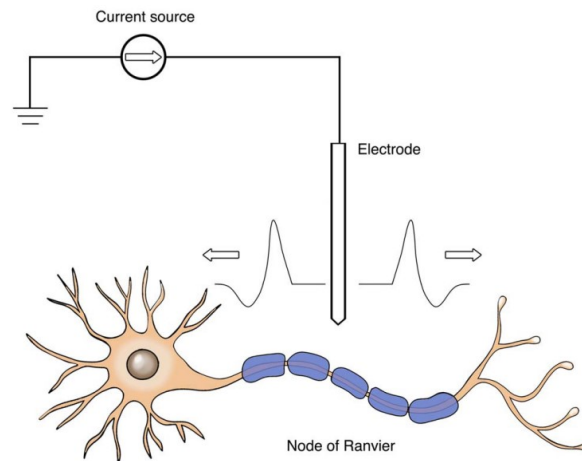


Figura 8. Depolarizzazione ortodromica e antidromica dell'assone adiacente all'elettrodo della DBS. Fonte: Aum e Tierney (2018).

Le prime ipotesi sostenevano che la DBS ad alta frequenza (*High Frequency Stimulation*, HFS) avesse un effetto inibitore, simulando l'effetto di una lesione, in contrasto con altri studi, che sottolineavano un aumento dell'output nelle regioni *target* (Aum e Tierney, 2018). Ad oggi, l'ipotesi più accreditata è che tale tecnica induca un aumento della produzione dei potenziali d'azione nel nucleo *target* stimolato e attivi le vie delle fibre afferenti circostanti comportando una interazione complessa tra effetti eccitatori e inibitori, sia localmente che a distanza dal *target* stimolato, andando così a modulare l'intero circuito dei gangli della base (Temel, Leentjens, De Bie, Chabardes, e Fasano, 2020). Il nuovo stato di equilibrio indotto dalla stimolazione crea così un miglioramento dell'elaborazione delle informazioni senso-motorie e la riduzione dei sintomi della malattia (Miocinovic, Somayajula, Chitnis, Jerrold, e Vitek, 2013).

In aggiunta alla modulazione dell'attività neurale indotta dalla DBS, è stato osservato in modelli animali che l'HFS del nucleo subtalamico agisca aumentando l'espressione del recettore DRD1, contribuendo a migliorare i deficit motori, e diminuendo l'espressione dei recettori DRD2 e DRD3, che potrebbero spiegare gli effetti collaterali psichiatrici nei pazienti, come l'apatia post-operatoria (Carcenac et al., 2015). Inoltre, altri studi hanno evidenziato come la DBS nell'STN (STN-DBS) aumenti i livelli di glutammato extracellulare nel *globus pallidus* (GP) e i livelli dell'acido gamma-amminobutirrico (*Gamma-aminobutyric acid*, GABA) nella *substantia nigra pars reticulata*, determinando un aumento dell'attività neuronale in queste regioni (Windels et

al., 2003). Per di più, dallo studio PET di Hershey e collaboratori (2003), emerge come il flusso sanguigno sia ridotto nella corteccia e aumentato nel STN, GP e talamo. È stato, infine, dimostrato che questa tecnica aumenti l'espressione di numerosi fattori neurotrofici, tra cui il *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) e il *glial cell derived neurotrophic factor* (GDNF), promotori della sopravvivenza dei neuroni dopaminergici del mesencefalo (Aum e Tierney, 2018).

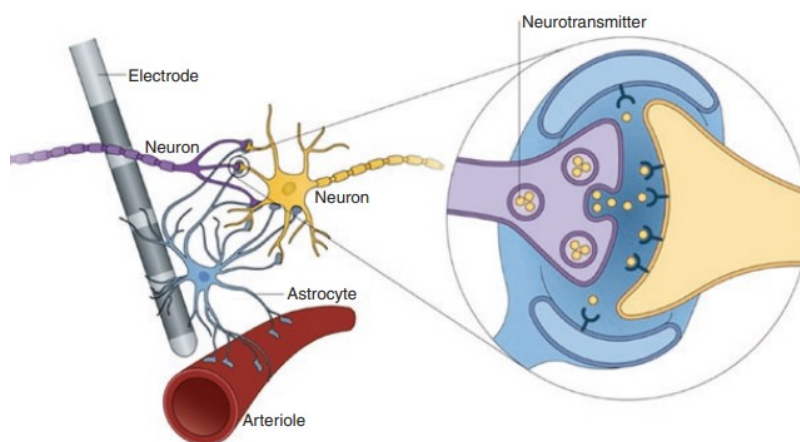


Figura 9. Neurotrasmettitori rilasciati in risposta alla stimolazione. Il rilascio influenza la plasticità sinaptica portando alla dilatazione delle arteriole e all'aumento del flusso sanguigno regionale. Fonte: Temel et al. (2020).

Concludendo, La DBS esercita i suoi effetti attraverso una serie di meccanismi complessi, che includono non solo l'inibizione o l'eccitazione dei nuclei bersaglio e delle strutture a valle, ma anche cambiamenti nel pattern di scarica. Inoltre, induce cambiamenti nell'attività gliale, nella trasmissione sinaptica e nella neuroplasticità, favorendo la neurogenesi (vedi Figura 9). Sono stati osservati anche aumenti nei livelli di alcuni fattori neurotrofici, variazioni nell'espressione dei recettori e nel volume delle strutture cerebrali (Temel et al., 2020).

2.3 Le componenti principali del dispositivo

Il sistema DBS si compone principalmente di uno o più elettrodi impiantati in strutture profonde del cervello, di un generatore di impulsi (*Implantable Pulse Generator*, IPG) e di fili di estensione che collegano gli elettrodi all'IPG (vedi Figura 10)

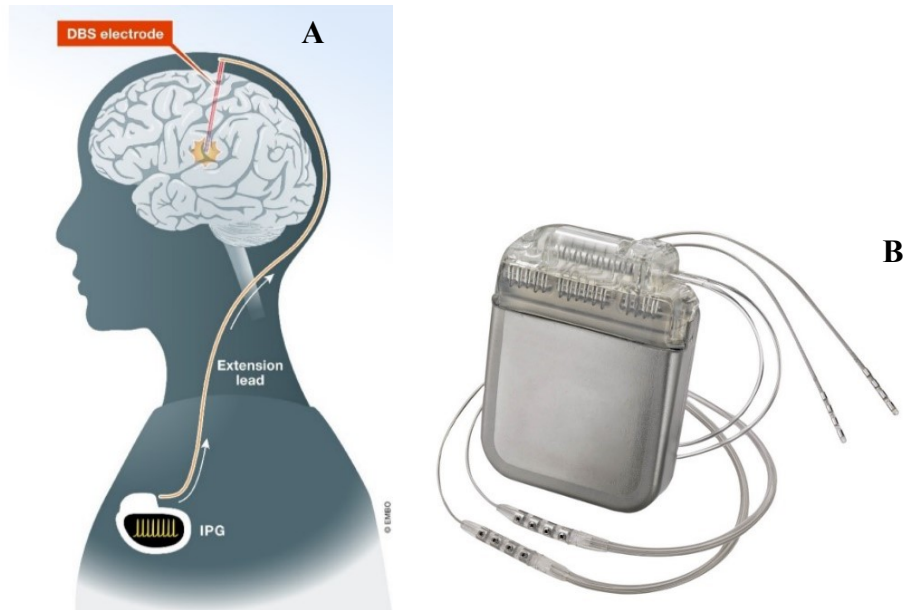


Figura 10. Le componenti della DBS e il *target* finale (A); il dispositivo: IPG, fili di estensione ed elettrodi (B). Fonte: Figura 3A tratta da Jakobs, Fomenko, Lozano e Kiening (2019); Figura 3B tratta da Associazione Italiana Giovani Parkinsoniani (n.d.).

Gli elettrodi sono costituiti da un corpo centrale, che contiene contatti generalmente realizzati in metallo o in una lega di platino e iridio, materiali noti per le loro buone proprietà elettriche e la bassa impedenza (Malvea et al., 2022). In genere, l'impianto degli elettrodi è bilaterale, soprattutto per i pazienti in una fase avanzata della malattia di Parkinson, la cui sintomatologia si manifesta su entrambi i lati del corpo (vedi Figura 11 e Figura 12). In alcuni casi, quando i sintomi motori si manifestano esclusivamente su un lato del corpo o in presenza di evidenti asimmetrie, l'impianto viene applicato solo unilateralmente nel lato opposto all'emisoma colpito (Malek, 2019). Inoltre, la configurazione degli elettrodi è fondamentale nel determinare la quantità e la velocità della carica elettrica che può essere indotta al tessuto neurale. Si può utilizzare una configurazione monopolare con un solo catodo oppure una configurazione bipolare, composta da un catodo e un anodo. Quest'ultima è preferita, in quanto causa minori effetti collaterali e offre un maggior sollievo dal tremore (Aum e Tierney, 2018).

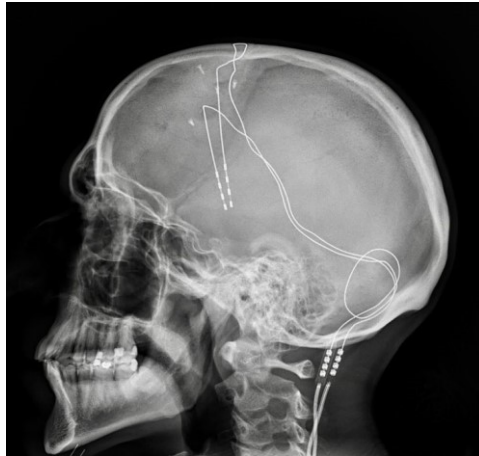


Figura 11. Impianto bilaterale degli elettrodi e fili di estensione visibili tramite TAC.

Fonte: Wikipedia contributors (2021).

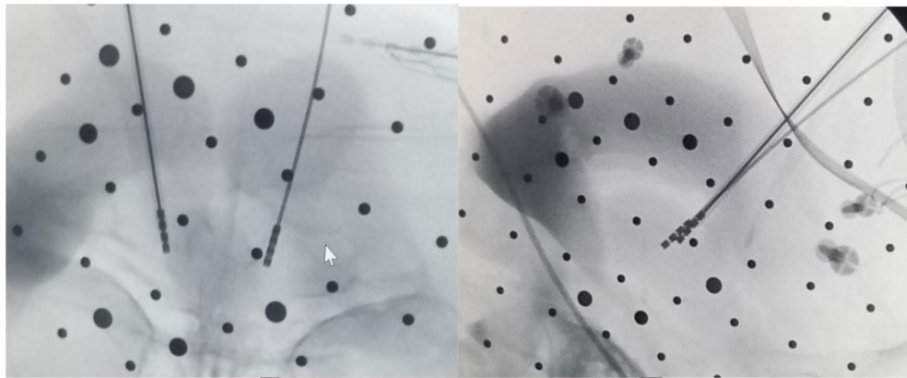


Figura 12. Impianto bilaterale degli elettrodi visibile tramite ventricolografia.

Fonte: Adattata da Malvea et al. (2020).

L'altra componente importante del dispositivo è il generatore di impulsi, che funge da pacemaker e viene impiantato sotto la clavicola e collegato agli elettrodi, così da modulare il segnale elettrico (vedi Figura 10). L'IPG viene opportunamente programmato dal personale medico per stabilire la larghezza dell'impulso, l'ampiezza e la frequenza del segnale, in modo da ottenere l'effetto terapeutico desiderato evitando gli effetti collaterali, dovuti, ad esempio, alla stimolazione di aree non appartenenti a quelle *target*. La frequenza di stimolazione è uno dei parametri chiave e può essere ad alta frequenza (>100 Hz) o a bassa frequenza (~ 60 Hz) (Malvea et al., 2022). La stimolazione a bassa frequenza sembra avere effetti positivi sia sui sintomi motori che su quelli non motori della malattia di Parkinson, migliorando la deglutizione, il *freezing*, i sintomi assiali, come disturbi dell'andatura e dell'eloquio; tuttavia, potrebbe peggiorare il tremore. La

stimolazione ad alta frequenza è generalmente la più utilizzata nei pazienti, perché agisce principalmente sui sintomi motori come il tremore e la bradicinesia, e offre un maggiore effetto inibitorio sui nuclei *target* iperattivati (*cfr.* Capitolo 1.4) (Xie et al., 2015). I primi IPG erano *voltage-controlled*, ovvero dipendevano dalla differenza di potenziale elettrico e dalla impedenza del circuito, il che comportava una corrente di intensità variabile. Ad oggi, questa tipologia di generatore è stata prevalentemente sostituita dagli IPG *current-controlled*, che essendo indipendenti dall'impedenza degli elettrodi generano una corrente costante, riducendo così le fluttuazioni del voltaggio (Malvea et al., 2022).

2.4 Criteri di inclusione

La selezione dei pazienti idonei all'intervento della DBS è un momento cruciale nella pianificazione terapeutica e si basa sull'individuazione di specifiche caratteristiche cliniche, al fine di ottenere il massimo beneficio e tollerabilità dall'intervento. Per fare ciò, si seguono le raccomandazioni presentate nel documento *Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease* (CAPSIT-PD), pubblicato da Defer, Widner, Marié, Rémy, e Levivier (1999).

Secondo questo protocollo, per essere candidato alla DBS il paziente deve avere una diagnosi di malattia di Parkinson con una durata dall'esordio di almeno cinque anni. Un altro criterio fondamentale delineato dal protocollo CAPSIT è il superamento del test di responsività alla levodopa, la cui somministrazione deve generare un decremento maggiore o uguale al 33% del punteggio alla terza parte del MDS-UPDRS. Un'ampia risposta alla levodopa è considerata un fattore predittivo di una risposta positiva alla chirurgia. Di fatti, la presenza di una evidente differenza nella manifestazione sintomatologica tra la "fase *on*" e la "fase *off*" del farmaco, determina come la DBS può aver un effetto benefico per alcuni pazienti, mentre per coloro che mostrano dei sintomi lievi nelle fasi di sospensione del farmaco, l'intervento potrebbe non avere un effetto significativo (Temel et al., 2020). Ne consegue che un ulteriore criterio di esclusione sono le patologie rientranti nella classificazione dei parkinsonismi atipici (atrofia multisistemica, degenerazione corticobasale, demenza dei corpi di Lewy e paralisi soprannucleare progressiva), che non rispondono adeguatamente al trattamento con levodopa. In funzione della scarsa risposta al trattamento dopaminergico, in aggiunta a tali patologie, si escludono anche i pazienti con le altre forme di demenza, disturbi

psichiatrici, problemi di deambulazione e frequenti cadute, disfunzione autonoma e disartria (Temel et al., 2020).

Non esiste un limite massimo di età per l'operazione, tuttavia un'età superiore a 70 anni, seppur arbitraria, è generalmente considerata un fattore di rischio per un intervento chirurgico di tale entità (Malek, 2019). Ciò dipende dal fatto che un'età più avanzata è associata a maggiori comorbidità cliniche e a disfunzioni cognitive, che aumentano i rischi associati alla DBS. Inoltre, i pazienti più anziani tendono ad avere una risposta più blanda alla terapia farmacologica con levodopa e di conseguenza potrebbero trarre minori benefici dal trattamento. Ciononostante, pazienti di età superiore a 70 anni con una efficace risposta alla levodopa e un buon stato di salute possono essere considerati idonei all'intervento chirurgico (Temel et al., 2020).

Una volta soddisfatti questi criteri, si procede con la valutazione cognitiva e comportamentale del paziente per determinare la gravità della sua condizione. La valutazione si articola in due fasi: una valutazione di primo livello, tramite uno screening, e una di secondo livello, tramite la somministrazione di una batteria neuropsicologica. Nella fase iniziale vengono esclusi i pazienti con deterioramento cognitivo severo, con depressione maggiore o gravi disturbi psichiatrici. La fase successiva valuta invece l'impatto dell'intervento sulle funzioni cognitive.

Quanto descritto si riassume nella cosiddetta *Core Evaluation*, che determina l'inclusione o meno di un paziente sulla base dei punteggi emersi dalla valutazione dei sintomi motori attraverso l'MDS-UPDRS III, dei sintomi non motori tramite diverse scale comportamentali e test cognitivi, e dalla valutazione della qualità della vita del paziente utilizzando scale specifiche. Inoltre, per facilitare il processo di screening, nel corso degli anni sono stati sviluppati questionari come il *Florida Surgical Questionnaire for Parkinson Disease* (FLASQ-PD) (Okun et al., 2004), che aiutano nella selezione dei pazienti (Malek, 2020). Questi test devono essere effettuati nelle valutazioni preoperatorie e nei successivi *follow-up* rispettivamente a sei mesi, un anno e due anni dall'operazione, al fine di monitorare l'evoluzione della sintomatologia (Defer et al., 1999).

2.5 Target chirurgici

Nella malattia di Parkinson, la DBS prevede l'impianto di elettrodi in specifiche strutture cerebrali profonde, appartenenti ai nuclei dei gangli della base e al talamo (vedi Figura 13). La scelta del *target* chirurgico è fondamentale per il successo dell'operazione e dipende da molteplici fattori, in particolare dalla sintomatologia del paziente (Malvea et al., 2022). Attualmente, le regioni cerebrali d'elezione per il trattamento dei sintomi motori sono *in primis* il nucleo subtalamico, seguito dal globo pallido interno (GPi) e, infine, dal nucleo talamico ventrale intermedio (VIM), che viene adottato principalmente per alleviare il tremore (Krack, Volkmann, Tinkhauser, e Deuschl, 2019).

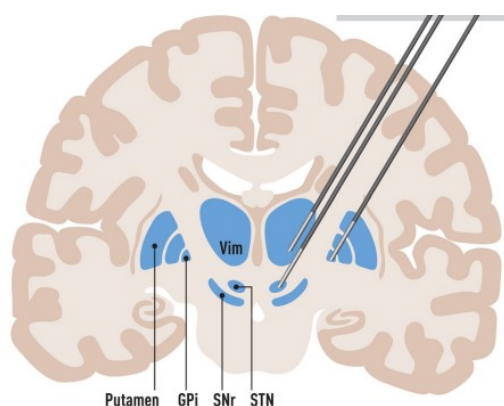


Figura 13. Template anatomico dei *target* chirurgici nei gangli della base e nel talamo.

Fonte: Adattata da Hariz e Blomstedt (2022).

Recentemente, sono stati presi in considerazione nuovi *target* cerebrali con l'obiettivo di ottenere una maggiore efficacia dell'intervento, sia per trattare i sintomi motori che non rispondono adeguatamente alla stimolazione dei *target* cerebrali convenzionali, sia per cercare di alleviare alcuni sintomi non motori come il declino cognitivo. Questi nuovi *target* includono il nucleo peduncolo-pontino e la SNr per ridurre i disturbi dell'andatura e dell'equilibrio resistenti alla terapia, nonché l'area subtalamica posteriore (PSA), il complesso centromediano-parafascicolare (CM-Pf) e il nucleo basale di Meynert (NBM), adottato per rallentare il declino cognitivo (Hariz e Blomstedt, 2022; Malvea et al., 2022).

2.6 Effetti a breve termine della DBS

La DBS ha un impatto significativo sulla qualità di vita del paziente agendo non solo sui sintomi motori, ma anche sulle funzioni cognitive, il comportamento e l'umore, con effetti sia positivi sia negativi a seconda del *target* cerebrale stimolato, dei parametri di stimolazione e delle caratteristiche cliniche del paziente (Hariz e Blomstedt, 2022).

2.6.1 Effetti motori

L'obiettivo principale del trattamento DBS è fornire ai pazienti un sollievo dai sintomi motori refrattari alla terapia farmacologica dopaminergica. Si osserva, infatti, come l'impiego della STN-DBS abbia un effetto benefico sulla bradicinesia, rigidità, movimenti involontari, dolore e tremore, superando l'efficacia dei farmaci dopaminergici e con successiva riduzione della posologia degli stessi. La GPi-DBS si dimostra anch'essa efficace nel trattamento dei sintomi motori sopra menzionati, con il vantaggio aggiuntivo di essere utile nel controllare l'acinesia e in particolar modo le discinesie, che contrariamente sembrano essere indotte dalla STN-DBS (Castrìoto, Volkmann, e Krack, 2013; Krack et al., 2019; Temel et al., 2020).

Oltre alla discinesia, vi sono ulteriori effetti collaterali che possono limitare l'efficacia della DBS, come ipotonia, disartria, disturbi dell'equilibrio, disturbi della deambulazione e della postura, parestesia e deviazione coniugata degli occhi (Castrìoto et al., 2013; Fasano, Daniele, e Albanese, 2012). Queste complicanze sono spesso causate dalla resistenza alla stimolazione, dalla comparsa di sintomi farmacoresistenti e della progressione della malattia stessa (Fasano et al., 2012). L'ipotonia dovuta alla DBS sembrerebbe essere associata ad una marcata riduzione della rigidità, che nei casi più gravi può generare disturbi dell'equilibrio e dell'andatura. Questi problemi non vengono efficacemente controllati dalla GPi-DBS, che può addirittura aumentare il *freezing* dell'andatura (Castrìoto et al., 2013; Hariz e Blomstedt, 2022).

L'effetto della DBS sul linguaggio risulta controverso, in quanto, da un lato sembrerebbe favorire un miglioramento clinicamente significativo dell'intelligibilità del parlato e delle abilità fono-articulatorie. Dall'altro lato, si osserva un peggioramento delle capacità linguistiche, caratterizzate da una ridotta velocità di produzione, difficoltà nel mantenimento del ritmo, episodi di balbuzie (Fasano et al., 2012) e dalla comparsa di

disartria, che rende l'eloquio ipofonico, confuso, esitante e con pause più lunghe e frequenti (Castrioto et al., 2013).

2.6.2 Effetti cognitivi

Ad oggi, gli effetti della DBS sul dominio cognitivo risultano ancora controversi e correlati, nella maggior parte dei casi, alla progressione della malattia, a complicanze o cambiamenti legati alla procedura chirurgica (larghezza dell'impulso di stimolazione, frequenza di stimolazione, lateralità dell'impianto DBS, diffusione della corrente alle strutture vicine, *target* stimolato, microlesioni chirurgiche e contatti stimolati) e al dosaggio dei farmaci dopaminergici, i quali possono esacerbare i sintomi neuropsicologici (vedi Figura 14) (Cernera, Okun, e Gunduz, 2019; Nassery et al., 2016; Wang et al., 2016).

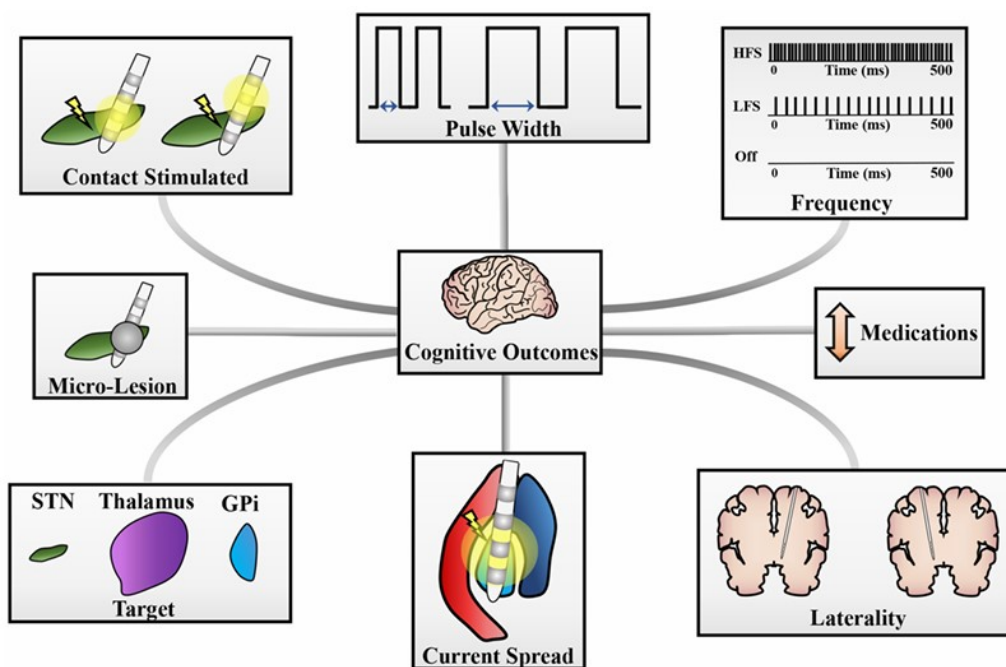


Figura 14. Fattori che impattano sulle funzioni cognitive a seguito della DBS. Fonte: Cernera et al. (2019).

Nonostante l'eterogeneità dei risultati, è ampiamente riconosciuto in letteratura che la funzione cognitiva maggiormente compromessa dalla DBS sia il linguaggio. Nello specifico, le difficoltà emerse sono a carico della fluenza verbale, in misura maggiore nella fluenza semantica, seguita poi dalla fluenza fonemica (Combs et al., 2015).

Da una revisione sistematica condotta da Rački e colleghi (2022), che confronta gli effetti cognitivi della STN-DBS e della GPi-DBS, è emerso che la cognizione globale

non sembra significativamente compromessa a lungo termine e che non ci siano ancora prove solide che dimostrino cambiamenti significativi nelle funzioni esecutive, memoria, attenzione e velocità di elaborazione. I risultati relativi al dominio visuo-spaziale sono invece contrastanti, evidenziando in alcuni casi perfino dei miglioramenti di tale funzione.

Questi effetti cognitivi sembrano essere grossomodo equivalenti tra i due *target* chirurgici, ma si registra un declino neurocognitivo maggiore con STN-DBS rispetto alla GPi-DBS, che presenta una morbilità cognitiva inferiore (Combs et al., 2015; Fasano et al., 2012; Temel et al., 2020). In genere, sia la STN-DBS che la GPi-DBS si sono dimostrate sicure per le funzioni cognitive, portando ad un miglioramento complessivo nella qualità della vita quotidiana del paziente. Tuttavia, con la STN-DBS le capacità comunicative risultano inficiate, coerentemente con il declino osservato nella fluenza verbale (Mehanna, Bajwa, Fernandez, e Shukla, 2017; Rački et al., 2022). Ad ogni modo, gli effetti della STN-DBS sulle funzioni esecutive si sono rilevati transitori (Zangaglia et al., 2009), ma sono necessari ulteriori approfondimenti e studi futuri per chiarire questi risultati.

2.6.3 Effetti comportamentali

Numerosi studi hanno evidenziato come i pazienti affetti da malattia di Parkinson possano sviluppare nel decorso della patologia vari sintomi neuropsichiatrici, che possono ridursi, esacerbarsi o addirittura manifestarsi per la prima volta in seguito alla DBS. Tali esiti neuropsichiatrici sembrano dipendere da diversi fattori, quali il sito e l'intensità della stimolazione, come anche la quantità e il cambiamento nella terapia farmacologica dopaminergica pre- e post-intervento (Limousin e Foltynie, 2019). Di fatti, a seconda dei livelli di dopamina nel cervello, possono emergere due sindromi: la sindrome ipodopaminergica, caratterizzata da apatia, depressione, ansia, ideazione suicidaria; oppure la sindrome iperdopaminergica, i cui sintomi principali sono le discinesie, il disturbo del controllo degli impulsi, mania e ipomania, rabbia e ipersessualità (Abbes et al., 2018; Hariz e Blomstedt, 2022).

L'apatia è uno dei sintomi collaterali più comuni a seguito di STN-DBS, sia nel breve che nel lungo periodo postoperatorio. L'apatia può derivare da una sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (*Dopamin Agonist Withdrawal Syndrome*, DAWS),

dopo che questi farmaci vengono ridotti o sospesi rapidamente a seguito dell'intervento "dopamino-mimetico" dell'STN-DBS (Krack et al., 2019; Temel et al., 2020). Inoltre, i pazienti che manifestano apatia post-operatoria possono avere un rapido declino cognitivo e un progressivo peggioramento del sintomo, che può evolvere in una più ampia sindrome ipodopaminergica con un impatto notevole sulla qualità di vita. Pertanto, è di fondamentale importanza fornire una valutazione pre- e post-operatoria e una accurata titolazione del trattamento dopaminergico nel primo anno dopo l'intervento (Castrìoto et al., 2013), dato un comprovato miglioramento del sintomo con la reintroduzione del trattamento farmacologico dopaminergico (Krack et al., 2019).

Non è ancora del tutto chiaro l'effetto della DBS sull'insorgenza della depressione dopo l'intervento: diversi studi segnalano come vi sia un peggioramento dei sintomi depressivi dopo STN-DBS, mentre è presente un miglioramento con la GPi-DBS (Bronstein et al., 2011; Malvea et al., 2022). Tra i fattori di rischio figurano una storia pregressa di depressione preoperatoria, riduzione o sospensione rapida dei farmaci dopaminergici e difficoltà nell'adattarsi al trattamento chirurgico a causa delle aspettative irrealistiche disattese. Bisogna, pertanto, intervenire tramite trattamenti antidepressivi, supporto psicologico e fornire una valutazione e monitoraggio sistematici al fine di prevenire i tentativi di suicidio, che, sebbene in ridotta percentuale, sono stati rilevati in questa popolazione. Il rischio di suicidalità sembra anche essere legato allo sviluppo di ICD dopo STN-DBS, ad una compromissione del *decision making*, a precedenti tentativi di suicidio, a concomitante sindrome da disregolazione della dopamina (*Dopamin Dysregulation Syndrome*, DDS) e all'uso di droghe nel periodo preoperatorio (Castrìoto et al., 2013; Krack et al., 2019).

Per quanto riguarda l'ansia, i risultati in letteratura sono contrastanti: alcuni studi hanno evidenziato un miglioramento postoperatorio, altri persino la comparsa o un suo peggioramento, spiegabile da una possibile DAWS (Fasano et al., 2012) o dalla gravità dei sintomi motori e dalla qualità di vita prima dell'operazione, come espresso da Chang e colleghi (2012).

Inoltre, poco dopo l'intervento chirurgico sono stati registrati frequenti stati acuti di lieve euforia, iperattività, ilarità, mania o ipomania, ICD, comportamenti aggressivi, allucinazioni e deliri. Tali disturbi transitori del comportamento e dell'umore sembrano essere dovuti a cambiamenti nella terapia dopaminergica o da un eccessivo aumento della stimolazione, che tendono a risolversi con una riduzione della dopamina e nei casi più gravi dalla somministrazione di farmaci antipsicotici (Castrioto et al., 2013; Fasano et al., 2012).

CAPITOLO 3 – LA RICERCA

3.1 Introduzione

Al giorno d'oggi la stimolazione cerebrale profonda è un trattamento consolidato per i pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata (*Advanced Parkinson's Disease*, APD) che non beneficiano della terapia farmacologica. Sebbene offra risultati positivi nel miglioramento dei sintomi motori, gli effetti sulle funzioni cognitive e comportamentali sono ancora oggetto di dibattito (Williams et al., 2011).

La letteratura al momento risulta carente di studi che indagano l'effetto della DBS sulla sintomatologia non motoria attraverso l'utilizzo di una batteria neuropsicologica completa, comprensiva di scale globali, test cognitivi per dominio, e questionari comportamentali e funzionali. Un ulteriore limite comune negli studi odierni è la mancanza di un gruppo di controllo adeguato e altamente comparabile ai pazienti sottoposti a DBS.

Per superare le attuali criticità e contribuire ad ampliare la letteratura esistente, lo scopo primario di questo studio monocentrico retrospettivo caso-controllo è quello di verificare l'impatto a breve termine della DBS sulle funzioni cognitive e comportamentali in pazienti con APD. A tal fine, è stato valutato il cambiamento della *performance* alle valutazioni clinico-neuropsicologiche nei quattro assi principali (motorio, funzionale, comportamentale e cognitivo), effettuate prima (*baseline*) e dopo l'intervento (*follow-up*). Questi risultati sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo accuratamente selezionato, composto da pazienti con APD candidati all'intervento chirurgico ma che, per motivi non clinici, hanno scelto di non sottoporvisi e continuare con le terapie mediche ottimali (*Best Medical Treatment*, BMT). In questo modo, non si andrà a valutare solo il miglioramento o il peggioramento dei sintomi nei pazienti con DBS rispetto alla loro *baseline*, ma si effettuerà anche un confronto fra i due gruppi per valutare l'efficacia e i potenziali effetti collaterali della DBS rispetto a chi non ha ricevuto l'intervento.

3.2 Materiali e metodi

3.2.1 Partecipanti

In questo studio retrospettivo caso-controllo il campione è composto da due gruppi di pazienti con APD: il gruppo sperimentale “APD-DBS” e il gruppo di controllo “APD-BMT”. I pazienti sono stati seguiti presso la Clinica Neurologica di Padova e l'Ospedale San Camillo IRCCS di Venezia Lido, tra il 2010 e il 2024.

Per il gruppo APD-DBS sono stati arruolati 39 pazienti (20 maschi e 19 femmine) sottoposti da almeno sei mesi all'impianto della DBS. Nella maggioranza dei casi è stata impiegata la STN-DBS (32 pazienti) e in un piccolo numero di pazienti la GPi-DBS (7 pazienti). Il gruppo APD-BMT comprendeva, invece, 47 pazienti (32 maschi e 15 femmine) candidati all'intervento chirurgico, ma che hanno scelto di non procedere per motivi non clinici, proseguendo così con la terapia farmacologica.

I pazienti selezionati per lo studio soddisfano i seguenti criteri di inclusione, in conformità con le raccomandazioni del protocollo CAPSIT-PD (*cfr.* Capitolo 2.4):

- 1) Diagnosi di malattia di Parkinson (secondo i criteri stabiliti dalla *Movement Disorders Society*) con una durata di malattia di almeno 5 anni;
- 2) Assunzione e responsività alla terapia farmacologica con levodopa (dose >500 mg);
- 3) Età inferiore ai 70 anni alla prima visita (*baseline*);
- 4) Assenza di malattie organiche e psichiatriche gravi in comorbidity;
- 5) Stato cognitivo normale o con lieve decadimento cognitivo, senza evidenze di demenza (PD-D);
- 6) Presenza di almeno un *follow-up* (FU), corrispondente ad una valutazione clinico-neuropsicologica il più completa possibile, che includa scale motorie, funzionali, comportamentali e cognitive. Nel gruppo APD-DBS il FU deve essere stato effettuato a distanza di almeno un anno (\pm 6 mesi) dallo *screening* preoperatorio, mentre per il gruppo APD-BMT ad un massimo di tre anni dall'ultima valutazione disponibile.

In Tabella 2 sono illustrate le caratteristiche demografiche dei due gruppi.

Tabella 2. Caratteristiche clinico-demografiche del campione

	APD-DBS	APD-BMT
Età alla visita	59 (7.5)	62 (7.77)
Sesso	F=19; M=20	F=15; M=32
Scolarità	12 (3.30)	10 (4.4)
Durata di malattia	12.8 (4)	11 (4.5)

3.2.2 Valutazione clinica

Durante l'*assessment* clinico per ogni paziente sono state registrate le informazioni anagrafiche (età, sesso e scolarità) ed è stata ripercorsa la storia clinica, raccogliendo informazioni come l'età all'*onset* dei primi sintomi e alla diagnosi della malattia. Ciascun paziente è stato valutato alla *baseline* e al FU a livello motorio e non motorio mediante la scala MDS-UPDRS (*cf.* Capitolo 1.6.1). Invece, lo stadio clinico di avanzamento della malattia è stato misurato tramite la scala Hoehn & Yahr. I parametri clinici esaminati includono anche il tipo di terapia farmacologica assunta e la dose giornaliera, ovvero la LEDD (*Levodopa Equivalent Daily Dose*).

3.2.3 Valutazione neuropsicologica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla *baseline* e al FU ad una valutazione neuropsicologica di primo o secondo livello, che ha permesso di identificare la presenza di un quadro cognitivo nella norma oppure di una compromissione cognitiva, valutandone il grado di severità all'interno di una diagnosi di MCI o demenza.

La valutazione neuropsicologica comprendeva la somministrazione della scala cognitiva globale MoCA (Santangelo, 2014), corretta per età e scolarità dei pazienti. Inoltre, includeva una batteria di test volti ad esaminare i diversi domini cognitivi: funzioni esecutive, attenzione, memoria, linguaggio e le abilità visuo-spaziali. I test utilizzati per ciascun dominio sono riportati nella Tabella 3.

La valutazione neuropsicologica non risulta omogenea fra i pazienti, poiché i protocolli di valutazione cognitiva sono cambiati nel corso degli anni per allinearsi alle direttive internazionali, e in questo modo non tutti i pazienti vengono sottoposti agli stessi test. Per tale motivo si è preferito procedere con il calcolo dello *z-score* ((punteggio grezzo al test – media normativa) / SD normativa), da cui si è ricavato lo *z-compound*, un punteggio standardizzato che fornisce una valutazione globale del funzionamento

cognitivo di ciascun dominio sopracitato. Una performance ad un test che presenta uno z-score $\leq - 1.5$ è considerata al di sotto della media della popolazione sana e pertanto alterata.

Tabella 3. Test utilizzati per la valutazione cognitiva divisi per dominio.

Attenzione e <i>working memory</i>	Funzioni esecutive
Test di Corsi (Corsi, 1972) <i>Digit Span</i> (Spinnler e Tognoni 1987) Riordinamento di cifre (Werheid et al., 2002) <i>Trail Making Test</i> (versione A, B, B-A) (Giovagnoli et al., 1996) <i>Symbol Digit Modalities Test</i> (SDMT) – versione orale (Nocentini, Giordano, Vincenzo, Panella, e Pasqualetti, 2006) Fluenze verbali alternate (Costa et al., 2013)	Test di Stroop (Caffarra, Vezzadini, Dieci, e Zonato 2002a) <i>Clock Drawing Test</i> (Siciliano et al., 2016) <i>Frontal Assessment Battery</i> (FAB) (Appollonio et al., 2005) Fluenze fonemiche (Costa et al., 2013) Somiglianze (WAIS IV) (Orsini e Pezzuti, 2015)
Funzioni visuo-spaziali	Memoria e apprendimento
<i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test</i> (ROCF) – copia immediata (Caffarra et al., 2002b) <i>Benton Judgment of Line Orientation</i> (Gullett et al., 2013) Lettere degradate o <i>Visual Object and Space Perception Battery</i> (VOSP) (Warrington e James, 1991)	Apprendimento di coppie di parole (Novelli, Papagno, Capitani, e Laiacona, 1986) ROCF – copia differita (Caffarra et al., 2002b) Memoria di prosa (Spinnler e Tognoni, 1987) Test delle 15 Parole di Rey o <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> (RAVLT) (Carlesimo et al., 1996)
Linguaggio	
<i>Boston Naming Test</i> (Williams, Mack, e Henderson, 1989) Denominazione (Novelli et al., 1986) Fluenze semantiche (Costa et al., 2013)	

3.2.4 Valutazione comportamentale e delle autonomie funzionali

Per l'analisi degli aspetti comportamentali e neuropsichiatrici, ciascun paziente è stato valutato alla *baseline* e al FU tramite una serie di questionari, concentrandosi sui sintomi più rilevanti in queste aree. Per quanto riguarda l'ICD sono state somministrate le scale *Barratt Impulsiveness Scale* o BIS-11 (Fossati et al., 2011) e QUIP-RS (Weintraub et al., 2012), mentre per l'apatia l'*Apathy Scale* (Starkstein, 1992). Per la valutazione dell'ansia sono stati utilizzati i questionari *State-Trait Anxiety Inventory – Form Y* (STAI-Y) 1 e 2, rispettivamente per l'ansia di stato e di tratto (Spielberger,

Gonzalez-Reigosa, Martinez-Urrutia, Natalicio, e Natalicio, 1971; Pedrabissi e Santinello, 1989). La sintomatologia depressiva, invece, è stata indagata tramite il BDI-II (Beck, Steer, e Brown, 1996; Sica e Ghisi, 2007). Per comprendere il grado di autonomie funzionali del paziente nella vita quotidiana sono state somministrate le scale *Activities of Daily Living* (ADL) (Katz, Downs, Cash, e Grotz, 1970) e l'*Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) (Lawton, Brody, e Médecin, 1969). Inoltre, è stato usato il *Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale* (PD-CFRS) (Kulisevsky et al., 2013) per valutare l'influenza del decadimento cognitivo associato alla patologia sulle attività di vita quotidiana. Infine, è stato utilizzato il *Parkinson's Disease Questionnaire-8* (PDQ-8) (Jenkinson et al., 1997) per misurare l'impatto della malattia di Parkinson sulla qualità della vita.

3.3 Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state effettuate tramite l'utilizzo del *software* statistico *SPSS* e condotte mediante test non parametrici alla luce della limitata numerosità campionaria e della distribuzione non Gaussiana dei dati raccolti.

È stato fatto *in primis* un confronto fra i due gruppi alla *baseline* (equivalente allo *screening* preoperatorio per il gruppo APD-DBS e alla prima visita clinico-neuropsicologica per il gruppo APD-BMT) per verificare il grado di comparabilità ed evidenziare eventuali differenze significative nelle caratteristiche clinico-demografiche. A tal fine, è stato applicato un test non parametrico per campioni indipendenti, ovvero il test U di Mann-Whitney con valore di significatività statistica fissato a $p < .05$.

Successivamente è stato valutato l'effetto a breve termine della DBS e del BMT nei due gruppi, analizzando il cambiamento nei quattro assi principali (motorio, funzionale, comportamentale e cognitivo) tra la *baseline* (T0) e il *follow-up* (T1) per la variabile clinica LEDD e per ogni scala considerata. In particolare, è stato calcolato il Delta *change* per verificare il cambiamento nel tempo della dose del farmaco dopaminergico (LEDD) e dei punteggi per ciascuna scala all'interno di ogni gruppo, ottenendo così la media (*M*) e la deviazione standard (*Standard Deviation, SD*) del cambiamento per ogni variabile in esame. È importante specificare come il Delta *change* può assumere una direzionalità del cambiamento positiva o negativa, che ci permette di comprendere se una variabile è migliorata o peggiorata nel tempo. Nelle analisi condotte, un Delta *change* positivo nella LEDD, nelle scale comportamentali, nell'MDS-UPDRS e

nell'Hoehn & Yahr indica un peggioramento della *performance*, mentre un Delta *change* negativo suggerisce un miglioramento. Al contrario, per quanto riguarda la *performance* alle scale cognitive (considerati gli *z-compound* per ciascun dominio cognitivo; *cfr.* Capitolo 3.2.3), così come nelle scale funzionali e della qualità di vita, una negatività informa di un peggioramento, mentre una positività indica un miglioramento. Dopodiché, è stato utilizzato il test U di Mann-Whitney ($p < .05$) per confrontare tali cambiamenti fra i due gruppi, così da mettere in luce le eventuali differenze nelle varie scale e questionari utilizzati.

Si specifica come al FU è stata considerato esclusivamente lo stato *ON* del dispositivo nel gruppo APD-DBS.

3.4 Risultati

3.4.1 Caratteristiche clinico-demografiche del campione alla *baseline*

Per quanto riguarda le caratteristiche strettamente demografiche, alla *baseline* non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra il gruppo APD-DBS e il gruppo APD-BMT in termini di età alla visita ($p=.08$), sesso ($p=.127$) e durata di malattia ($p=.15$), mentre la differenza nella scolarità tra i due gruppi risulta significativa ($p=.05$), data la scolarità maggiore nel gruppo APD-BMT.

Per quanto concerne la terapia farmacologica giornaliera, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa alla *baseline* nella LEDD ($p=.26$). Per gli aspetti motori, invece, non sono state riscontrate differenze significative alle scale Hoehn & Yahr ($p=.06$), MDS-UPDRS-III ($p=.19$) e IV ($p=.07$). Allo stesso modo, non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa nella sezione I ($p=.06$) e II ($p=.15$) della scala MDS-UPDRS.

Alle scale funzionali e sulla qualità di vita non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in PDQ-8 ($p=.1$), ADL ($p=.66$), IADL ($p=.08$) e PD-CFRS ($p=.22$). Andando a confrontare i due gruppi sugli aspetti psichiatrici e comportamentali non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa all'*Apathy Scale* ($p=.50$), STAI-Y 2 ($p=.54$), BIS-11 ($p=.36$), BDI-II ($p=.36$) e QUIP-RS ($p=.3$). Al contrario, i risultati delle analisi mostrano una differenza significativa nei punteggi alla STAI Y 1 ($p=.05$), con dei valori più elevati nei pazienti APD-DBS.

Infine, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei due gruppi alla *baseline* in relazione agli aspetti cognitivi, confrontando i punteggi alla scala globale MoCA ($p=.92$) e gli *z-compound* dei domini attentivo ($p=.18$) esecutivo ($p=.13$), visuo-spaziale ($p=.15$), memoria ($p=.16$) e linguaggio ($p=.32$).

Nella Tabella 4 sono riportati i risultati appena descritti, comprensivi di *M* e *SD* per ciascuna variabile.

Tabella 4. Caratteristiche clinico-demografiche alla *baseline* nei due gruppi

	APD-DBS N=39	APD-BMT N=47	<i>p-value</i>
Età alla visita	59 (7.5)	62 (7.77)	0.08
Sesso	F=19; M=20	F=15; M=32	0.127
Scolarità	12 (3.30)	10 (4.4)	0.05*
Durata di malattia	12.8 (4)	11 (4.5)	0.15
LEDD	1180.9 (445)	1029.4 (395)	0.26
MDS-UPDRS III	27 (14)	25 (11.3)	0.19
H&Y	2.5 (0.53)	2 (0.44)	0.06
MDS-UPDRS I	11 (5.5)	12 (5.6)	0.06
MDS-UPDRS II	16 (6.3)	14 (6.9)	0.15
MDS-UPDRS IV	9 (3.2)	6 (3.8)	0.07
PDQ-8	11 (5.7)	10 (5.2)	0.1
ADL	5 (0.69)	5(1.01)	0.66
IADL	6 (1.5)	5 (1.7)	0.08
PD-CFRS	2 (2.6)	4 (3.7)	0.22
APATHY SCALE	12 (4.6)	13 (5.8)	0.50
STAI - Y1	41 (11.02)	38 (9.7)	0.05*
STAI - Y2	44 (11.1)	42 (10.2)	0.54
BIS-11	62 (11.5)	62 (9.3)	0.36
BDI-II	10 (8.4)	12 (8.9)	0.36
QUIP-RS	5 (5.3)	7 (7.5)	0.3
MoCA	22.8 (4.79)	23.52 (3.7)	0.92

Attenzione	-0.17 (1.08)	-0.61 (0.6)	0.18
Esecutivo	0.01 (0.57)	-0.45 (0.86)	0.13
Visuo-spaziale	-0.57 (1.44)	-0.91 (1.5)	0.15
Memoria	-0.45 (0.88)	-0.76 (0.78)	0.16
Linguaggio	-0.34 (1.08)	-0.04 (1.05)	0.32

Note. LEDD= *Levodopa Equivalent Daily Dose*; MDS-UPDRS=*Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*; H&Y= *Hoehn & Yahr*; PDQ-8=*Parkinson’s Disease Questionnaire*; ADL= *Activities of Daily Living*; IADL=*Instrumental Activities of Daily Living*; PD-CFRS= *Parkinson’s Disease - Cognitive Functional Rating Scale*; STAI-Y 1= *State-Trait Anxiety Inventory – Form Y, part 1*; STAI-Y 2= *State-Trait Anxiety Inventory – Form Y, part 2*; BIS-11= *Barratt Impulsiveness Scale – 11*; BDI-II= *Beck Depression Inventory – II*; QUIP-RS= *Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders-Rating Scale*; MoCA= *Montreal Cognitive Assessment*

3.4.2 Effetti a breve termine della DBS e del BMT alle scale MDS-UPDRS e Hoehn & Yahr

Attraverso il calcolo del *Delta change* è emerso un cambiamento medio negativo sia nel gruppo APD-DBS ($M = -678.7, SD = 415$), sia nel gruppo APD-BMT ($M = -19.7, SD = 443$).

Per quanto riguarda la scala MDS-UPDRS-I si può osservare come il gruppo APD-DBS ha registrato un cambiamento medio negativo ($M = -2, SD = 5.2$), mentre il gruppo APD-BMT ha mantenuto una stabilità nel punteggio ($M = 0, SD = 5.4$). L’analisi statistica mediante il test U di Mann-Whitney ha riportato una differenza statisticamente significativa ($p = .02$) fra i due gruppi alla suddetta scala. All’MDS-UPDRS-II il gruppo APD-DBS ha registrato un cambiamento medio negativo ($M = -2, SD = 9.7$), mentre il gruppo di controllo ha riportato un cambiamento medio positivo ($M = 1, SD = 5.8$). Anche in questo caso, il test U di Mann-Whitney ha evidenziato una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ($p = .02$).

Le analisi riguardanti la scala MDS-UPDRS-III hanno mostrato nel gruppo APD-DBS un cambiamento medio negativo ($M = -3.5, SD = 13.7$); al contrario, nel gruppo

APD-BMT è stato osservato un cambiamento medio positivo ($M = 2, SD = 11$). Il confronto tra i due gruppi ha fatto emergere una differenza altamente significativa ($p < .001$). Alla scala MDS-UPDRS-IV sono stati riportati un cambiamento medio negativo ($M = -4, SD = 4.3$) nel gruppo APD-DBS e un cambiamento medio positivo ($M=1, SD = 3.7$) nel gruppo di controllo. Ancora una volta, il confronto fra i due gruppi ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p < .001$).

Infine, per quanto riguarda l'Hoehn & Yahr le analisi hanno messo in luce un cambiamento medio negativo per il gruppo APD-DBS ($M = -0.1, SD = 0.7$); invece, il gruppo APD-BMT ha registrato un cambiamento medio positivo ($M = 0.14, SD = 3.7$). Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p = .06$).

La tabella 5, la Figura 15 e Figura 16 evidenziano i risultati spiegati alla LEDD e alle scale descritte.

Tabella 5. Cambiamento nel tempo nei due gruppi alle LEDD e alle scale MDS-UPDRS e Hoehn & Yahr.

	APD-DBS			APD-BMT			<i>p-value</i>
	Baseline	FU	Delta change	Baseline	FU	Delta change	
LEDD	1180.9 (445)	502.8 (312)	-678.7 (415)	1029.4 (395)	971.4 (411)	-19.7 (443)	<0.001*
MDS-UPDRS-I	11 (5.5)	9 (5.8)	-2 (5.2)	12 (5.6)	12 (5.9)	0 (5.4)	0.02*
MDS-UPDRS-II	16 (6.3)	13 (7.7)	-2 (9.7)	14 (6.9)	14 (6.8)	1 (5.8)	0.02*
MDS-UPDRS-III	27 (14)	23 (10.7)	-3.5 (13.7)	25 (11.3)	25 (11.8)	2 (11)	< 0.001*
MDS-UPDRS-IV	9 (3.2)	5 (3.6)	-4 (4.3)	6 (3.8)	7 (3.5)	1 (3.7)	< 0.001*
H&Y	2.5 (0.53)	2.4 (0.64)	-0.1 (0.7)	2 (0.44)	2.4 (0.56)	0.14 (0.6)	0.06

Note. LEDD= *Levodopa Equivalent Daily Dose*; MDS-UPDRS = *Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*; H&Y= *Hoehn & Yahr*.

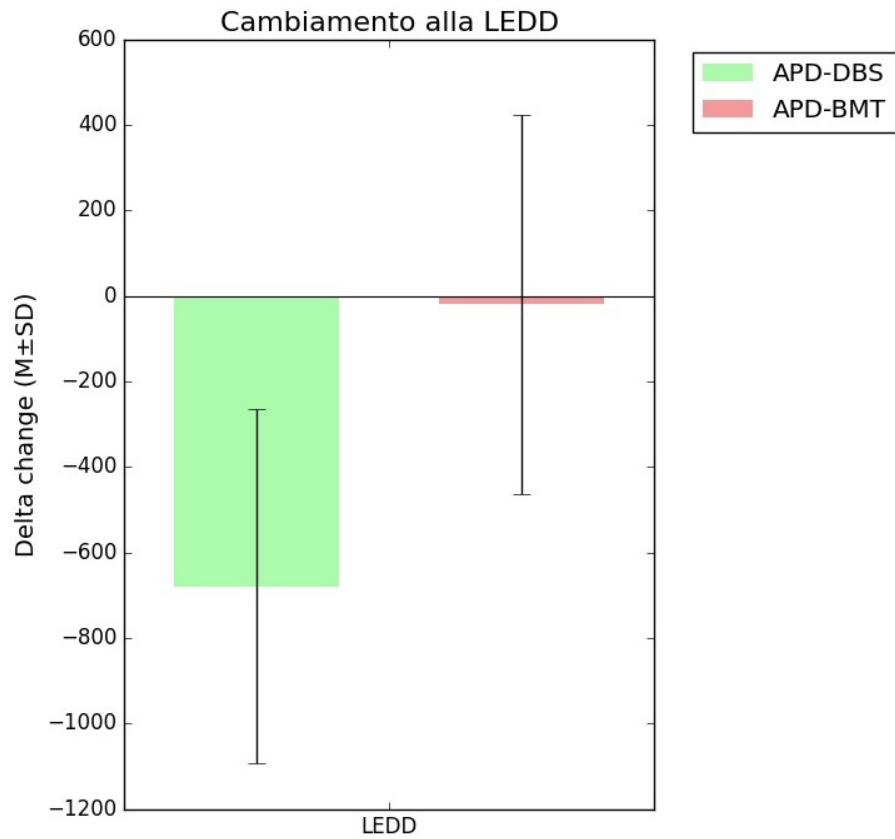


Figura 15. Cambiamento alla LEDD nei due gruppi.

Note. LEDD= *Levodopa Equivalent Daily Dose*

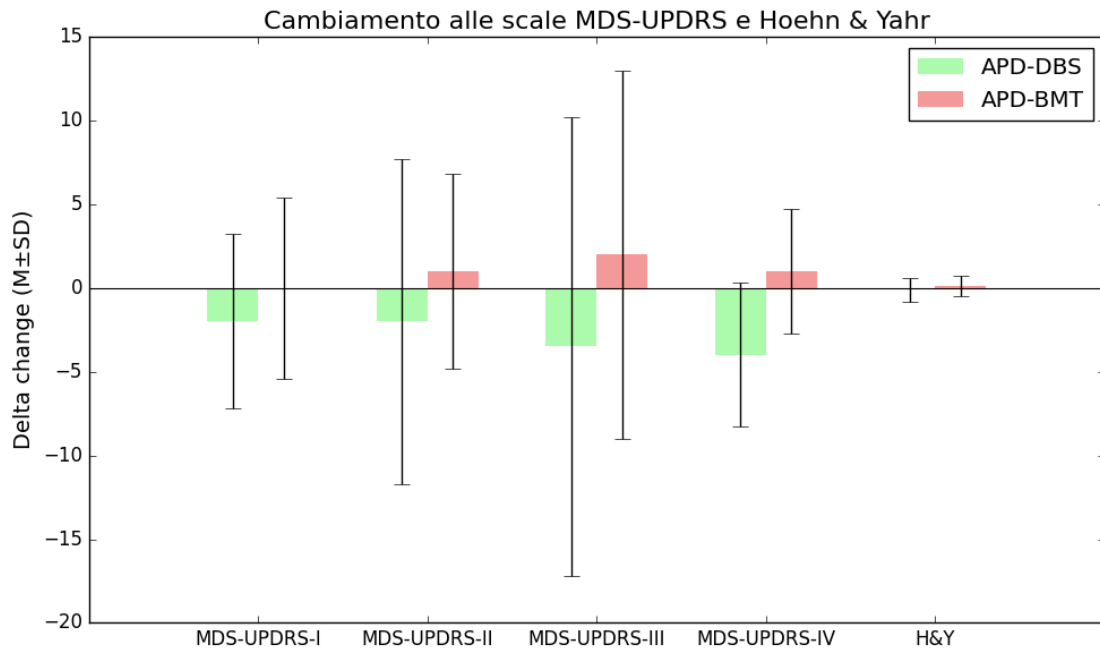


Figura 16. Cambiamento alle scale MDS-UPDRS e Hoehn & Yahr nei due gruppi.

Note. MDS-UPDRS= *Movement Disorder Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale*; H&Y= *Hoehn & Yahr*.

3.4.3 Effetti a breve termine della DBS e del BMT alle scale funzionali e della qualità di vita

Attraverso il calcolo del Delta *change*, alla scala per la qualità di vita PDQ-8 il gruppo APD-DBS ha mostrato un cambiamento medio negativo ($M = -1.1$, $SD = 5.6$), mentre il gruppo APD-BMT ha registrato un cambiamento medio positivo ($M = 0.37$, $SD = 4.5$). L’analisi statistica mediante il test U di Mann-Whitney non ha riportato nessuna differenza statisticamente significativa ($p = .36$) fra i due gruppi.

Alla scala funzionale ADL è stato registrato un cambiamento medio negativo sia per il gruppo APD-DBS ($M = -0.13$, $SD = 0.9$) sia per il gruppo APD-BMT ($M = -0.15$, $SD = 0.83$). Anche in questo caso, il test U di Mann-Whitney non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ($p = .80$). Le analisi riguardanti la scala IADL hanno mostrato nel gruppo APD-DBS un cambiamento medio negativo ($M = -0.5$, $SD = 0.98$), mentre nel gruppo di controllo è stato osservato un cambiamento medio positivo ($M = 0.04$, $SD = 1.68$). Il confronto tra i due gruppi non ha fatto emergere nessuna differenza significativa ($p = .25$).

Infine, per quanto riguarda il PD-CFRS le analisi hanno evidenziato un cambiamento medio positivo sia per il gruppo APD-DBS ($M = 0.44$, $SD = 3.1$) sia per il gruppo di controllo ($M = 1.1$, $SD = 3.7$). Nuovamente, non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p = .31$).

La tabella 6 e la Figura 17 illustrano i risultati relativi alle scale funzionali e della qualità di vita.

Tabella 6. Cambiamento nel tempo nei due gruppi alle scale funzionali e della qualità di vita.

	APD-DBS			APD-BMT			<i>p</i> -value
	Baseline	FU	Delta change	Baseline	FU	Delta change	
PDQ-8	11 (5.7)	10.3 (5.78)	- 1.1 (5.6)	10 (5.2)	10 (5.4)	0.37 (4.5)	0.36
ADL	5 (0.69)	5 (0.85)	-0.13 (0.9)	5(1.01)	5 (0.98)	-0.15 (0.83)	0.80
IADL	6 (1.5)	5 (1.63)	-0.5 (0.98)	5 (1.7)	5 (1.62)	0.04 (1.68)	0.25
PD-CFRS	2 (2.6)	3 (3.88)	0.44 (3.1)	4 (3.7)	5 (5.1)	1.1 (3.7)	0.31

Note. PDQ-8= *Parkinson's Disease Questionnaire*; ADL= *Activities of Daily Living*; IADL= *Instrumental Activities of Daily Living*; PD-CFRS= *Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale*.

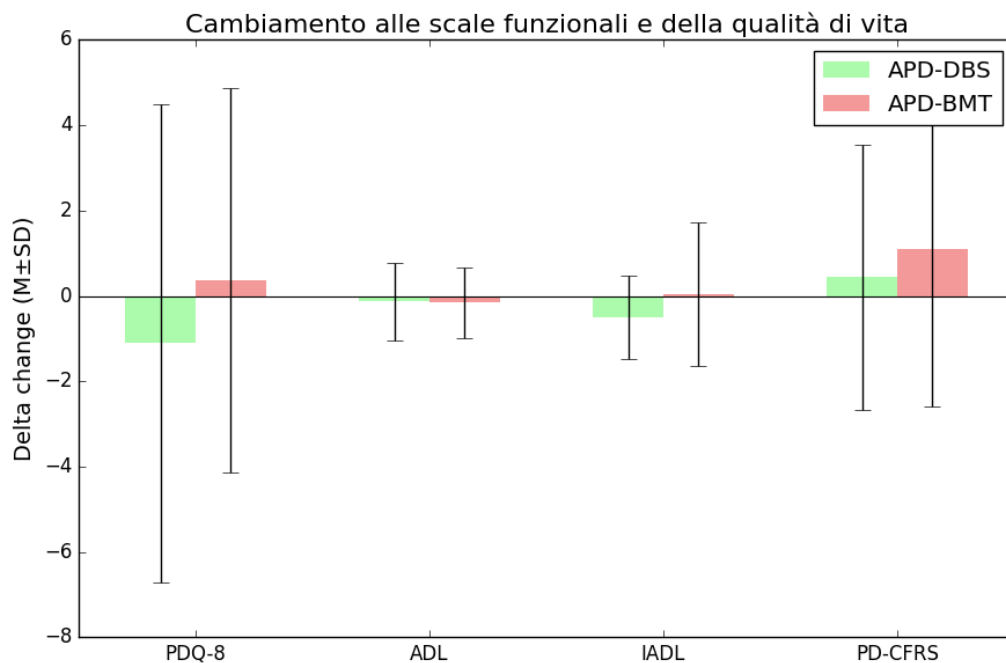


Figura 17. Cambiamento alle scale funzionali nei due gruppi.

Note. PDQ-8= *Parkinson's Disease Questionnaire*; ADL= *Activities of Daily Living*; IADL= *Instrumental Activities of Daily Living*; PD-CFRS= *Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale*.

3.4.4 Effetti a breve termine della DBS e del BMT alle scale comportamentali

Andando ad analizzare il Delta *change*, si può osservare come all'*Apathy Scale* sia presente un cambiamento medio positivo sia nel gruppo APD-DBS ($M = 1.6, SD = 4.4$) sia nel gruppo APD-BMT ($M = 0.5, SD = 5.2$). L'analisi statistica mediante il test U di Mann-Whitney non ha riportato nessuna differenza statisticamente significativa ($p = .37$) fra i due gruppi.

Le analisi riguardanti la STAI-Y 1 hanno mostrato nel gruppo APD-DBS un cambiamento medio negativo ($M = -3.4, SD = 9.5$) e medio positivo ($M = 1.2, SD = 11.2$) nel gruppo APD-BMT. Al confronto fra i due gruppi non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa ($p = .07$). Invece, alla STAI-Y 2 è stato osservato un cambiamento medio negativo ($M = -4.5, SD = 7.3$) nel gruppo APD-DBS; al contrario, è stato registrato un cambiamento medio positivo ($M = 1.4, SD = 8$) nel gruppo APD-BMT. Il confronto fra i due gruppi ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p = .003$).

Alla scala BIS-11 è stato registrato un cambiamento medio negativo sia per il gruppo APD-DBS ($M = -4.1, SD = 7.6$) che per il gruppo APD-BMT ($M = -1.3, SD = 11.6$). Anche in questo caso, il test U di Mann-Whitney non ha evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ($p = .2$). Riguardo alla scala BDI-II è emerso un cambiamento medio positivo per il gruppo APD-DBS ($M = 0.84, SD = 8.4$) e medio negativo per il gruppo di controllo ($M = -1.1, SD = 7.1$). L'analisi statistica di confronto fra i due gruppi non ha riportato alcuna differenza significativa ($p = .33$).

Infine, in quanto alla QUIP-RS le analisi hanno messo in luce un cambiamento medio negativo sia per il gruppo APD-DBS ($M = -1.2, SD = 4.8$) e sia per il gruppo APD-BMT ($M = -2.6, SD = 7.1$). Ancora una volta, non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ($p = .45$).

I risultati appena descritti alle scale comportamentali sono riportati nella tabella 7 e nella Figura 18.

Tabella 7. Cambiamento nel tempo nei due gruppi alle scale comportamentali.

	APD-DBS			APD-BMT			<i>p-value</i>
	Baseline	FU	Delta change	Baseline	FU	Delta change	
APATHY SCALE	12 (4.6)	13 (5.5)	1.6 (4.4)	13 (5.8)	14 (5.9)	0.5 (5.2)	0.37
STAI-Y1	41 (11.02)	37 (8.6)	-3.4 (9.5)	38 (9.7)	38 (10)	1.2 (11.2)	0.07
STAI-Y2	44 (11.1)	40 (9.6)	-4.5 (7.3)	42 (10.2)	42 (9.2)	1.4 (8)	0.003*
BIS-11	62 (11.5)	58 (9.05)	-4.1 (7.6)	62 (9.3)	62 (10.2)	-1.3 (11.6)	0.2
BDI-II	10 (8.4)	11 (7.9)	0.84 (8.4)	12 (8.9)	10 (7)	-1.1 (7.1)	0.33
QUIP-RS	5 (5.3)	4 (4.9)	-1.2 (4.8)	7 (7.5)	5 (5.3)	-2.6 (7.1)	0.45

Note. STAI-Y 1= *State-Trait Anxiety Inventory – Form Y, part 1*; STAI-Y 2= *State-Trait Anxiety Inventory – Form Y, part 2*; BIS-11= *Barratt Impulsiveness Scale – 11*; BDI-II= *Beck Depression Inventory – II*; QUIP-RS= *Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders-Rating Scale*.

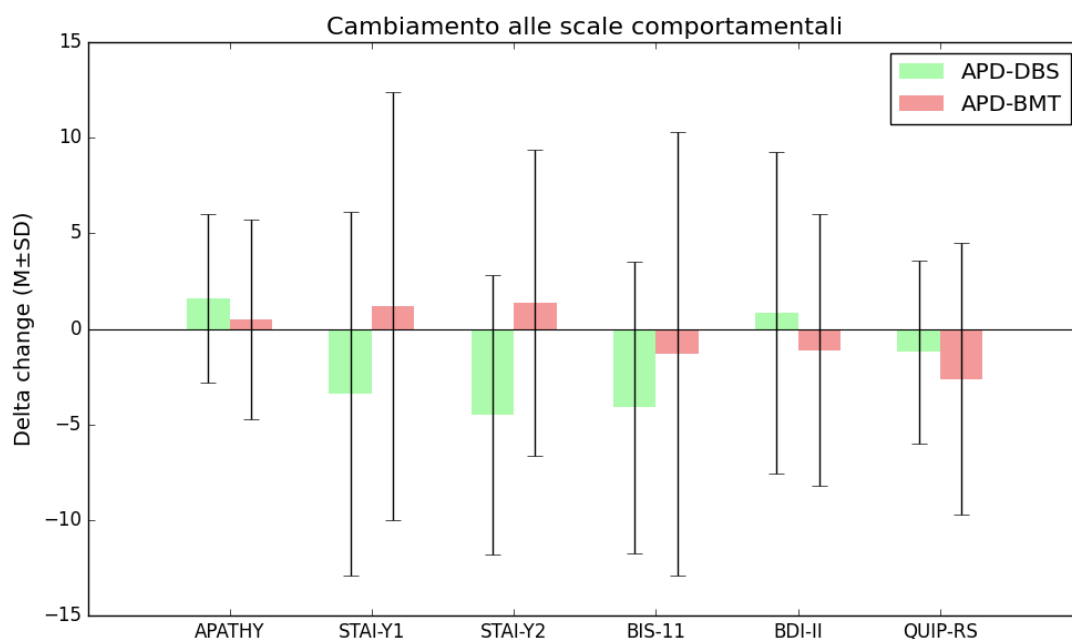


Figura 18. Cambiamento alle scale comportamentali nei due gruppi.

Note. STAI-Y 1= *State-Trait Anxiety Inventory – Form Y, part 1*; STAI-Y 2= *State-Trait Anxiety Inventory – Form Y, part 2*; BIS-11= *Barratt Impulsiveness Scale – 11*; BDI-II= *Beck Depression Inventory – II*; QUIP-RS= *Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders-Rating Scale*.

3.4.5 Effetti a breve termine della DBS e del BMT alle scale cognitive

Il calcolo del Delta *change* ha mostrato che, alla scala globale MoCA, è presente un cambiamento medio negativo sia nel gruppo APD-DBS ($M = -0.78, SD = 2.7$), sia nel gruppo APD-BMT ($M = -0.5, SD = 3.2$). L'analisi statistica mediante il test U di Mann-Whitney non ha riportato nessuna differenza statisticamente significativa ($p = .92$) fra i due gruppi.

Nel dominio attentivo le analisi hanno mostrato nel gruppo APD-DBS un cambiamento medio negativo ($M = -0.39, SD = 1.3$), mentre nel gruppo APD-BMT positivo ($M = 0.09, SD = 0.8$). Al confronto fra i due gruppi non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa ($p = .07$). Il dominio esecutivo ha registrato un cambiamento medio negativo ($M = -0.6, SD = 1$) nel gruppo APD-DBS e nel gruppo di controllo ($M = -0.05, SD = 0.69$). Il confronto fra i due gruppi ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p = .01$).

Le analisi del dominio visuo-spaziale hanno riportato un cambiamento medio negativo sia per il gruppo APD-DBS ($M = -0.66, SD = 1.3$) che per il gruppo APD-BMT ($M = -0.3, SD = 1$). L'analisi statistica di confronto fra i due gruppi non ha riportato alcuna differenza significativa ($p = .7$). Per quanto riguarda il dominio cognitivo della memoria è stato registrato un cambiamento medio negativo per il gruppo APD-DBS ($M = -0.11, SD = 0.84$) e positivo per il gruppo di controllo ($M = 0.02, SD = 0.7$). Anche in questo caso, il test U di Mann-Whitney non ha evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa fra i due gruppi ($p = .32$).

Infine, per il dominio del linguaggio le analisi hanno messo in luce un cambiamento medio negativo sia per il gruppo APD-DBS ($M = -0.12, SD = 0.78$) e sia per il gruppo APD-BMT ($M = -0.2, SD = 0.9$). Non è stata osservata nuovamente alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p = .7$).

Alla tabella 8 e alla Figura 19 sono presenti i risultati descritti alle scale cognitive.

Tabella 8. Cambiamento nel tempo nei due gruppi alle scale cognitive.

	APD-DBS			APD-BMT			<i>p-value</i>
	Baseline	FU	Delta change	Baseline	FU	Delta change	
MoCA	22.8 (4.79)	22.2 (5.12)	-0.78 (2.7)	23.52 (3.7)	23.3 (4.1)	-0.5 (3.2)	0.92
Attenzione	-0.17 (1.08)	-0.75 (1.05)	-0.39 (1.3)	-0.61 (0.6)	-0.52 (0.81)	0.09 (0.8)	0.07
Esecutivo	0.01 (0.57)	-0.54 (1.17)	-0.6 (1)	-0.45 (0.86)	-0.41 (0.87)	-0.05 (0.69)	0.01*
Visuo-spaziale	-0.57 (1.44)	-1.18 (1.7)	-0.66 (1.3)	-0.91 (1.5)	-1.15 (1.33)	-0.3 (1)	0.7
Memoria	-0.45 (0.88)	-0.50 (0.89)	-0.11 (0.84)	-0.76 (0.78)	-0.63 (0.93)	0.02 (0.7)	0.32
Linguaggio	-0.34 (1.08)	-0.41 (1.12)	-0.12 (0.78)	-0.04 (1.05)	-0.25 (1.13)	-0.2 (0.9)	0.7

Note. MoCA= *Montreal Cognitive Assessment*.

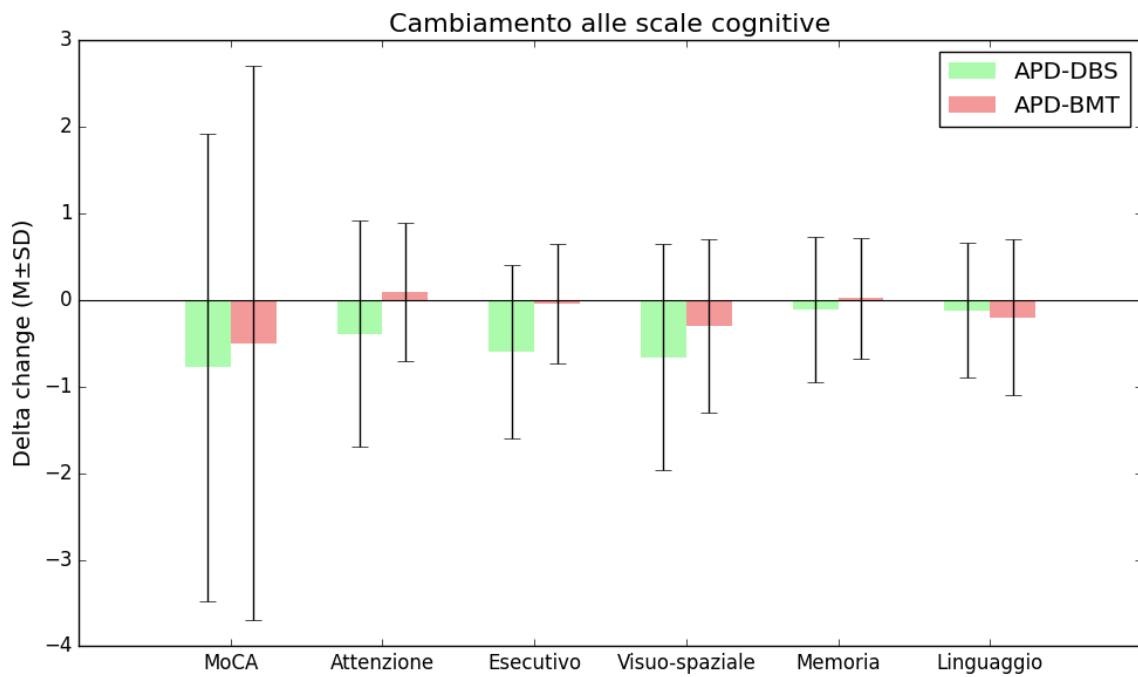


Figura 19. Cambiamento alle scale cognitive nei due gruppi.

Note. MoCA= *Montreal Cognitive Assessment*.

3.5 Discussione

Il presente studio si è preposto di indagare i dibattuti effetti a breve termine della DBS sul profilo cognitivo e comportamentale in una popolazione di pazienti affetta da malattia di Parkinson avanzata. Ai fini di analizzare tali aspetti, ci siamo serviti di un disegno sperimentale retrospettivo caso-controllo, che consentisse di valutare il cambiamento della *performance* alle scale motorie, funzionali, comportamentali e cognitive tra la *baseline* e il FU, rispetto ad un gruppo di controllo idoneo all'intervento, ma che ha proseguito con la sola terapia farmacologica ottimale.

Dalle analisi statistiche è emerso *in primis* come il gruppo sperimentale (APD-DBS) e il gruppo di controllo (APD-BMT) siano estremamente confrontabili alla *baseline* per le caratteristiche demografiche (età, sesso e durata di malattia), ad eccezione della scolarità, che risulta significativamente più alta nel gruppo sottoposto a DBS. Allo stesso modo, le variabili clinico-neuropsicologiche mostrano un alto grado di comparabilità fra i due gruppi, eccetto per la STAI-Y1, in cui il gruppo APD-DBS ha riportato punteggi più alti, indice di una più elevata ansia di stato al momento dello *screening* preoperatorio. Come sostenuto dallo studio di Higginson, Fields, e Tröster (2001) sulla relazione fra ansia e DBS, questo dato può essere interpretato come uno stato d'ansia anticipatoria dovuto all'operazione, che potrebbe aver influenzato le valutazioni iniziali. In alternativa, può essere dovuto ad un effetto collaterale dei farmaci. Come evidenziato da Temel et al. (2020), è fondamentale monitorare eventuali disturbi psichiatrici (come l'ansia) emersi nello *screening* preoperatorio, poiché potrebbero persistere dopo l'intervento e compromettere l'efficacia della DBS sulla qualità di vita del paziente. Come verrà illustrato nel corso del paragrafo, i risultati ottenuti si discostano da questo scenario.

I risultati descritti forniscono solidità al campione dimostrando un ottimo bilanciamento tra i due gruppi alla *baseline*. Inoltre, sebbene di dimensioni limitate, il campione sfrutta a suo favore la natura monocentrica dello studio. Quest'ultima riduce il *bias* di possibili interventi diversificati tra i centri e favorisce un maggior controllo dei dati raccolti, a discapito però di una minore generalizzabilità dei risultati a popolazioni più ampie. In aggiunta, il campione presenta un elemento di novità rispetto alla letteratura esistente, che confronta per lo più pazienti sottoposti a DBS con pazienti non idonei all'intervento. Il gruppo di controllo, infatti, soddisfa rigorosi criteri di inclusione (*cfr.*

Capitolo 3.2.1), il che rende le conclusioni maggiormente indicative dei possibili vantaggi e svantaggi del trattamento con DBS rispetto alla terapia medica tradizionale in una popolazione selezionata di pazienti.

Lo studio ha esaminato poi l'impatto a breve termine della DBS, confrontando nei due gruppi il cambiamento tra la *baseline* e il FU per la LEDD e per ciascuna scala. Le analisi hanno mostrato un significativo miglioramento nei punteggi per ogni sezione dell'MDS-UPDRS nel gruppo APD-DBS rispetto al gruppo APD-BMT. Questi dati sono coerenti con la vasta letteratura scientifica (Castrioto et al., 2013, Krack et al., 2019; Temel et al., 2020), che ha dimostrato a più riprese come la DBS abbia un effetto benefico sulla sintomatologia motoria (misurata dalla MDS-UPDRS-III) e sulle complicanze motorie, come fluttuazioni e discinesie (valutate dalla MDS-UPDRS-IV). I risultati ottenuti sono in linea anche con lo studio di Chou, Taylor, e Patil (2013), che evidenzia come anche gli aspetti non motori e motori delle attività di vita quotidiana (testate dalla sezione I e sezione II) riscontrino un miglioramento già a 6 mesi dal post-operatorio. Per quanto riguarda, invece, l'Hoehn & Yahr è stata riscontrata una stabilità nei punteggi in entrambi i gruppi, suggerendo come la DBS rappresenti un trattamento sicuro, che non provoca un peggioramento della gravità della malattia. Questo dato è supportato anche da Mahlke et al. (2020), i quali hanno osservato come i pazienti trattati con STN-DBS non riportavano punteggi all'Hoehn & Yahr differenti dai pazienti gestiti con terapia farmacologica. Per quanto concerne la LEDD, le analisi hanno evidenziato una significativa riduzione della dose dei farmaci dopaminergici assunti giornalmente nel gruppo APD-DBS, spiegabile alla luce dei significativi miglioramenti riportati nella sintomatologia motoria a seguito dell'intervento chirurgico. Quest'ultimo risultato è in linea con la vasta letteratura a supporto (Krack et al., 2019; Moro et al., 1999; Temel et al., 2020; Weaver et al., 2012; Yamamoto et al., 2017).

Alle scale per le capacità funzionali (ADL e IADL) e cognitive nella vita quotidiana (PD-CFRS) e per la qualità di vita (PDQ-8), entrambi i gruppi non hanno riportato un miglioramento né un peggioramento significativo a breve termine, mostrando una certa stabilità nel tempo e alcuna differenza fra i due gruppi. Tuttavia, questi risultati sono in contrasto con l'ipotesi secondo cui un miglioramento motorio dovrebbe comportare un beneficio funzionale e della qualità di vita. È possibile che i risultati ottenuti riflettano una bassa sensibilità delle scale utilizzate, che essendo composte da un

numero limitato di *item* potrebbero non essere sensibili abbastanza per cogliere un cambiamento nel breve termine. Tuttavia, non ci sono studi sufficienti in letteratura che confermino o meno questa spiegazione. Inoltre, studi come quello di Dafsari et al. (2018) hanno rilevato un miglioramento nella qualità di vita misurata con PDQ-8 dopo 24 mesi, mentre Jost et al. (2020) hanno osservato risultati positivi a 36 mesi. Da queste ricerche, si può presupporre che l'inefficacia della scala PDQ-8 nell'identificare cambiamenti a breve termine nel presente studio possa essere attribuita ad un FU troppo ravvicinato temporalmente. Pertanto, sarebbe opportuno, in futuro, analizzare questa scala con FU più lunghi.

Alle scale comportamentali il primo aspetto emerso è il mantenimento del punteggio in entrambi i gruppi all'*Apathy Scale*, STAI-Y 1, BIS-11, BDI-II e QUIP-RS. Questi risultati sono indice che la DBS non ha avuto alcuna influenza specifica sui sintomi psichiatrici e comportamentali, quali apatia, ansia di stato, impulsività e depressione, non determinando alcun peggioramento di questi. Questo dato è in linea con i più recenti studi retrospettivi, come descritto nello studio longitudinale di Abbes et al. (2018) e nella revisione di Fasano et al. (2012). In questo modo, si evidenzia nuovamente la sicurezza della DBS nel trattamento della malattia di Parkinson, contrariamente ad alcune ricerche che hanno rilevato nel post-operatorio la comparsa o l'esacerbarsi di ansia (Fasano et al., 2012), apatia (Hariz e Blomstedt, 2022; Krack et al., 2019) depressione, ideazione suicidaria (Bronstein et al., 2011; Krack et al., 2019; Malvea et al., 2022) e impulsività (Combs et al., 2015). Un secondo aspetto significativo dei risultati ottenuti riguarda il gruppo di pazienti sottoposto alla DBS, che ha ottenuto un miglioramento dei punteggi alla STAI- Y 2, ovvero all'ansia di tratto o, meglio, generale. Infatti, non essendo emersa alla *baseline* un'ansia di tratto significativa, ai fini di questa ricerca, questa forma di ansia viene interpretata non come una predisposizione stabile, ma piuttosto come un'ansia generale, abituale o quotidiana. Questo risultato può essere spiegato da diverse ipotesi ancora piuttosto controverse in letteratura. Ad esempio, lo studio Higginson et al. (2001) suggerisce che un miglioramento dell'ansia può essere secondario a un miglioramento del funzionamento motorio postoperatorio. Inoltre, può essere anche dovuto ad una diminuzione dell'ansia anticipatoria preoperatoria (ipotesi in linea con l'alta ansia di stato riscontrata alla *baseline*) per il superamento dell'evento ansiogeno, rappresentato dall'intervento chirurgico o da una minore preoccupazione dei sintomi motori a seguito

di questo. La metanalisi di Couto, Monteiro, Oliveira, Lunet, e Massano (2014) conferma questi risultati, mostrando che l'ansia (valutata anch'essa con STAI-Y 1 e 2) tende a migliorare dopo la DBS rispetto al preoperatorio, con effetti più marcati nel breve termine e più blandi nel lungo termine. Tuttavia, i risultati osservati non sono coerenti con quelli dello studio di Chang et al. (2012), che hanno riscontrato un peggioramento dell'ansia di tratto a partire dai 3 mesi post-intervento, evidenziando anche una correlazione tra i punteggi dell'ansia di tratto e i cambiamenti di voltaggio e della larghezza dell'impulso, suggerendo un coinvolgimento dei parametri di stimolazione che aumentano nel tempo.

È interessante notare quanto emerso alle scale cognitive: *in primis* il funzionamento cognitivo globale, misurato con il MoCA, è rimasto invariato nel tempo in entrambi i gruppi. Questo risultato, oltre ad indicare che la DBS non compromette la cognizione globale, può essere attribuito ai rigorosi criteri di reclutamento adottati, in cui un declino cognitivo rappresentava un fattore di esclusione. Quanto riportato è in linea con la recente revisione sistematica di Rački et al. (2022), che non ha riscontrato un decremento della cognizione globale a seguito della DBS, evidenziando una stabilità tra le valutazioni pre e post-intervento. Anche i domini dell'attenzione, memoria, linguaggio e visuo-spaziale sono rimasti stabili nei due gruppi. La revisione di Rački conferma un mantenimento della memoria e dell'attenzione a seguito della DBS, mentre contrastanti sono le evidenze riguardanti il dominio-visuo-spaziale. Per quanto riguarda il linguaggio, come espresso nella metanalisi di Combs et al. (2015), i risultati per tale dominio sono eterogenei, nonostante sia ampiamente riconosciuto che sia la funzione cognitiva maggiormente compromessa dalla DBS, con difficoltà specialmente nella fluenza verbale, in particolar modo nella fluenza semantica, seguita poi dalla fluenza fonemica (*cf. infra*). La stabilità riscontrata nella funzione linguistica non sembra quindi essere totalmente in linea con la letteratura corrente, ma è possibile che questo risultato sia legato ai rigidi criteri di reclutamento adottati per il campione. È importante sottolineare, tuttavia, che le analisi sono state condotte utilizzando lo *z-compound*, che fornisce una misura pura del dominio. Di conseguenza, non è stato valutato l'impatto del trattamento su ogni specifica scala (*Boston Naming Test*, Denominazione e Fluenze semantiche), da cui potrebbero emergere, con futuri approfondimenti, differenze significative specificamente alle fluenze semantiche.

È importante evidenziare il cambiamento significativo emerso nel dominio esecutivo, in cui il gruppo sottoposto a DBS ha mostrato un calo della *performance* (M al Delta *change* pari a -0.6), senza però raggiungere un valore pari o inferiore a -1.5, indicatore di funzione cognitiva alterata. Il risultato ottenuto è coerente con quanto emerso da uno studio simile di Daniels et al. (2010), che ha riportato un declino delle funzioni esecutive a 6 mesi dall'operazione rispetto ad un gruppo di pazienti con Parkinson trattati con BMT. Quanto da noi osservato può avere molteplici spiegazioni, tra cui gli effetti della procedura chirurgica (*cf.* Capitolo 2.6.2): la traiettoria degli elettrodi, diretta ai gangli della base, attraversa la corteccia prefrontale, causandole danni che possono portare ad un declino cognitivo (Isler, Albi, Schaper, Temel, e Duits, 2016). Inoltre, esistono complessi meccanismi patofisiologici alla base dei deficit cognitivi post-DBS, tra cui gli effetti della stimolazione sui gangli della base e sulle aree corticali ad essi connesse, come la corteccia prefrontale dorsolaterale (*Dorsolateral Prefrontal Cortex*, DLPFC), l'OFC laterale e la ACC. Queste regioni sono coinvolte nel funzionamento esecutivo e la loro stimolazione può portare a disfunzioni cognitive (Cernera et al., 2016). Un esempio riguarda il calo della *performance* nel test di Stroop (test utilizzato anche nel presente studio), che è attribuito ad una ipoattivazione dell'ACC secondaria alla stimolazione chirurgica (Campbell et al., 2008). Una seconda ipotesi, che può spiegare i risultati ottenuti nel dominio esecutivo in questa coorte di pazienti, ha portato a concentrare l'attenzione proprio sui test specifici che sono stati utilizzati per valutare questo dominio (Test di Stroop, *Clock Drawing Test*, FAB, fluenze fonemiche e Somiglianze). Di fatto, bisogna sottolineare che l'utilizzo degli *z-compound* per le analisi non ha consentito di comprendere quale test, o quali test, abbiano contribuito al peggioramento dell'intero dominio esecutivo. Tuttavia, sulla base della vasta letteratura a disposizione (Bucur e Papagno, 2022; Castelli et al., 2009; De Souza e Hamdan, 2020; Isler et al., 2016; Tesio et al., 2018; Højlund, Petersen, Sridharan, e Østergaard, 2016; Wyman-Chick, 2016) è possibile speculare che il peggioramento osservato nelle funzioni esecutive possa essere principalmente attribuibile alle fluenze fonemiche. Se questa ipotesi dovesse essere confermata da ulteriori approfondimenti, sarebbe opportuno indagare anche il preciso meccanismo cognitivo alla base di questo declino. La letteratura presenta diverse teorie che cercano di spiegare tale deficit, e attualmente rimane poco chiaro se esso sia dovuto ad una ridotta motivazione (secondaria alla presenza di apatia), a disfunzioni in specifici

domini lessicali (deficit linguistico), a un deficit disesecutivo (derivante da lesioni frontali lungo la traiettoria degli elettrodi) o ad un cambiamento nella velocità di elaborazione (Foley et al., 2017). Quest'ultima ipotesi suggerisce che essendo il test a tempo, la difficoltà potrebbe non essere di natura esecutiva, ma piuttosto riconducibile ad un rallentamento cognitivo che porta a tempi di reazione più lenti e ad una maggiore latenza nelle decisioni lessicali (Ehlen et al., 2013). Per verificare questa ipotesi sarebbe opportuno in futuro testare i pazienti con compiti che valutino i tempi di reazione. Inoltre, come accennato poco prima, una più bassa *performance* alle funzioni esecutive potrebbe derivare anche da una difficoltà al Test di Stroop, come riportato nello studio di Campbell et al. (2008); tuttavia, non possiamo affermarlo con certezza. Un'ulteriore ipotesi che potrebbe spiegare il calo della *performance* nelle funzioni esecutive riguarda la significativa riduzione della LEDD osservata nei risultati. In linea con questa ipotesi, lo studio di Yamanaka et al. (2011) ha evidenziato come il calo delle funzioni esecutive nel breve termine post-DBS potrebbe essere causato, almeno in parte, da una riduzione eccessiva della terapia dopaminergica. Inoltre, lo studio di Sáez-Zea, Escamilla-Sevilla, Katati, e Mínguez-Castellanos (2012) ha suggerito che livelli ridotti di farmaci dopaminergici, frequentemente riportati dopo la DBS, potrebbero influenzare i cali della fluency fonemica. Tuttavia, le metanalisi di Parsons, Rogers, Braaten, Woods, e Tröster, (2006) e di Combs et al. (2015) non hanno trovato alcun legame tra i livelli ridotti di terapia dopaminergica tra *baseline* e FU con il calo della *performance* nelle fluency verbali. Alla luce di questi risultati in letteratura, sarebbe opportuno in futuro approfondire ulteriormente tramite analisi correlazioni per verificare l'influenza di una LEDD ridotta sulle funzioni esecutive a seguito dell'intervento chirurgico.

Concludendo, l'approccio basato sul calcolo degli *z-compound*, sebbene sia estremamente utile per valutare la *performance* generale del dominio cognitivo considerato, potrebbe nascondere informazioni rilevanti riguardo a quali aspetti specifici delle funzioni esecutive siano maggiormente influenzati dalla DBS. Pertanto, sarebbe opportuno condurre delle analisi *post-hoc* che permettano di esaminare più da vicino i singoli test, al fine di chiarire le motivazioni alla base di questo peggioramento. Sarebbe altresì importante analizzare come questi test correlino con altre variabili, come il cambiamento nella posologia dei farmaci in relazione alla LEDD, o l'età, per comprendere se gli effetti riportati in queste funzioni cerebrali siano dovuti alla normale

progressione della malattia o meno (Cernera, Okun, e Gunduz, 2019). Tuttavia, va sottolineato che, sebbene il campione sia ben bilanciato, la sua generalizzabilità è limitata, il che potrebbe influenzare l'interpretazione dei risultati e le conclusioni tratte dallo studio. Di conseguenza, sarebbe opportuno ampliare il campione in approfondimenti futuri, al fine di ovviare a queste limitazioni metodologiche.

3.6 Conclusione

Il presente studio retrospettivo caso-controllo ha contribuito ad arricchire la letteratura odierna, esplorando i controversi effetti a breve termine della DBS sul profilo cognitivo e comportamentale dei pazienti affetti da malattia di Parkinson avanzata, confrontando l'intervento chirurgico con la sola terapia farmacologica ottimale assunta dal gruppo di controllo.

Alla luce dei risultati ottenuti, si può concludere che la DBS contribuisca ad un miglioramento della sintomatologia motoria e ad una riduzione della posologia dei farmaci dopaminergici, in linea con la vasta letteratura a supporto. Inoltre, dimostra di essere un trattamento sicuro anche per gli aspetti funzionali e della qualità di vita del paziente, in quanto non sono stati osservati dei peggioramenti in seguito all'operazione. L'intervento chirurgico non sembra avere effetti invalidanti nemmeno sugli aspetti psichiatrici e comportamentali, anzi ha portato ad un miglioramento dell'ansia generale rispetto ad una significativa ansia di stato rilevata nel preoperatorio, suggerendo un potenziale beneficio psicologico derivante dalla procedura. Dal punto di vista cognitivo, invece, la *performance* è rimasta piuttosto stabile dopo l'intervento, sia per quanto concerne la cognizione globale, ma anche per i singoli domini dell'attenzione, memoria, linguaggio e capacità visuo-spaziali, ad eccezione delle funzioni esecutive, in cui è stato riscontrato un calo della *performance*, che richiederà ulteriori indagini.

In conclusione, lo studio non solo evidenzia la sicurezza della DBS nel trattamento della malattia di Parkinson, ma sottolinea anche la complessità degli effetti che questo intervento può avere sul profilo cognitivo e comportamentale dei pazienti. Per offrire un quadro più completo e dettagliato degli esiti della DBS, sarebbe utile approfondirli ulteriormente in studi futuri con FU più lunghi e un campione più ampio. In aggiunta, è bene che vengano condotte delle analisi *post-hoc* per valutare con maggiore precisione i cambiamenti nel tempo dei domini cognitivi, in particolare delle funzioni esecutive e dei

rispettivi test specifici, integrando variabili cliniche e farmacologiche. In questo modo, sarà possibile comprendere in maniera più esaustiva l'impatto di questa efficace procedura chirurgica, contribuendo così all'ottimizzazione delle strategie terapeutiche per i pazienti affetti da malattia di Parkinson.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- Abbes, M., Lhommée, E., Thobois, S., Klinger, H., Schmitt, E., Bichon, A., Castrioto, A., Xie, J., Fraix, V., Kistner, A., Péliissier, P., Seigneuret, É., Chabardès, S., Mertens, P., Broussolle, E., Moro, E., & Krack, P. (2018). Subthalamic stimulation and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: results from a long-term follow-up cohort study. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, *89*(8), 836–843. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316373>
- Antonini, A., Landi, A., Mariani, C., DeNotaris, R., & Pezzoli, G. (2004). Deep brain stimulation and its effect on sleep in Parkinson's disease. *Sleep Medicine*, *5*(2), 211–214. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2003.10.011>
- Appollonio, I., Leone, M., Isella, V., Piamarta, F., Consoli, T., Villa, M. L., ... & Nichelli, P. (2005). The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurological sciences*, *26*, 108-116.
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet. Neurology*, *15*(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Associazione Italiana Giovani Parkinsoniani. (n.d.). *La terapia di stimolazione cerebrale profonda*. <https://www.parkinsongiovani.com/informare/trattamento-tramite-dbs>
- Aum, D. J., & Tierney, T. S. (2018). Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Front Biosci (Landmark Ed)*, *23*(1), 162-182.
- Balestrino, R., & Schapira, A. (2019). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, *27*(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). Beck depression inventory–II. *Psychological assessment*.
- Belvisi, D., Pellicciari, R., Fabbrini, G., Tinazzi, M., Berardelli, A., & Defazio, G. (2020). Modifiable risk and protective factors in disease development, progression and clinical subtypes of Parkinson's disease: What do prospective studies suggest? *Neurobiology of Disease*, *134*, 104671. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104671>

- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00218-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00218-x)
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- Bronstein, J. M., Tagliati, M., Alterman, R. L., Lozano, A. M., Volkmann, J., Stefani, A., Horak, F. B., Okun, M. S., Foote, K. D., Krack, P., Pahwa, R., Henderson, J. M., Hariz, M. I., Bakay, R. A., Rezai, A., Marks, W. J., Moro, E., Vitek, J. L., Weaver, F. M., . . . DeLong, M. R. (2011). Deep brain stimulation for Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 68(2). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.260>
- Bucur, M., & Papagno, C. (2022). Deep Brain stimulation in Parkinson Disease: A Meta-analysis of the long-term neuropsychological outcomes. *Neuropsychology Review*, 33(2), 307–346. <https://doi.org/10.1007/s11065-022-09540-9>
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., & Zonato, F. (2002a). Una versione abbreviata del test di Stroop: dati normativi nella popolazione italiana. *Nuova rivista di neurologia*, 12, 111-115.
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., & Venneri, A. (2002b). Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurological sciences*, 22, 443-447.
- Campbell, M., Karimi, M., Weaver, P., Wu, J., Perantie, D., Golchin, N., Tabbal, S., Perlmutter, J., & Hershey, T. (2008). Neural correlates of STN DBS-induced cognitive variability in Parkinson disease. *Neuropsychologia*, 46(13), 3162–3169. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.012>
- Carcenac, C., Favier, M., Vachez, Y., Lacombe, E., Carnicella, S., Savasta, M., & Boulet, S. (2015). Subthalamic deep brain stimulation differently alters striatal dopaminergic receptor levels in rats. *Movement Disorders*, 30(13), 1739-1749.
- Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., Gainotti, G. U. I. D., Fadda, L., Gallassi, R., Lorusso, S., ... & Parnetti, L. (1996). The mental deterioration battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *European neurology*, 36(6), 378-384.

- Castelli, L., Rizzi, L., Zibetti, M., Angrisano, S., Lanotte, M., & Lopiano, L. (2009). Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: A prospective controlled study. *Parkinsonism & Related Disorders*, *16*(2), 115–118. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.08.010>
- Castrioto, A., Volkmann, J., & Krack, P. (2013). Postoperative management of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Handbook of clinical neurology*, *116*, 129–146. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00011-5>
- Certera, S., Okun, M. S., & Gunduz, A. (2019). A review of cognitive outcomes across movement disorder patients undergoing deep brain stimulation. *Frontiers in neurology*, *10*, 419.
- Chang, C., Li, N., Wu, Y., Geng, N., Ge, S., Wang, J., Wang, X., & Wang, X. (2012). Associations between bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) and anxiety in Parkinson's disease patients: a controlled study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *24*(3), 316–325. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11070170>
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, *5*(3), 235-245.
- Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A., & Martinez-Martin, P. (2011). Parkinson's disease: The non-motor issues. *Parkinsonism & Related Disorders*, *17*(10), 717–723. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.02.018>
- Chou, K. L., Taylor, J. L., & Patil, P. G. (2013). The MDS–UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *19*(11), 966–969. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.06.010>
- Combs, H. L., Folley, B. S., Berry, D. T. R., Segerstrom, S. C., Han, D. Y., Anderson-Mooney, A. J., Walls, B. D., & Van Horne, C. (2015). Cognition and depression following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, *25*(4), 439–454. <https://doi.org/10.1007/s11065-015-9302-0>

- Corsi, P. M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain.
- Costa, A., Bagoj, E., Monaco, M., Zabberoni, S., De Rosa, S., Papantonio, A. M., ... & Carlesimo, G. A. (2014). Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. *Neurological Sciences, 35*, 365-372.
- Couto, M. I., Monteiro, A., Oliveira, A., Lunet, N., & Massano, J. (2014). Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Acta Médica Portuguesa, 27*(3), 372-382.
- Dafsari, H. S., Silverdale, M., Strack, M., Rizos, A., Ashkan, K., Mahlstedt, P., Sachse, L., Steffen, J., Dembek, T. A., Visser-Vandewalle, V., Evans, J., Antonini, A., Martinez-Martin, P., Ray-Chaudhuri, K., & Timmermann, L. (2018). Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 33*(3), 421–430. <https://doi.org/10.1002/mds.27283>
- Daniels, C., Krack, P., Volkmann, J., Pinsker, M. O., Krause, M., Tronnier, V., ... & Witt, K. (2010). Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 25*(11), 1583-1589.
- de Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology, 5*(6), 525–535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
- Defer, G. L., Widner, H., Marié, R. M., Rémy, P., & Levivier, M. (1999). Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 14*(4), 572–584. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199907\)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c)
- De Souza Arten, T. L., & Hamdan, A. C. (2020). Executive Functions in Parkinson's disease with and without Deep Brain Stimulation (DBS): A systematic review. *Dementia & Neuropsychologia, 14*(2), 178–185. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-020012>
- Dickson, D. W. (2017). Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders, 46*, S30–S33. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.033>

- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. F. A. B. (2000). The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621-1626.
- Ehlen, F., Krugel, L. K., Vonberg, I., Schoenecker, T., Kühn, A. A., & Klostermann, F. (2013). Intact Lexicon Running Slowly – Prolonged Response Latencies in Patients with Subthalamic DBS and Verbal Fluency Deficits. *PLoS ONE*, *8*(11), e79247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079247>
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *22*(12), 1689-1707.
- Fasano, A., Daniele, A., & Albanese, A. (2012). Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet. Neurology*, *11*(5), 429–442. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70049-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70049-2)
- Foley, J. A., Foltynie, T., Zrinzo, L., Hyam, J. A., Limousin, P., & Cipolotti, L. (2017). Apathy and Reduced Speed of Processing Underlie Decline in Verbal Fluency following DBS. *Behavioural Neurology*, *2017*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2017/7348101>
- Fossati, A., Somma, A., Karyadi, K. A., Cyders, M. A., Bortolla, R., & Borroni, S. (2016). Reliability and validity of the Italian translation of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale in a sample of consecutively admitted psychotherapy patients. *Personality and Individual Differences*, *91*, 1-6.
- Gallagher, D. A., & Schrag, A. (2012). Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *46*(3), 581–589. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.041>
- Giovagnoli, A. R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M., & Capitani, E. (1996). Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *The Italian journal of neurological sciences*, *17*, 305-309.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., . . .

- LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Gullett, J. M., Price, C. C., Nguyen, P., Okun, M. S., Bauer, R. M., & Bowers, D. (2013). Reliability of three Benton Judgment of Line Orientation short forms in idiopathic Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 27(7), 1167-1178.
- Han, J. W., Ahn, Y. D., Kim, W., Shin, C. M., Jeong, S. J., Song, Y. S., Bae, Y. J., & Kim, J. (2018). Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Korean Medical Science*, 33(47). <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e300>
- Hariz, M., & Blomstedt, P. (2022). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Internal Medicine*, 292(5), 764–778. <https://doi.org/10.1111/joim.13541>
- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33(6), 599–614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x>
- Hershey, T., Revilla, F. J., Wernle, A. R., McGee-Minnich, L., Antenor, J. V., Videen, T. O., ... & Perlmutter, J. S. (2003). Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology*, 61(6), 816-821.
- Higginson, C. I., Fields, J. A., & Tröster, A. I. (2001). Which symptoms of anxiety diminish after surgical interventions for Parkinson disease? *PubMed*, 14(2), 117–121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11417665>
- Isler, C., Albi, A., Schaper, F. L., Temel, Y., & Duits, A. (2016). Neuropsychological Outcome in Subthalamic Nucleus Stimulation Surgeries with Electrodes Passing through the Caudate Nucleus. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 94(6), 413–420. <https://doi.org/10.1159/000453278>
- Jakobs, M., Fomenko, A., Lozano, A. M., & Kiening, K. L. (2019). Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Molecular Medicine*, 11(4). <https://doi.org/10.15252/emmm.201809575>

- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R., & Hyman, N. (1997). The PDQ-8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychology and Health*, 12(6), 805-814.
- Jost, S. T., Sauerbier, A., Visser-Vandewalle, V., Ashkan, K., Silverdale, M., Evans, J., Loehrer, P. A., Rizos, A., Petry-Schmelzer, J. N., Reker, P., Fink, G. R., Franklin, J., Samuel, M., Schnitzler, A., Barbe, M. T., Antonini, A., Martinez-Martin, P., Timmermann, L., Ray-Chaudhuri, K., & Dafsari, H. S. (2020). A prospective, controlled study of non-motor effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: results at the 36-month follow-up. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 91(7), 687–694. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322614>
- Katz, S., Downs, T. D., Cash, H. R., & Grotz, R. C. (1970). Progress in development of the index of ADL. *The gerontologist*, 10(1_Part_1), 20-30.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 9(12), 1200–1213. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70212-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70212-x)
- Klimaschewski, L. P. (2022). Parkinson's and Alzheimer's today. In *Springer eBooks*. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-66369-1>
- Kouli, A., Torsney, K. M., & Kuan, W. (2018). Parkinson's Disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. In *Codon Publications eBooks* (pp. 3–26). <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>
- Krack, P., Volkmann, J., Tinkhauser, G., & Deuschl, G. (2019). Deep brain stimulation in Movement Disorders: From Experimental surgery to Evidence-Based therapy. *Movement Disorders*, 34(12), 1795–1810. <https://doi.org/10.1002/mds.27860>
- Kulisevsky, J., De Bobadilla, R. F., Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., Campolongo, A., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Ribosa-Nogué, R., & Villa-Bonomo, C. (2013). Measuring functional impact of cognitive impairment: Validation of the Parkinson's

Disease Cognitive Functional Rating Scale. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(9), 812–817. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.007>

Lawton, M., Brody, E., & Médecin, U. (1969). Instrumental activities of daily living (IADL). *gerontologist*, 9, 179-186.

Limousin, P., & Foltynie, T. (2019). Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(4), 234–242. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0145-9>

Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Broussolle, E., Perret, J. E., & Benabid, A. (1995). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 10(5), 672–674. <https://doi.org/10.1002/mds.870100523>

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

Mahlknecht, P., Peball, M., Mair, K., Werkmann, M., Nocker, M., Wolf, E., Eisner, W., Bajaj, S., Quirbach, S., Peralta, C., Eschlböck, S., Wenning, G. K., Willeit, P., Seppi, K., & Poewe, W. (2020). Has deep brain stimulation changed the very Long-Term outcome of Parkinson's disease? a controlled longitudinal study. *Movement Disorders Clinical Practice*, 7(7), 782–787. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13039>

Malek, N. (2019). Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Neurology India*, 67(4), 968. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.266268>

Malvea, A., Babaei, F., Boulay, C., Sachs, A., & Park, J. (2022). Deep brain stimulation for Parkinson's Disease: A Review and Future Outlook. *Biomedical Engineering Letters*, 12(3), 303–316. <https://doi.org/10.1007/s13534-022-00226-y>

Martinez-Martin, P., Chaudhuri, K. R., Rojo-Abuin, J. M., Rodriguez-Blazquez, C., Alvarez-Sanchez, M., Arakaki, T., ... & Goetz, C. G. (2015). Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *European Journal of Neurology*, 22(1), 37-43.

- Mehanna, R., Bajwa, J. A., Fernandez, H., & Shukla, A. a. W. (2017). Cognitive impact of deep brain stimulation on Parkinson's disease patients. *Parkinson S Disease*, 2017, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2017/3085140>
- Miocinovic, S., Somayajula, S., Chitnis, S., & Vitek, J. L. (2013). History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurology*, 70(2), 163. <https://doi.org/10.1001/2013.jamaneurol.45>
- Moro, E., Scerrati, M., Romito, L. M. A., Roselli, R., Tonali, P., & Albanese, A. (1999). Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*, 53(1), 85-85.
- Nassery, A., Palmese, C. A., Sarva, H., Groves, M., Miravite, J., & Kopell, B. H. (2016). Psychiatric and cognitive effects of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(10). <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0690-1>
- Nocentini, U., Giordano, A., Vincenzo, S. D., Panella, M., & Pasqualetti, P. (2006). The Symbol Digit Modalities Test--Oral version: Italian normative data. *Functional neurology*, 21(2), 93-96.
- Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., & Laiacona, M. (1986). Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine: Taratura su soggetti normali. *Archivio di psicologia, neurologia e psichiatria*
- Okun MS, Fernandez HH, Pedraza O, Misra M, Lyons KE, Pahwa R, Tarsy D, Scollins L, Corapi K, Friehs GM, Grace J, Romrell J, Foote KD. Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology*. 2004 Jul 13;63(1):161-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000133122.14824.25. PMID: 15249630.
- Orsini, A., & Pezzuti, L. (2015). WAIS-IV. Contributo alla taratura italiana (70-90 anni). In *WAIS-IV. Contributo alla taratura italiana (70-90 anni)*. (Vol. 1, pp. 1-70). Giunti OS.
- Orth, L., Meeh, J., Gur, R. C., Neuner, I., & Sarkheil, P. (2022). Frontostriatal circuitry as a target for fMRI-based neurofeedback interventions: A systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.933718>
- Papagno, C., & Bolognini, N. (2020). *Neuropsicologia delle demenze*. Bologna: Il Mulino.

- Papagno, C., & Trojano, L. (2017). Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. I: cognitive impairments. *Neurological Sciences*, 39(2), 215–223. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3154-8>
- Paredes-Rodriguez, E., Vegas-Suarez, S., Morera-Herreras, T., De Deurwaerdere, P., & Miguelez, C. (2020). The noradrenergic system in Parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00435>
- Parsons, T. D., Rogers, S. A., Braaten, A. J., Woods, S. P., & Tröster, A. I. (2006). Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 5(7), 578-588.
- Pedrabissi, L., & Santinello, M. (1989). Verifica della validità dello STAI forma Y di Spielberger. *Giunti Organizzazioni Speciali*.
- Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European journal of neurology*, 15, 14-20.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., Schrag, A., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Poletti, M., De Rosa, A., & Bonuccelli, U. (2012). Affective symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 317(1–2), 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.02.022>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Rački, V., Hero, M., Rožmarić, G., Papić, E., Raguž, M., Chudy, D., & Vuletić, V. (2022). Cognitive impact of deep brain stimulation in Parkinson's Disease patients: a Systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.867055>
- Rao, S. S., Hofmann, L. A., & Shakil, A. (2006). Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *American family physician*, 74(12), 2046-2054.

- Sáez-Zea, C., Escamilla-Sevilla, F., Katati, M. J., & Mínguez-Castellanos, A. (2012). Cognitive effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a controlled study. *European neurology*, *68*(6), 361-366.
- Santangelo, G., Siciliano, M., Pedone, R., Vitale, C., Falco, F., Bisogno, R., Siano, P., Barone, P., Grossi, D., Santangelo, F., & Trojano, L. (2014). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, *36*(4), 585–591. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1995-y>
- Schapira, A. H., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, *18*(7), 435–450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- Schapira, A. H., & Jenner, P. (2011). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *26*(6), 1049–1055. <https://doi.org/10.1002/mds.23732>
- Schulte, C., & Gasser, T. (2011). Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression. *The application of clinical genetics*, *4*, 67–80. <https://doi.org/10.2147/TACG.S11639>
- Sica, C., & Ghisi, M. (2007). The Italian versions of the Beck Anxiety Inventory and the Beck Depression Inventory-II: Psychometric properties and discriminant power. *Leading-edge psychological tests and testing research*, 27-50.
- Siciliano, M., Santangelo, G., D'Iorio, A., Basile, G., Piscopo, F., Grossi, D., & Trojano, L. (2016). Rouleau version of the Clock Drawing Test: age-and education-adjusted normative data from a wide Italian sample. *The Clinical Neuropsychologist*, *30*(sup1), 1501-1516.
- Spielberger, C. D., Gonzalez-Reigosa, F., Martinez-Urrutia, A., Natalicio, L. F., & Natalicio, D. S. (1971). The state-trait anxiety inventory. *Revista Interamericana de Psicología/Interamerican journal of psychology*, *5*(3 & 4).
- Spinnler, H. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Ital J Neurol Sci*, *6*, 47–50.

- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *4*(2), 134-139.
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, *139*(S1), 318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- Tai, Y. F., & Piccini, P. (2004). Applications of positron emission tomography (PET) in neurology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(5), 669-676.
- Temel, Y., Leentjens, A. F., De Bie, R. M., Chabardes, S., & Fasano, A. (2020). Fundamentals and Clinics of Deep Brain Stimulation. In *Springer eBooks*. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-36346-8>
- Tesio, V., Rizzi, L., Jiang, T., Fronda, C., Lanotte, M., & Castelli, L. (2018). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Relationship between the electrode trajectory and cognitive decline. *Parkinsonism & Related Disorders*, *61*, 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.005>
- Tripathi, A., Appavu, R., & Kethar, J. (2023). The Age of the Meta-Doctor: Diagnosing Parkinson's Disease with Artificial Intelligence and Speech. *Journal of Student Research*, *12*(2). <https://doi.org/10.47611/jsrhs.v12i2.4379>
- Trojano, L., & Papagno, C. (2017). Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. II: behavioral disorders. *Neurological Sciences*, *39*(1), 53–61. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3155-7>
- Tysnes, O., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *124*(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Vallar, G., & Papagno, C. (2022). *Manuale di riabilitazione neuropsicologica*. Bologna: Il Mulino
- Wang, J., Zhang, Y., Zhang, X., Wang, Y., Li, J., & Li, Y. (2016). Cognitive and Psychiatric Effects of STN versus GPi Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, *11*(6), e0156721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156721>

- Warrington, E. K. (1991). Visual object and space perception battery. *(No Title)*.
- Watson, G. S., & Leverenz, J. B. (2010). Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Pathology*, *20*(3), 640–645. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00373.x>
- Weaver, F. M., Stroupe, K. T., Cao, L., Holloway, R. G., Vickrey, B. G., Simuni, T., Hendricks, A., & Ippolito, D. (2012). Parkinson's disease medication use and costs following deep brain stimulation. *Movement Disorders*, *27*(11), 1398–1403. <https://doi.org/10.1002/mds.25164>
- Weintraub, D., Mamikonyan, E., Papay, K., Shea, J. A., Xie, S. X., & Siderowf, A. (2012). Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease–Rating Scale. *Movement disorders*, *27*(2), 242-247.
- Werheid, K., Hoppe, C., Thöne, A., Müller, U., Müngersdorf, M., & von Cramon, D. Y. (2002). The adaptive digit ordering test clinical application, reliability, and validity of a verbal working memory test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *17*(6), 547-565.
- Wikipedia contributors. (2021). *Deep brain stimulation*. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Deep_brain_stimulation#/media/File:X-ray_of_deep_brain_stimulation_in_OCD,_L.png
- Williams, A. E., Arzola, G. M., Strutt, A. M., Simpson, R., Jankovic, J., & York, M. K. (2011). Cognitive outcome and reliable change indices two years following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Parkinsonism & Related Disorders*, *17*(5), 321–327. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.01.011>
- Williams, B. W., Mack, W., & Henderson, V. W. (1989). Boston naming test in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *27*(8), 1073-1079.
- Windels, F., Bruet, N., Poupard, A., Feuerstein, C., Bertrand, A., & Savasta, M. (2003). Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and γ -aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *Journal of neuroscience research*, *72*(2), 259-267.

- Wirdefeldt, K., Adami, H., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*, 26(S1), 1–58. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9581-6>
- Wyman-Chick, K. A. (2016). Verbal Fluency in Parkinson's Patients with and without Bilateral Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus: A Meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(4), 478–485. <https://doi.org/10.1017/s1355617716000035>
- Xie, T., Vigil, J., MacCracken, E., Gasparaitis, A., Young, J., Kang, W., ... & Kang, U. J. (2015). Low-frequency stimulation of STN-DBS reduces aspiration and freezing of gait in patients with PD. *Neurology*, 84(4), 415-420.
- Yamamoto, T., Uchiyama, T., Higuchi, Y., Asahina, M., Hirano, S., Yamanaka, Y., ... & Kuwabara, S. (2017). Long term follow-up on quality of life and its relationship to motor and cognitive functions in Parkinson's disease after deep brain stimulation. *Journal of the Neurological Sciences*, 379, 18-21.
- Yamanaka, T., Ishii, F., Umemura, A., Miyata, M., Horiba, M., Oka, Y., Yamada, K., Okita, K., Matsukawa, N., & Ojika, K. (2011). Temporary deterioration of executive function after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 114(4), 347–351. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.11.009>
- Zangaglia, R., Pacchetti, C., Pasotti, C., Mancini, F., Servello, D., Sinforiani, E., Cristina, S., Sassi, M., & Nappi, G. (2009). Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24(11), 1621–1628. <https://doi.org/10.1002/mds.22603>