



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di laurea magistrale

**Teoria della Mente e Malattia di Parkinson: efficacia della
stimolazione cognitiva specifica computerizzata di funzioni
esecutive ed attentive**

**Theory of Mind and Parkinson's Disease: effectiveness of computerized
specific cognitive stimulation on executive and attentive domains**

Relatore

Prof. Angelo Antonini

Correlatrice

Dott.ssa Michela Garon

Laureanda: Alessia Della Tommasina

Matricola: 2086428

Anno Accademico 2023/2024

Indice

INTRODUZIONE	3
1 MALATTIA DI PARKINSON.....	5
1.1 Epidemiologia ed Eziologia	5
1.2 Fisiopatologia.....	6
1.3 Alterazioni strutturali e neurotrasmettitoriali.....	8
1.4 Fisiologia del deterioramento cognitivo	11
1.4.1 Funzioni esecutive ed attentive.....	15
1.5 Mild Cognitive Impairment (MCI)	16
1.6 Cognizione sociale nella Malattia di Parkinson	18
1.6.1 Teoria della Mente (ToM) nella Malattia di Parkinson.....	20
1.7 Stimolazione cognitiva computerizzata	22
1.7.1 Efficacia della stimolazione cognitiva computerizzata sulla ToM.....	26
2 METODI.....	27
2.1 Obiettivi	27
2.2 Partecipanti.....	28
2.3 Materiale e procedura.....	29
2.3.1 Disegno sperimentale	29
2.3.2 Valutazione neuropsicologica	30
2.3.3 Intervento di stimolazione cognitiva computerizzata.....	38

2.4 Analisi statistiche	46
3 RISULTATI	47
3.1 Discussione	58
3.2 Limiti della ricerca e prospettive future	64
4 CONCLUSIONI	65
BIBLIOGRAFIA	68

INTRODUZIONE

Il presente elaborato nasce con l'intento di esplorare il tema della Cognizione Sociale nella Malattia di Parkinson (MP), un argomento ancora scarsamente trattato in letteratura nonostante la sua rilevanza per il benessere della persona. La malattia di Parkinson è un disturbo neurodegenerativo che presenta, oltre ai noti sintomi motori, anche deficit cognitivi, i quali si manifestano in un decadimento delle funzioni esecutive ed attentive già a partire dai primi anni di malattia (Muslimovic et al. 2005). Solo recentemente la ricerca ha messo in luce anche deficit che coinvolgono aspetti di cognizione sociale, intesa come funzione neurocognitiva che permette l'elaborazione, la percezione e l'interpretazione delle informazioni sociali (Happé et al., 2017). Questa capacità riveste un ruolo fondamentale nello sviluppo e nel mantenimento delle relazioni interpersonali, consentendo agli individui di comprendere gli stati mentali altrui, di condividere le emozioni e di riconoscere i diversi punti di vista, nonché di modulare adeguatamente il proprio comportamento in contesti sociali (Kanske et al., 2015; Palmeri et al., 2017). Tra queste componenti, la Teoria della Mente (ToM), ossia la capacità di comprendere intenzioni ed emozioni altrui, risulta particolarmente compromessa nella MP (Poletti et al., 2011).

Data la sovrapposizione neuroanatomica tra i substrati neurali implicati nelle abilità di ToM (Abu-Akel, 2003) e quelli coinvolti nei deficit cognitivi della MP (Alexander et al., 1986), questo studio si propone di intervenire sulle capacità di ToM attraverso un training di stimolazione cognitiva computerizzata mirato alle funzioni esecutive ed attentive. L'ipotesi di ricerca postula che tale intervento possa produrre un effetto secondario benefico sulle capacità di ToM.

Per valutare l'efficacia dell'intervento, è stata effettuata una valutazione neuropsicologica iniziale, comprendente test cognitivi, comportamentali e di cognizione sociale. La medesima batteria è stata riproposta dopo tre mesi di stimolazione come valutazione finale di follow-up.

Si auspica che il potenziamento di questi aspetti possa migliorare le capacità di interazione sociale, consentendo ai pazienti affetti da MP di affrontare più efficacemente le sfide quotidiane. Questo studio si propone quindi di contribuire all'ampliamento delle conoscenze sulle interazioni tra funzioni cognitive e abilità sociali nella MP, aprendo potenzialmente nuove prospettive per interventi terapeutici mirati al miglioramento della qualità di vita dei pazienti e dei loro caregivers.

Il primo capitolo fornirà una panoramica della Malattia di Parkinson (MP), trattando l'epidemiologia, l'eziologia, i meccanismi fisiopatologici, strutturali e neurotrasmettitoriali. Sarà posta particolare attenzione ai deficit cognitivi, con un approfondimento specifico sui domini esecutivo ed attentivo e sul concetto di Mild Cognitive Impairment (MCI). Successivamente, verrà trattato il costrutto di cognizione sociale, con un focus specifico sulla Teoria della Mente (ToM). Infine, sarà incluso un paragrafo sulla stimolazione cognitiva computerizzata e sulla sua potenziale efficacia nel migliorare le abilità di ToM.

Nel secondo capitolo sarà descritto in dettaglio lo studio, delineando gli obiettivi, le ipotesi, i partecipanti coinvolti, i materiali, la procedura e le analisi statistiche.

Nel terzo capitolo saranno illustrati e discussi i risultati ottenuti, insieme ai limiti e alle prospettive future.

Infine, il quarto capitolo presenterà le conclusioni generali dello studio.

1 MALATTIA DI PARKINSON

1.1 Epidemiologia ed Eziologia

La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa descritta per la prima volta nel 1817 dal medico James Parkinson nel suo saggio "An Essay on the Shaking Palsy" (Parkinson, 2002). La prevalenza stimata è dello 0,3% nella popolazione mondiale e dell'1% nelle persone con più di 60 anni, risultando quindi la seconda malattia neurodegenerativa più comune dopo quella di Alzheimer (De Lau & Breteler, 2006) e la più diffusa come disturbo del movimento (Balestrino & Schapira, 2020). Inoltre, tale patologia risulta in costante crescita, con un aumento del 22% registrato negli ultimi anni. Si stima che entro il 2040 il numero di nuove diagnosi possa raddoppiare, arrivando a coinvolgere fino a 12 milioni di persone (GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019).

La diagnosi di MP si basa principalmente sulla presenza di sintomi motori come bradicinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo, instabilità posturale e difficoltà nella deambulazione (Postuma et al., 2016). Tuttavia, la MP si manifesta anche con sintomi non motori, tra cui disturbi neuropsichiatrici, problemi del sonno, riduzione o assenza dell'olfatto, disfunzioni gastrointestinali e deficit percettivi e disautonomici (Balestrino & Schapira, 2020). L'eziologia della malattia è legata ad una combinazione di fattori genetici, con mutazioni in oltre 20 geni (Tansey et al., 2022), e fattori ambientali, come l'esposizione a prodotti chimici industriali, pesticidi e metalli pesanti (Dorsey, 2018), i quali facilitano la traduzione da vulnerabilità a malattia.

A livello neuropatologico la MP si caratterizza per la perdita di cellule

dopaminergiche all'interno dei gangli della base, in particolare nella *substantia nigra pars compacta*. Quest'area, responsabile della produzione di dopamina, permette la regolazione e il controllo dei movimenti. La morte neuronale è attribuita alla presenza di corpi di Lewy, aggregati di α -sinucleina (Spillantini & Goedert, 2000). Questa proteina, composta da 140 amminoacidi, si trova in maniera diffusa nel nostro cervello, in particolare nei neuroni della neocorteccia, dell'ippocampo, della *substantia nigra*, del talamo e del cervelletto, oltre che nelle cellule della glia e nei mitocondri di alcune cellule nervose (Stefanis, 2012). L' α -sinucleina sembra coinvolta nei processi sinaptici e nelle funzioni mitocondriali, mentre in condizioni patologiche viene prodotta in eccesso e si ripiega in modo errato, assumendo una forma anomala. In questa condizione, gli aggregati di α -sinucleina diventano neurotossici (Melki et al., 2015). La presenza patologica di questa proteina è stata riscontrata anche in altre malattie neurodegenerative, come la Demenza a Corpi di Lewy (Dementia with Lewy Body, DLB) e l'Atrofia Multisistemica (Multiple system atrophy, MSA), le quali, insieme alla MP, sono note come sinucleinopatie (Spillantini & Goedert, 2000).

1.2 Fisiopatologia

La distribuzione neuroanatomica dei Corpi di Lewy è stata approfondita da Braak e colleghi (2003), i quali hanno suggerito stadi prototipici basati su uno schema di propagazione caudorostrale per spiegare l'ordine di comparsa dei sintomi con il progredire della malattia. (Figura 1).

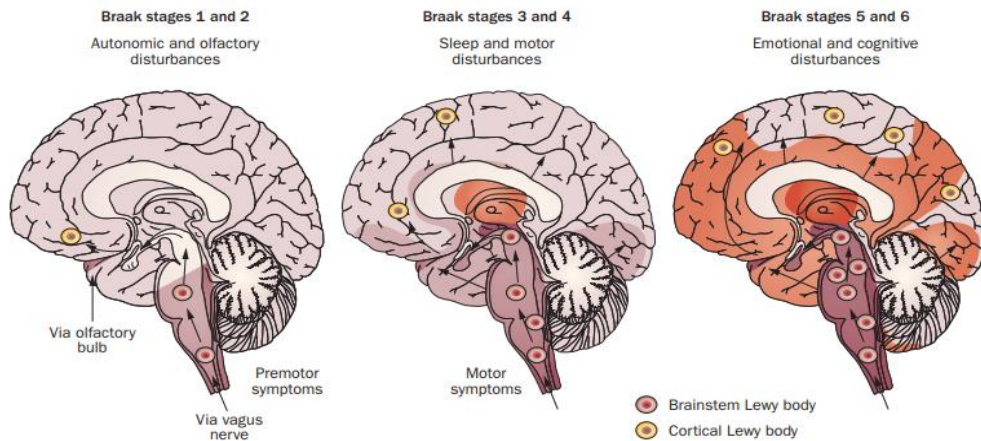


Figura 1: Stadi di progressione della malattia secondo Braak e colleghi (Doty, 2012).

Nello stadio 1 la patologia colpisce principalmente il midollo allungato, coinvolgendo i nuclei motori dorsali del IX e X nervo cranico (nervo glossofaringeo e nervo vago), mentre nello stadio 2 le lesioni si estendono ai nuclei caudati del rafe e al bulbo olfattivo. In queste fasi iniziali si manifestano quindi i primi sintomi prodromici, che includono alterazioni autonome e non motorie, come ipotensione, enuresi, disfunzioni olfattive (iposmia/anosmia), disturbi del sonno REM (REM Sleep Behavior Disorder, RBD), sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome, RLS).

Nel corso dello stadio 3, la patologia si diffonde al mesencefalo, in particolare alla *substantia nigra pars compacta*, fase in cui iniziano a manifestarsi i classici sintomi motori della MP, quali tremore, rigidità e bradicinesia. Nello stadio 4, sono significativamente coinvolte aree cerebrali come il talamo, l'ipotalamo e l'amigdala, con una marcata degenerazione dei sintomi motori. Negli stadi 5 e 6, le lesioni colpiscono le aree associative sensoriali della

neocorteccia, con la comparsa di sintomi cognitivi e neuropsichiatrici, come demenza, depressione, allucinazioni visive.

Questo modello è significativo poiché suggerisce che le lesioni causate dai corpi di Lewy inizino a diffondersi molto prima che compaiano le disfunzioni motorie, provocando sintomi non motori in una fase preclinica, tra cui stipsi, disfunzioni olfattive e alterazioni del sonno. Il deficit dopaminergico, dovuto alla degenerazione della *substantia nigra*, non è subito evidente all'inizio della malattia, ma emerge negli stadi intermedi e progredisce gradualmente. Infatti, al momento della diagnosi in cui i sintomi motori vengono clinicamente riconosciuti, circa il 60% dei neuroni dopaminergici è già stato perso e la neurodegenerazione si è estesa ad altre aree del sistema nervoso centrale (Balestrino & Schapira, 2020).

1.3 Alterazioni strutturali e neurotrasmettitoriali

Come inizialmente accennato, tra le strutture più colpite figurano i gangli della base, nuclei sottocorticali che includono il corpo striato (composto da nucleo caudato e putamen nella parte dorsale e dal nucleo accumbens nella parte ventrale), *il globus pallidus*, il nucleo subtalamico e la *substantia nigra* (Bear et al., 2016). La conseguenza diretta del danno a queste strutture è l'alterazione funzionale del circuito dopaminergico nigro-striatale, che proietta dalla *substantia nigra* allo striato. La comunicazione tra queste strutture avviene tramite due vie: una diretta, che facilita la selezione e l'inizio dei movimenti, e una indiretta, che contemporaneamente sopprime i programmi motori (Figura 2).

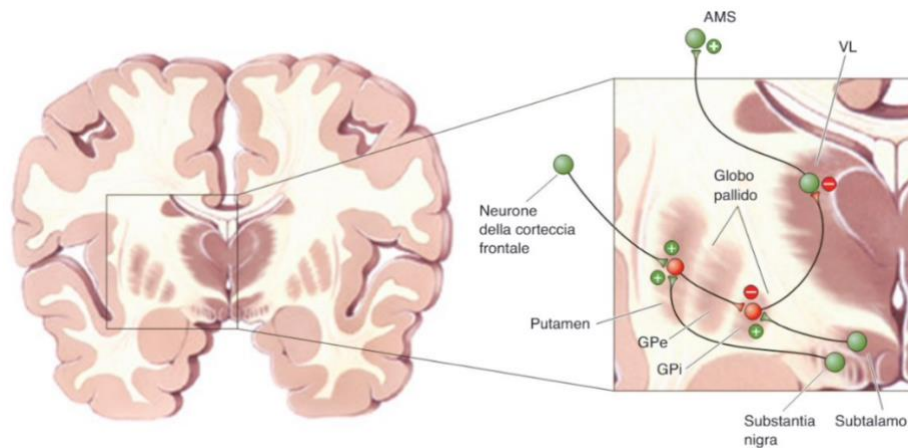


Figura 2: *Rappresentazione delle due vie motorie, diretta ed indiretta, dei nuclei della base (Bear et al., 2016).*

Nella via diretta, lo striato dorsale riceve un input eccitatorio glutammatergico dalla corteccia e un input eccitatorio dopaminergico dalla *substantia nigra pars compacta*. Lo striato ha un'azione inibitoria sul globo pallido interno, che, contenendo neuroni GABAergici, determina una disinibizione del talamo, aumentando così l'attività della corteccia motoria.

Nella via indiretta, invece, sono coinvolte anche altre strutture, in quanto la corteccia invia segnali eccitatori e la *substantia nigra pars compacta* invia segnali dopaminergici inibitori allo striato dorsale, il quale inibisce il globo pallido esterno. Questa inibizione diminuisce l'attività inibitoria del nucleo subtalamico, che, grazie ai neuroni glutammatergici, eccita il globo pallido interno. Questo a sua volta inibisce il talamo, determinando una minore attivazione della corteccia motoria e quindi un'inibizione del movimento.

Nella MP quindi la riduzione della dopamina rilasciata dalla *substantia nigra* allo striato provoca una minore attivazione della corteccia motoria nella via diretta ed una maggiore inibizione nella via indiretta, con la comparsa dei sintomi motori

tipici di tale patologia.

Oltre alla via nigro-striatale, anche altre vie dopaminergiche risultano compromesse nella MP, in particolare la via mesolimbica e la via mesocorticale (Javoy Agid & Agid, 1980; Kish et al., 1988). La prima proietta dall'area tegmentale ventrale (VTA) al nucleo accumbens ed è cruciale per la regolazione dei meccanismi di ricompensa, emozione e comportamento (Halliday et al., 2012). La seconda, invece, proietta dall'area tegmentale ventrale (VTA) alla corteccia frontale ed è coinvolta nella modulazione delle funzioni cognitive (Halliday et al., 2014).

Il deficit dopaminergico rappresenta così il focus primario delle attuali strategie terapeutiche volte a mitigare la sintomatologia motoria, principalmente attraverso la somministrazione farmacologica del precursore dopaminergico L-DOPA o di agonisti diretti dei recettori dopaminergici (Lang e Lozano, 1998a; 1998b). Inizialmente, si ipotizzò che le alterazioni cognitive associate alla MP potessero essere attribuite al medesimo deficit dopaminergico sottocorticale responsabile della sintomatologia motoria (Mortimer et al., 1982). Tuttavia, i sintomi non motori non risultavano beneficiare allo stesso modo di questa classe di farmaci. Infatti, successive analisi hanno rivelato una più stretta associazione tra le disfunzioni cognitive e quei sintomi motori notoriamente refrattari alla terapia dopaminergica sostitutiva, quali i disturbi della deambulazione, le alterazioni posturali e la disartria. Questa evidenza suggerisce un ruolo cruciale della degenerazione di sistemi neuronali non dopaminergici nella genesi dei deficit cognitivi (Pillon et al., 1989).

Infatti, la diffusione dei corpi di Lewy in aree diverse dalla *substantia nigra* altera

altri nuclei profondi presenti nel tronco encefalico, nel mesencefalo e nella parte basale del proencefalo, coinvolgendo anche altri circuiti neurotrasmettitoriali. Tale degenerazione tende a manifestarsi in una fase avanzata della malattia, determinando importanti conseguenze anche sulla sintomatologia non motoria. Ad esempio, il nucleo basale di Meynert è parte del sistema colinergico, mediato dall'acetilcolina. Una carenza di questo neurotrasmettitore determina problemi nelle abilità visuo-spaziali, visuo-percettive, nell'attenzione selettiva e nei compiti di fluency verbale semantica. Una degenerazione dei nuclei del rafe comporta invece una diminuzione di serotonina, associata a disturbi dell'umore e allucinazioni visive. Inoltre, disfunzioni nel *locus coeruleus* alterano il circuito noradrenergico, con conseguenti deficit nell'attenzione sostenuta, cambio di attività (set-shifting) e inibizione di risposte automatiche. Pertanto, ciò indica che questi neurotrasmettitori operino insieme anziché singolarmente, suggerendo quindi che i deficit cognitivi nella MP siano riconducibili ad uno squilibrio in più circuiti neurotrasmettitoriali, piuttosto che a carenze di singoli neurotrasmettitori.

1.4 Fisiologia del deterioramento cognitivo

Per quanto concerne i disturbi cognitivi, è presente in letteratura un esteso consenso riguardo ad un interessamento, già dalle fasi iniziali della malattia, delle funzioni esecutive (Muslimovic et al. 2005; McKinlay et al. 2010). Alcuni autori parlano di un profilo neuropsicologico assimilabile ad una "sindrome disesecutiva frontostriatale", proprio per sottolineare la stretta relazione presente tra i circuiti fronto-striatali e i deficit esecutivi presenti nella MP (Williams-Gray et al. 2007; Williams-Gray et al. 2009).

Dei quattro circuiti principali che influenzano gli aspetti motori, cognitivi, affettivi e motivazionali del comportamento, tre in particolare sono cruciali per comprendere la disfunzione cognitiva nei pazienti affetti da MP (Alexander et al., 1986) (Figura 3):

1. **Circuito "dorsolaterale"**: comprende la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC), lo striato (nucleo caudato dorsolaterale), il globo pallido (dorsomediale) e il talamo.
2. **Circuito "orbitale"**: comprende la corteccia orbitofrontale (OFC), lo striato (nucleo caudato ventromediale), il globo pallido (dorsomediale) e il talamo.
3. **Circuito "cingolato anteriore"**: comprende la corteccia cingolata anteriore (ACC), lo striato (nucleo caudato ventromediale, putamen ventrale), il nucleo accumbens, il tubercolo olfattivo, il globo pallido (rostromediale) e il talamo.

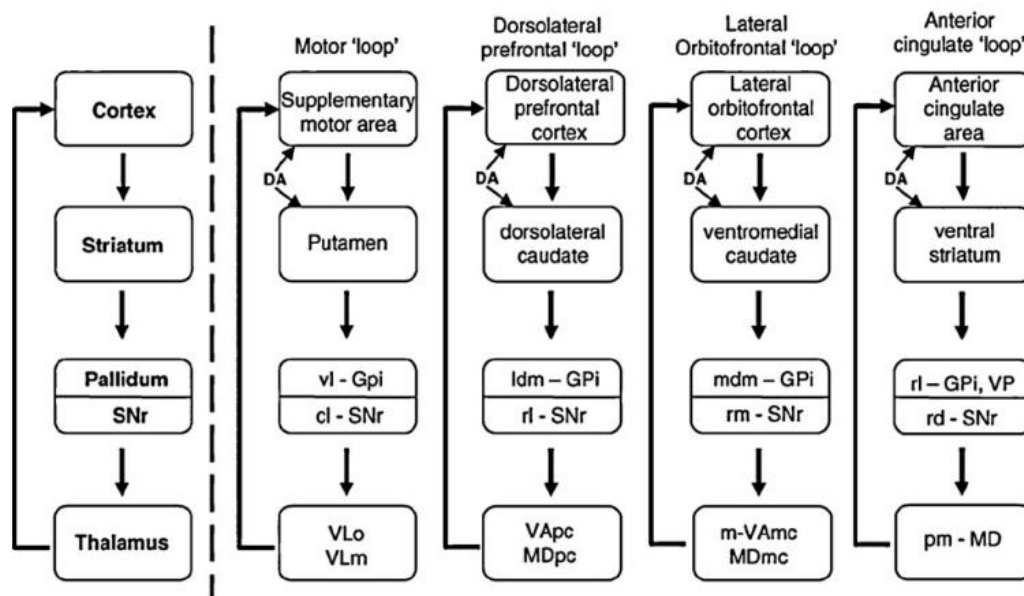


Figura 3: Organizzazione parallela dei circuiti che collegano la corteccia frontale e lo striato, basata sullo schema originale di Alexander et al. (1986) e adattato da Chudasama e Robbins (2006). Sono mostrati quattro 'loop' fronto-striatali: ognuno origina in una regione specifica della corteccia frontale e proietta verso diversi livelli dello striato. Successivamente, il segnale viene ritrasmesso alla sua area corticale di origine attraverso il talamo, completando così il circuito. NB: le frecce indicano l'innervazione dopaminergica (DA) della corteccia e dello striato. Il diagramma a sinistra della linea tratteggiata indica l'organizzazione generale del loop cortico-striato-pallido-talamico.

Tali evidenze indicano che l'eziologia del deficit prefrontale nella MP non sia attribuibile a una neuropatologia primaria della corteccia prefrontale (PFC), bensì a una disfunzione dei circuiti fronto-striatali. Tale disfunzione è conseguente alla deplezione dopaminergica, che si manifesta con un pattern spazio-temporale caratteristico e progressivo (Owen, 2004). Nelle prime fasi della malattia, la perdita di dopamina è maggiore nella porzione dorsolaterale anteriore della testa

del nucleo caudato, un'area coinvolta nel circuito fronto-striatale "dorsolaterale". Questo circuito è fondamentale per funzioni esecutive come la memoria di lavoro, la pianificazione e il set-shifting, che spesso quindi risultano compromesse già nelle prime fasi di malattia. Al contrario, le funzioni esecutive associate al circuito fronto-striatale orbitale, responsabile del controllo degli impulsi, del processo decisionale basato sul sistema di ricompensa e della gestione del rischio, possono rimanere preservate in quanto non ancora intaccate dalla riduzione dopaminergica (Zgaljardic et al., 2003) (Figura 4).

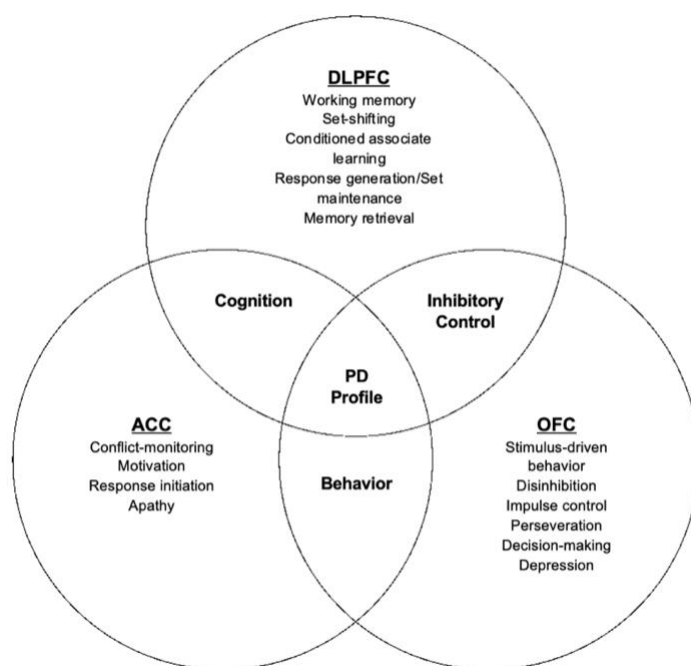


Figura 4: Circuiti fronto-striatali e corrispettive funzioni cognitive e comportamentali (Zgaljardic et al., 2003).

1.4.1 Funzioni esecutive ed attentive

Con funzioni esecutive (FE) si intende un complesso di processi cognitivi di ordine superiore, caratterizzati da un controllo top-down. Queste abilità cognitive avanzate sono fondamentali per la regolazione del comportamento finalizzato, consentendo il mantenimento attivo degli obiettivi e delle strategie necessarie per il loro conseguimento (Salehinejad et al., 2021).

Il modello proposto da Miyake et al. (2000) delinea una tripartizione delle funzioni esecutive:

1. *Shifting*: Anche nota come flessibilità cognitiva, questa componente concerne l'abilità di riorientare l'attenzione tra diverse informazioni presenti nel contesto ambientale.
2. *Updating*: Questo processo implica l'aggiornamento continuo della memoria di lavoro (Working Memory, WM). Esso comporta la codifica e il monitoraggio delle informazioni in ingresso, permettendo al sistema cognitivo di rinnovare costantemente i dati provenienti dall'esterno, eliminando quelli non più rilevanti.
3. *Inhibition*: Questa funzione si riferisce alla capacità di sopprimere in modo controllato specifici comportamenti, processi mentali o risposte automatiche, al fine di perseguire un determinato obiettivo.

Recenti studi hanno evidenziato l'importanza dei processi esecutivi nel funzionamento dell'attenzione, in quanto condividono le stesse aree frontali. Questo legame è ulteriormente confermato dal fatto che alcuni test, originariamente creati per valutare i problemi di attenzione, come lo Stroop, sono

ora utilizzati per misurare le funzioni esecutive (Van Zomeren e Brouwer, 1994). Con attenzione si fa riferimento ad un insieme complesso di capacità neurocognitive che ci permettono di elaborare e rispondere agli stimoli esterni. Tali abilità spaziano da semplici reazioni automatiche di orientamento visivo, a processi più complessi come la capacità di concentrarsi su un compito specifico (attenzione selettiva), mantenere la concentrazione nel tempo (attenzione sostenuta) o dividere l'attenzione tra più attività (attenzione divisa).

I disturbi attentivi più comuni, infatti, si manifestano con un'elevata tendenza alla distraibilità, una rapida cattura dell'attenzione da parte di stimoli irrilevanti e una maggior difficoltà in compiti di dual task. Inoltre, si osservano generalmente una ridotta vigilanza e una maggior lentezza nei tempi di reazione (Costa & Caltagirone, 2009).

1.5 Mild Cognitive Impairment (MCI)

I deficit cognitivi rappresentano i sintomi non motori più comuni e significativi nella MP, in quanto il declino cognitivo influisce notevolmente sul funzionamento, sulla qualità e sull'aspettativa di vita del paziente (Lawson et al., 2014; Fang et al., 2020).

Questi deficit possono manifestarsi in diverse abilità cognitive, con profili neuropsicologici eterogenei, variabili e di gravità differente, determinando un diverso impatto sulla funzionalità quotidiana.

Le alterazioni cognitive nella MP variano dal deterioramento cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment, MCI) alla demenza (Parkinson's disease dementia, PDD). Le persone con MP hanno il doppio della probabilità di sviluppare MCI rispetto

alla popolazione sana e la prevalenza di MCI nella popolazione con MP si aggira attorno al 25-50%, un range molto variabile a causa della mancanza di valutazioni cognitive standard (Wang et al., 2022). Inoltre, il MCI è strettamente correlato all'aumento dell'età, alla gravità e alla durata della malattia, ed è un predittore del successivo sviluppo di demenza (Jellinger, 2024). Si stima, infatti, che l'83% dei pazienti con MP svilupperà demenza entro 20 anni dall'esordio della malattia (Jellinger, 2023).

L'ipotesi della "Dual Syndrome" proposta da Kehagia et al. (2013) postula l'esistenza di due distinti fenotipi di pazienti con Mild Cognitive Impairment associato alla MP (PD-MCI), caratterizzati da deficit cognitivi differenziali e substrati neuropatologici distinti. Questa teoria è stata formulata con l'obiettivo di identificare quali fenotipi di PD-MCI presentino un rischio più elevato di progressione verso la demenza. Il modello propone due sindromi: una fronto-striatale e una corticale posteriore.

La sindrome fronto-striatale è caratterizzata da alterazioni del circuito fronto-striatale, con predominanza del sistema dopaminergico. Sul piano motorio, si manifesta con prevalenza di tremore, mentre a livello cognitivo si osserva una compromissione di attenzione, memoria di lavoro e funzioni esecutive (Owen, 2004). La sindrome corticale posteriore, invece, coinvolge principalmente le regioni corticali posteriori, con particolare interessamento delle aree temporali, ed è modulata dal sistema colinergico. Questa sindrome si manifesta con bradicinesia e alterazioni della deambulazione sul piano motorio, mentre a livello cognitivo si osserva una precoce compromissione delle abilità visuo-spaziali e mnestiche (Devignes et al., 2021). Il fenotipo corticale posteriore è associato ad

un più rapido declino cognitivo e ad un rischio maggiore di evoluzione verso la demenza (Devignes et al., 2021).

Le evidenze empiriche suggeriscono l'importanza di una valutazione neuropsicologica che includa non solo l'assessment delle funzioni esecutive e attentive, ma anche una valutazione delle abilità visuo-spaziali, prassiche, mnesiche e linguistiche, potenzialmente compromesse anche nelle fasi iniziali del declino cognitivo associato alla MP (Adwani et al., 2016).

La diagnosi di PD-MCI si articola su due livelli in base alla batteria di valutazione utilizzata, che può essere abbreviata o completa (Litvan et al., 2012).

La diagnosi di primo livello prevede l'utilizzo di un assessment cognitivo breve, identificando un profilo MCI con una compromissione su una scala di cognizione globale o in almeno due test neuropsicologici di una batteria comprendente un solo test per dominio cognitivo (funzioni esecutive, attenzione, memoria, abilità visuo-spaziali, linguaggio).

La diagnosi di secondo livello, invece, impiega una valutazione più approfondita, comprendente almeno due test per ciascun dominio cognitivo. Una compromissione significativa viene rilevata quando risultano alterati due test all'interno di ciascuno dei cinque domini cognitivi o due test all'interno dello stesso dominio cognitivo.

1.6 Cognizione sociale nella Malattia di Parkinson

La cognizione sociale si riferisce ad una vasta gamma di abilità cognitive che consentono agli esseri umani di comprendere e interagire con gli altri adottando comportamenti appropriati e finalizzati ad uno scopo (Frith, 2008). Essendo un

costrutto multidimensionale, implica diversi sottodomini, solitamente indicati come percezione sociale, teoria della mente (ToM), empatia e comportamento sociale (Henry et al., 2016). La percezione sociale include la capacità di distinguere le persone da caratteristiche facciali, posture del corpo o voci, e da queste riconoscerne l'identità e le emozioni (Ferretti & Papaleo, 2019). La ToM si riferisce alla capacità di inferire gli stati mentali degli altri come pensieri, intenzioni, credenze e motivazioni, nonché sentimenti e stati emotivi (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). Insieme all'empatia, identificata come la capacità di rappresentare, condividere e prevedere ciò che un'altra persona prova (De Vignemont & Singer, 2006), queste abilità cognitive sono cruciali per prevedere il comportamento sociale. Quest'ultima componente comprende l'insieme di interazioni appropriate che dimostrano tatto, buone maniere e rispetto dei confini interpersonali, consentendo la messa in atto di risposte comportamentali adattive.

Il deterioramento della cognizione sociale è stato costantemente associato a disabilità funzionale, disoccupazione, ridotta qualità di vita, problematiche di salute mentale e compromissione delle relazioni interpersonali (Peron et al., 2009; Enrici et al., 2015; Czernecki et al., 2021), tutte condizioni comuni tra i pazienti con MP. Infatti, analogamente ad altre patologie neurodegenerative caratterizzate da declino cognitivo, anche la MP presenta disfunzioni socio-cognitive. Tuttavia, la letteratura scientifica offre risultati contrastanti sulla natura di questi deficit. Alcuni studi attribuiscono tali alterazioni a un declino cognitivo globale (Palmeri et al, 2017), altri sostengono che queste disfunzioni siano secondarie a deficit delle funzioni esecutive, derivanti da un'alterazione del

circuito fronto-striatale precedentemente descritto (Cools, 2006). Seguendo quest'ultima linea di ricerca, è stato proposto che le stesse disfunzioni fronto-striatali possano influenzare anche una componente specifica della cognizione sociale, la Teoria della Mente (ToM), in quanto potrebbe condividere con le FE lo stesso circuito neurale. A sostegno di questa tesi, la maggior parte degli studi ha evidenziato una correlazione significativa tra le prestazioni nelle funzioni esecutive e quelle nei compiti di ToM (Saltzman et al., 2000; Santangelo et al., 2012; Mengelberg & Siegert, 2003).

1.6.1 Teoria della Mente (ToM) nella Malattia di Parkinson

Le abilità di ToM sono mediate da una complessa rete neuroanatomica che include diverse regioni corticali, tra cui la regione del solco temporale superiore (STS), la giunzione temporo-parietale (TPJ), il precuneo e la corteccia prefrontale (PFC) (Abu-Akel, 2003). Ogni struttura coinvolta in tale rete contribuisce a diversi aspetti delle abilità di ToM. A questo proposito, è stata recentemente proposta una distinzione tra ToM "cognitiva" e ToM "affettiva" (Shamay-Tsoory, 2007). La componente cognitiva corrisponde alla conoscenza delle credenze o delle intenzioni altrui, mentre quella affettiva alla comprensione degli stati emotivi. Le differenze tra le due componenti si evidenziano anche a livello neuroanatomico, essendo coinvolte parti diverse della corteccia prefrontale: la ToM cognitiva richiede un coinvolgimento aggiuntivo delle parti laterali, e specificamente dorsolaterali, della corteccia prefrontale (DLPFC) (Kalbe et al., 2010), mentre la ToM affettiva è mediata principalmente dalla corteccia prefrontale ventromediale

(VMPFC) (Shamay-Tsoory et al., 2005), che include la corteccia orbitofrontale e mediale (Figura 5).

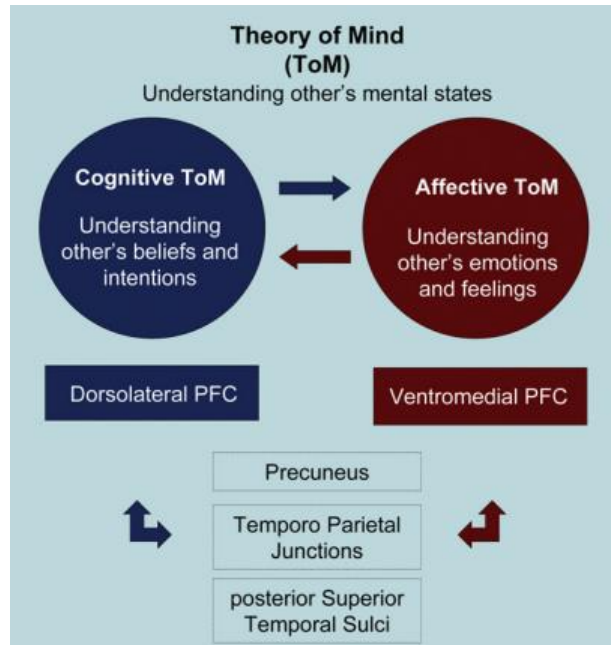


Figura 5: *Distinzione tra componente cognitiva e affettiva della ToM e relative aree cerebrali coinvolte (Poletti et al., 2012).*

A questo proposito è stato suggerito che la perdita progressiva della denervazione striatale nella MP possa inizialmente influenzare la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e quindi il circuito associativo, portando ad alterazioni nella teoria della mente (ToM) cognitiva che si manifestano attraverso deficit esecutivi. Negli stadi più avanzati, la malattia potrebbe estendersi al circuito limbico fronto-striato, in quanto fortemente interconnesso con la corteccia prefrontale ventromediale (VMPFC). Questo potrebbe causare una variazione nel funzionamento della ToM affettiva, determinando deficit comportamentali dovuti alla compromessa capacità di integrare aspetti cognitivi ed affettivi (Kalbe

et al., 2010; Shamay-Tsoory et al., 2005).

Pertanto, comprendere i processi neurocognitivi che causano i deficit di ToM nella MP può suggerire l'uso di interventi non farmacologici, come il training cognitivo, per migliorare indirettamente la cognizione sociale e la qualità di vita dei pazienti e dei loro caregivers.

1.7 Stimolazione cognitiva computerizzata

Il deficit delle funzioni esecutive impone un notevole carico cognitivo, emotivo e finanziario sui caregivers e sui familiari, oltre che determinare un considerevole impatto economico sulla società. Infatti, il deterioramento cognitivo comporta un aumento delle ospedalizzazioni e delle complicazioni mediche, fattori che contribuiscono a un notevole incremento dei costi sanitari (Prenger et al., 2020; Rosenthal et al., 2010; Schrag et al., 2000). La gestione dei sintomi non motori, particolarmente nelle fasi iniziali della patologia, riveste un'importanza cruciale per il miglioramento della qualità di vita dei pazienti con deficit cognitivi e psicosociali. Inoltre, può rallentare la progressione del deterioramento cognitivo, preservando l'autonomia funzionale nelle attività della vita quotidiana (ADL) nei soggetti affetti da MP.

Attualmente, l'approccio terapeutico ai disturbi cognitivi associati alla MP include diverse strategie. La terapia farmacologica rappresenta una delle opzioni, sebbene l'evidenza della sua efficacia nel migliorare lo stato cognitivo nei pazienti con MP e MCI rimanga controversa e non conclusiva (Rolinski et al., 2012; Seppi et al., 2011). In contrasto, gli interventi non farmacologici hanno guadagnato riconoscimento come potenziali strategie per la prevenzione e il trattamento dei

sintomi cognitivi e comportamentali della MP (Hindle et al., 2013). Questi approcci offrono una prospettiva promettente per la gestione integrata dei deficit cognitivi, complementando le terapie farmacologiche tradizionali.

Gli approcci non farmacologici più prominenti nella gestione dei deficit cognitivi includono:

1. **Training Cognitivo (CT):** Questo metodo impiega compiti standardizzati, somministrati sia in formato cartaceo che computerizzato, in sessioni individuali o di gruppo. L'obiettivo primario è il miglioramento o il mantenimento di specifiche funzioni cognitive isolate (Clare & Woods, 2004; Bahar-Fuchs et al., 2013);
2. **Riabilitazione Cognitiva (CR):** Questa metodologia adotta un approccio personalizzato, focalizzandosi sul contesto quotidiano del paziente. La CR mira a sviluppare strategie compensatorie per ottimizzare o preservare le performance nelle attività della vita quotidiana (ADL) (Clare & Woods, 2004; Bahar-Fuchs et al., 2013);
3. **Stimolazione Cognitiva (CS):** Questa tecnica prevede l'implementazione di attività cognitive stimolanti in setting di piccoli gruppi. L'obiettivo principale è la stabilizzazione o il miglioramento del funzionamento cognitivo globale e delle competenze sociali (Clare & Woods, 2004; Woods et al., 2012);
4. **Esercizio Fisico (PE):** Questo approccio incorpora varie forme di attività fisica, incluse deambulazione, corsa e allenamento della forza. L'esercizio fisico è riconosciuto per i suoi potenziali benefici sia sulla funzione cognitiva che sul benessere generale.

In particolare, la stimolazione cognitiva è un intervento mirato specificamente ad individui affetti da patologie neurodegenerative, tipicamente implementato in setting di piccoli gruppi, con l'obiettivo primario di attenuare la progressione del declino cognitivo e mitigarne l'impatto sulla funzionalità quotidiana (Iannizzi, 2015). Il fondamento teorico di questo approccio risiede nel concetto di plasticità cerebrale. In particolare, il modello STAC (Scaffolding Theory of Aging and Cognition) proposto da Park e Reuter-Lorentz (2014) postula che l'allenamento cognitivo possa indurre l'attivazione di processi neurali compensatori, definiti come "scaffolding" o "impalcature". Questi processi forniscono supporto sia alle reti neurali primarie esistenti che alla formazione di nuove reti, specialmente nel contesto dell'acquisizione di nuove competenze. Inoltre, l'allenamento consentirebbe di attivare riserve cognitive pre-esistenti (Stern, 2009) e di promuovere il reclutamento emisferico di altre regioni cerebrali per far fronte alle esigenze del compito cognitivo, come descritto dai modelli HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) (Cabeza, 2002) e PASA (Posterior-Anterior Shift in Aging) (Davis et al., 2008).

È fondamentale sottolineare che gli interventi di stimolazione cognitiva non devono focalizzarsi esclusivamente sui deficit dei pazienti, ma devono adottare un approccio olistico e personalizzato. Questo implica la considerazione del paziente nella sua totalità, tenendo conto non solo degli aspetti cognitivi, ma anche di quelli emotivi, sociali e funzionali, promuovendo così un miglioramento globale del benessere e della qualità di vita. L'efficacia della stimolazione cognitiva è stata corroborata da un crescente corpo di evidenze empiriche, a tal punto da essere classificata come "Best Practice" nelle Linee Guida per il

trattamento dei pazienti affetti da demenza (Cartabellotta, 2018).

Un altro intervento che ha dimostrato efficacia nel migliorare la funzione cognitiva nei pazienti affetti da MP è il training cognitivo (CT) (Walton et al., 2017). Il paradigma fondamentale del CT si basa sullo sviluppo di abilità e strategie teoricamente fondate, tipicamente attraverso la pratica guidata di compiti che coinvolgono specifiche funzioni cognitive. Il CT può basarsi su esercizi computerizzati o su carta e penna, può impiegare un approccio basato su strategie, o può utilizzare una combinazione di entrambi.

Attualmente, il Cognitive Computerized Training (CCT) emerge come l'approccio predominante (Gavelin et al., 2022). Il CCT utilizza esercizi computerizzati che simulano giochi, mirando alle abilità cognitive di base attraverso stimoli motivazionali e feedback immediati. Questo approccio può essere metaforicamente descritto come una "palestra per la mente". La maggior parte dei programmi prevede un design a scala adattiva, in cui la complessità del compito e i tempi di risposta richiesti vengono modulati dinamicamente durante e tra le sessioni, in base alle performance individuali. Questo adattamento mira a prevenire fenomeni di sovra- o sotto-stimolazione. Inoltre, molti programmi CCT calibrano i contenuti dell'allenamento in base alle esigenze individuali, allocando maggior tempo di training alle aree di relativa debolezza cognitiva.

Questo approccio personalizzato e adattivo del CCT mira a ottimizzare l'efficacia dell'intervento, adattandolo alle specifiche necessità e capacità di ciascun paziente con PD, potenzialmente massimizzando i benefici sulla funzione cognitiva. Per tali motivi, dalla letteratura emerge una superiorità significativa del CCT rispetto al CT tradizionale basato su carta e penna per il miglioramento del

declino cognitivo, specialmente delle FE, in pazienti affetti da MP (Webb et al., 2018).

1.7.1 Efficacia della stimolazione cognitiva computerizzata sulla ToM

La recente letteratura scientifica evidenzia un ruolo centrale della stimolazione delle funzioni cognitive sulla cognizione sociale, in particolare rispetto alla componente della ToM. A questo riguardo, la maggior parte degli studi si è focalizzata principalmente su patologie in cui la ToM risulta un fattore deficitario preponderante, come schizofrenia (Thibaudeau et al., 2017) e autismo (Eack et al., 2013), mentre sono limitate le evidenze incentrate sulla MP.

Nonostante la relativa scarsità di studi specifici, un corpus crescente di ricerche ha documentato una compromissione significativa delle capacità di ToM anche nei pazienti affetti da MP. Questi studi hanno evidenziato una correlazione tra i pattern cognitivi deficitari caratteristici della MP e performance sub-ottimali nei test standardizzati di ToM. Tale associazione suggerisce l'esistenza di un'interconnessione complessa tra i domini cognitivi generali e le abilità di cognizione sociale in questa popolazione clinica.

In particolare, è stato proposto un modello eziopatogenetico che attribuisce il deficit di ToM al danno fronto-striatale e alle alterazioni dei circuiti dopaminergici e mesolimbici, caratteristici della patofisiologia della MP. Questa ipotesi si basa su evidenze neuroanatomiche e funzionali che dimostrano il coinvolgimento di queste regioni e circuiti cerebrali sia nella regolazione delle funzioni esecutive che nei processi di mentalizzazione e cognizione sociale.

Alla luce di queste considerazioni, è stata avanzata l'ipotesi che interventi di

stimolazione cognitiva mirati possano esercitare un impatto benefico non solo sulle funzioni cognitive frontali, ma anche, sinergicamente, sulle capacità di ToM. Questa prospettiva terapeutica si fonda sul presupposto che il potenziamento delle funzioni esecutive e attentive possa tradursi in un miglioramento parallelo delle abilità di ToM.

2 METODI

2.1 Obiettivi

Visto il limitato numero di studi che hanno esaminato il costrutto della cognizione sociale nei pazienti con MP, il principale obiettivo di questa ricerca è stato quello di indagare nello specifico la possibilità di potenziare aspetti di cognizione sociale attraverso un training specifico delle funzioni cognitive.

L'obiettivo primario dello studio è quindi di indagare l'influenza della stimolazione cognitiva specifica computerizzata di funzioni esecutive ed attentive sulle abilità di ToM nei pazienti con MP.

Inoltre, sono stati posti due obiettivi secondari:

- 1) Esplorare la presenza di correlazioni tra cognizione sociale e altri domini cognitivi, con l'inclusione di aspetti demografici, clinici e comportamentali. Lo scopo è esaminare l'eventuale esistenza di associazioni con funzioni cognitive diverse da quelle rilevate in letteratura, al fine di ottenere una visione più esaustiva del funzionamento cognitivo individuale.
- 2) Esaminare l'influenza delle abilità di ToM sulla dimensione sociale del paziente e del caregiver, al fine di indagarne un'eventuale relazione.

2.2 Partecipanti

I partecipanti alla ricerca sono stati reclutati presso il Parkinson Cafè di Arzignano (VI), un centro dedicato alle persone con MP, nato nel contesto della Fondazione Silvana e Bruno Mastrotto – Ente Filantropico. Questa struttura accoglie attualmente circa cinquanta persone con Malattia di Parkinson e parkinsonismi atipici, le quali partecipano ad attività di stimolazione cognitiva e terapia motoria, condotte rispettivamente da neuropsicologi e chinesologi. Le sessioni, della durata di un'ora ciascuna, si svolgono in piccoli gruppi per due volte a settimana. Riguardo i criteri di inclusione per lo studio, sono stati adottati i seguenti parametri:

- Diagnosi di Malattia di Parkinson idiopatica, clinicamente confermata secondo i criteri correnti (Parkinson's Disease Society Brain Bank, 2008), sia in stadio iniziale che in presenza di MCI, secondo la classificazione di Litvan et al. (2012);
- Frequenza regolare e continuativa alle attività di stimolazione cognitiva e terapia motoria presso il Parkinson Cafè;
- Aderenza a un regime farmacologico standard con terapia dopaminergica;
- Adeguate capacità fisiche e cognitive per l'utilizzo di strumenti computerizzati e l'esecuzione di test carta e matita.

Inoltre, sono stati definiti i seguenti criteri di esclusione:

- Diagnosi di Parkinsonismo atipico o sindromi parkinsoniane secondarie;
- Presenza concomitante di disturbi vascolari, neurologici o psichiatrici;
- Trattamento con stimolazione cerebrale profonda (DBS) o infusione duodenale continua di Duodopa;

- Diagnosi di demenza associata alla Malattia di Parkinson (PDD);
- Punteggio corretto al Montreal Cognitive Assessment (MoCA) uguale o inferiore a 15,5, in accordo con la taratura italiana di Santangelo et al. (2015);
- Punteggio alla Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS) superiore a 6.

Tutti i partecipanti hanno fornito il loro consenso informato e hanno aderito volontariamente allo studio, condotto presso il Parkinson Cafè.

2.3 Materiale e procedura

2.3.1 Disegno sperimentale

Il disegno sperimentale è stato strutturato in tre fasi distinte: valutazione di baseline, intervento di stimolazione cognitiva computerizzata e valutazione di follow-up.

Le sessioni iniziali di valutazione individuale sono state programmate nel periodo compreso tra Febbraio e Aprile 2024. Durante tali incontri sono stati somministrati dei brevi questionari anche ai caregivers.

Il programma di stimolazione cognitiva computerizzata si è svolto nell'arco di tre mesi, calcolati a partire dalla propria data di valutazione, con due sessioni settimanali della durata di un'ora ciascuna. Durante ogni sessione, i partecipanti hanno ripetuto un esercizio per tipologia per tre volte consecutive. Ogni esercizio ha previsto una durata di 4 minuti, per un totale di 36 minuti dedicati alla stimolazione specifica. Il tempo rimanente è stato impiegato per esercizi personalizzati, finalizzati a stimolare altre funzioni cognitive potenzialmente

deficitarie, adattando così la stimolazione al singolo partecipante (Tabella 1).

	Durata	Attività
Inizio	5 min circa	Accoglienza
Stimolazione specifica	36 min	1 es a scelta (4 min) per 3 volte (12 min) per i 3 domini: - Tempi di reazione - Funzioni attentive - Funzioni esecutive
Stimolazione libera	12/16 min circa	Esercizi personalizzati sul soggetto
Fine	5 min circa	Debriefing e saluti

Tabella 1: tabella riassuntiva dello svolgimento dell'attività di stimolazione cognitiva computerizzata.

Infine, ogni partecipante è stato sottoposto a una valutazione di follow-up nel periodo compreso tra Maggio e Luglio 2024, seguendo lo stesso ordine di reclutamento iniziale. Durante tale valutazione è stato utilizzato il medesimo protocollo, ad eccezione dei test comportamentali volti a misurare caratteristiche stabili della persona, descritti nel paragrafo successivo (ADL, STAI Y-2, Scala dell'Apatia). Analogamente, non sono stati riproposti i questionari ai caregivers, ritenendo improbabile osservare variazioni significative nell'arco di soli tre mesi.

2.3.2 Valutazione neuropsicologica

La fase di valutazione iniziale ha previsto la compilazione di una scheda clinica da parte di un neuropsicologo qualificato. Sono stati raccolti i seguenti dati anamnestici:

- Età anagrafica;
- Livello di istruzione;

- Anno di esordio della sintomatologia;
- Anno di diagnosi;
- Durata della malattia al momento della valutazione;
- Lateralizzazione prevalente dei sintomi;
- Abitudini comportamentali (consumo di tabacco, alcol, attività fisica);
- Terapia farmacologica in corso;
- Patologie concomitanti;
- Sintomatologia soggettivamente riportata.

Successivamente, è stato somministrato un protocollo neuropsicologico comprendente una batteria di test standardizzati volta a esaminare:

- Grado di autonomia funzionale nelle attività della vita quotidiana;
- Funzionamento cognitivo e potenziale presenza di deterioramento cognitivo lieve (funzioni esecutive, attenzione, memoria, abilità visuo-spaziali, linguaggio);
- Aspetti comportamentali;
- Teoria della Mente;
- Cognizione sociale.

Inoltre, al fine di ottenere una valutazione più completa della cognizione sociale, sono stati introdotti anche dei questionari per valutare la dimensione sociale dei caregivers. Di seguito verranno descritti in dettaglio i test utilizzati, elencati in Tabella 2.

PROTOCOLLO NEUROPSICOLOGICO	
MoCA (Santangelo, 2015)	
ADL (Katz, 1970)	
PD-CFRS (Garon et al., 2024)	
15 Parole di Rey (Caltagirone et al., 1995)	Immediato
	Differito
Trail Making Test (Giovagnoli, 1996)	A
	B
	B-A
Benton-Giudizio orientamento linee (Gullett et al., 2013)	
Fluenze verbali (Costa, 2014)	Fonemiche
	Semantiche
	Altemate
	Shifting index
BDI-II (Beck, 1996)	
STAI-Y1 (Spielberger, 1964; Pedrabissi, 1989)	
STAI-Y2 (Spielberger, 1964; Pedrabissi, 1989)	
SCALA DELL'APATIA (Starkstein, 1992)	
FACE test (Terruzzi et al., 2023)	
SET (Dodich et al., 2015)	
LSNS-6 (Lubben et al., 2006)	
Brief-COPE (Carver, 1997)	
QUESTIONARI CAREGIVERS	
CBI (Novak & Guest, 1989)	
Brief-COPE (Carver, 1997)	

Tabella 2: tabella riassuntiva dei test somministrati durante la fase di valutazione.

- *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*

Il Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005) rappresenta uno strumento di screening cognitivo primario, caratterizzato da elevata sensibilità nella rilevazione delle fasi prodromiche di declino cognitivo, in particolare del MCI. La sua efficacia nel rilevare potenziali deficit cognitivi lo rende un indicatore affidabile per l'identificazione di casi che necessitano di una valutazione neuropsicologica approfondita. Questo strumento diagnostico, di rapida somministrazione, offre una valutazione multidominio delle funzioni cognitive, includendo: attenzione, concentrazione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio, abilità visuo-costruttive, astrazione, calcolo e orientamento spazio-

temporale. La sua particolare sensibilità nella valutazione delle funzioni esecutive lo rende particolarmente idoneo per l'identificazione dei deficit cognitivi nei pazienti affetti da MP (Nazem et al., 2009). Nel contesto del presente studio, l'impiego del MoCA è finalizzato alla valutazione del profilo cognitivo dei partecipanti, con l'obiettivo specifico di escludere i soggetti il cui punteggio suggerisce un possibile quadro di declino cognitivo avanzato. Il cut-off adottato è $\leq 15,5$ su un punteggio massimo di 30 punti. I punteggi sono stati sottoposti a normalizzazione in base all'età e al livello di istruzione di ciascun partecipante, in conformità con la taratura italiana dello strumento (Santangelo et al., 2015).

- *Activities of Daily Living (ADL)*

La scala delle Attività della Vita Quotidiana (Activities of Daily Living, ADL) rappresenta uno strumento validato per la valutazione del livello di funzionalità e autonomia del soggetto nelle attività basilari della vita quotidiana. Tale scala comprende sei domini funzionali: igiene personale, capacità di vestirsi, utilizzo dei servizi igienici, mobilità, continenza e alimentazione. Il punteggio totale della scala ADL è compreso tra 0 e 6 punti, dove 6 indica il massimo livello di indipendenza. Un punteggio inferiore a 6 è considerato indicativo di un certo grado di dipendenza funzionale (Katz et al., 1970).

- *Parkinson's Disease - Cognitive Functional Rating Scale (PD-CFRS)*

La PD-CFRS è uno strumento di valutazione specificamente sviluppato per pazienti affetti da MP al fine di quantificare l'impatto del declino cognitivo sulle attività della vita quotidiana. Questo strumento si caratterizza per la sua capacità

di esplorare un ampio spettro di domini funzionali potenzialmente compromessi, minimizzando contestualmente l'interferenza dei sintomi motori caratteristici della patologia. Lo strumento è composto da 12 item che valutano i cambiamenti cognitivi strumentali osservati nelle due settimane precedenti la somministrazione, con un punteggio totale che varia da 0 a 24 punti. La PD-CFRS ha dimostrato validità e affidabilità nel discriminare efficacemente tra diversi livelli di funzionamento cognitivo, con un cut-off > 1 per l'identificazione di una condizione di MCI e un cut-off $> 6,5$ per la diagnosi di PDD (Garon et al., 2024).

- *Test delle 15 Parole di Rey*

Il Test delle 15 Parole di Rey è uno strumento neuropsicologico standardizzato per la valutazione della memoria verbale a breve e lungo termine. In riferimento alla rievocazione immediata il punteggio massimo è 75 (cut-off $\leq 28,52$), mentre per la rievocazione differita il punteggio massimo è 15 (cut-off $\leq 4,68$; Caltagirone et al., 1995; Carlesimo et al., 1995, 1996).

- *Trail Making Test (TMT)*

Il Trail Making Test è uno strumento neuropsicologico che valuta le capacità attentive (Reitan, 1958). Si articola in due parti distinte:

1. TMT-A: Richiede di collegare numeri in ordine crescente;
2. TMT-B: Prevede l'alternanza di numeri e lettere in ordine progressivo, valutando la flessibilità cognitiva.

La differenza B-A è considerata un indice di shifting attentivo. I punteggi, espressi in secondi, sono inversamente proporzionali alla performance (cut-off rispettivamente: ≥ 94 ; ≥ 283 ; ≥ 187 ; Giovagnoli, 1996).

- *Benton Judgment of Line Orientation (JLO)*

Il JLO è un test designato per la valutazione delle abilità visuo-spaziali (Benton et al., 1978). Il punteggio massimo è di 30 punti (cut-off < 20 ; Gullett et al., 2013).

- *Test di Fluenze Verbal*

Questo test comprende:

1. Fluenza Fonemica (Carlesimo et al., 1996): Valuta le funzioni esecutive attraverso la produzione di parole con un'iniziale specifica.
2. Fluenza Semantica (Novelli et al., 1986): Esamina le abilità linguistiche mediante la generazione di parole appartenenti a categorie specifiche.
3. Fluenza Alternata Fonemica/Semantica (Pagonabarraga et al., 2008): Valuta la capacità di shifting verbale attraverso l'alternanza tra criteri fonemici e semantici.

Il punteggio equivale al numero totale di parole corrette (cut-off: $\leq 17,76$; $\leq 28,33$; $\leq 12,6$ rispettivamente). Viene inoltre calcolato un indice composito di shifting (Composite Shifting Index, CSI), che quantifica il costo cognitivo del passaggio tra le diverse modalità (cut-off $\leq 0,37$; Costa et al., 2014).

- *Beck Depression Inventory-II (BDI-II)*

Il BDI-II è uno strumento di auto-valutazione composto da 21 item, finalizzato alla

misurazione della severità della sintomatologia depressiva in adolescenti e adulti. Gli item valutano lo stato emotivo del soggetto nelle due settimane precedenti la somministrazione, fornendo una misura attuale della depressione. Ciascun item è valutato su una scala da 0 a 3, dove un punteggio maggiore indica una maggior gravità del costrutto, con un punteggio totale massimo di 63 punti (cut-off > 14; Beck et al., 1996).

- *State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)*

Lo STAI-Y è un questionario auto-somministrato composto da 40 item, valutati su una scala Likert a 4 punti. È suddiviso in due forme: Y-1 (20 item) che valuta l'ansia di stato, e Y-2 (20 item) che misura l'ansia di tratto. Il cut-off per entrambe le forme è > 40 (Spielberger, 1983; Pedrabissi & Santinello, 1989).

- *Scala dell'Apatia*

Questo strumento valuta il grado di apatia attraverso 14 item, ciascuno con quattro opzioni di risposta (punteggio da 0 a 3). Il cut-off è stabilito a > 14 (Starkstein, 1992).

- *FACE Test*

Il FACE test valuta la capacità di identificazione di stati mentali complessi attraverso l'analisi di espressioni facciali. Il test utilizza 36 immagini ad alta risoluzione tratte dal McGill Face Database (Schmidtman et al., 2019), presentando quattro opzioni di risposta per ciascuna immagine. Il punteggio

totale è compreso tra 0 e 36 punti. In questo studio è stata utilizzata la Versione A ridotta a 18 item (cut-off $\leq 22,685$; Terruzzi et al., 2023).

- *Story-Based Empathy Task (SET)*

Il SET è un test non verbale che valuta la comprensione di intenzioni ed emozioni altrui, specificamente sviluppato per condizioni neurodegenerative con compromissione delle abilità socio-emotive. Comprende 18 stimoli suddivisi in tre categorie:

- a) SET-IA: inferenza di intenzioni;
- b) SET-EA: inferenza di emozioni;
- c) SET-CI: inferenza causale (controllo).

Ogni categoria contiene sei prove. Il punteggio massimo è 18, con cut-off specifici per ogni sottoscala (cut-off: $\leq 2,34$; $\leq 2,20$; $\leq 2,41$ rispettivamente; Dodich et al., 2015).

- *Lubben Social Network Scale (LSNS-6)*

La LSNS-6 è una scala di auto-valutazione che misura il livello di coinvolgimento sociale, indagando i rapporti con familiari e amici. Questa versione breve comprende 6 item, con punteggi totali che variano da 0 a 30. Punteggi più alti indicano un maggiore coinvolgimento sociale (cut-off < 12 ; Lubben et al., 2006).

- *Coping Orientation to Problems Experienced – Brief Version (Brief-COPE)*

Il Brief-COPE è un questionario che valuta gli stili di coping in risposta a eventi stressanti. Comprende due scale, da 12 item ciascuna, che esplorano

rispettivamente il coping approach (orientato al problema) e il coping avoidant (focalizzato sulle emozioni). Il questionario consta di 28 item totali, di cui 4 di controllo, con opzioni di risposta su una scala da 1 a 4 (cut-off ≤ 16 per ogni scala; Carver, 1997).

Infine, vengono descritti i questionari somministrati ai caregivers:

- *Caregiver Burden Inventory (CBI)*

Il CBI è un questionario multidimensionale di 24 item che misura il carico assistenziale del caregiver attraverso 5 domini: dipendenza dal tempo, sviluppo, comportamento, carico fisico, carico sociale e carico emotivo. Gli item sono valutati su una scala Likert a 5 punti (0-4), con un punteggio massimo di 96, dove un valore più elevato indica la presenza di maggior carico assistenziale (cut-off ≥ 35 ; Novak & Guest, 1989).

- *Brief-COPE*

Il Brief-COPE, precedentemente descritto, è stato somministrato anche ai caregivers per valutare il loro stile di coping in risposta allo stress associato all'assistenza del malato.

2.3.3 Intervento di stimolazione cognitiva computerizzata

Ogni partecipante ha intrapreso un periodo di stimolazione cognitiva computerizzata, mirata specificamente alle funzioni esecutive ed attentive. Lo strumento utilizzato è stato CogniFit (CogniFit Inc., San Francisco, CA, USA), un programma di allenamento mentale ampiamente validato in letteratura (Peretz et

al., 2011; Shah et al., 2017; Conesa & Duñabeitia, 2021). CogniFit è progettato per potenziare sei domini cognitivi: funzioni esecutive, memoria, attenzione, abilità visuo-spaziali, linguaggio e coordinazione, con particolare enfasi sulle funzioni esecutive. Le Tabelle 3a e 3b forniscono una rappresentazione dettagliata e sistematica dei domini e dei relativi sottodomini oggetto di intervento mediante il software.

FUNZIONI ESECUTIVE	MEMORIA	ABILITÀ VISUO-SPAZIALI
Pianificazione: capacità di "pensare al futuro", per anticipare mentalmente il modo corretto per eseguire un compito.	Memoria a Breve Termine: capacità di ricordare e mantenere disponibile una piccola quantità di informazioni per un breve periodo.	Riconoscimento: capacità di recuperare le informazioni dal passato e di identificare determinati eventi, luoghi o altre informazioni.
Stima: abilità di stimare la posizione futura di un oggetto basandosi sulla sua velocità e distanza.	Memoria a Breve Termine Visiva: capacità di trattenere temporaneamente una piccola quantità di informazioni visive.	Percezione Uditiva: capacità di percepire e comprendere le differenze tra i suoni.
Attualizzazione: capacità di controllare il comportamento e di rispettare il piano d' azione progettato.	Memoria a Breve Termine Fonologica: capacità di ricordare le informazioni fonologiche nel corso di un breve periodo di tempo.	Percezione dello Spazio: capacità di valutare come gli oggetti sono disposti nello spazio e studiare le loro relazioni in un ambiente.
Flessibilità Cognitiva: abilità di adattare il comportamento e il pensiero a situazioni nuove, variabili o inaspettate.	Memoria non Verbale: capacità di memorizzare e recuperare informazioni non verbali.	Percezione Visiva: capacità di interpretare le informazioni visive e riconoscere le caratteristiche degli oggetti.
Velocità di Elaborazione: capacità di eseguire fluidamente compiti facili o ripetitivi.	Memoria di Lavoro: deposito temporaneo e manipolazione delle informazioni necessarie per compiti cognitivi complessi.	Campo Visivo: quantità di informazioni raccolte quando si guarda davanti a sé.
Inibizione: capacità di ignorare stimoli o sopprimere reazioni che sono irrilevanti per l'esecuzione di un compito.	Memoria Contestualizzata: capacità di ricordare la fonte e le circostanze di uno specifico evento.	Scansione Visiva: capacità di trovare attivamente le informazioni rilevanti nell'ambiente in modo rapido ed efficiente.

Tabella 3a: domini e sottodomini riportati sul sito di CogniFit

(<https://www.cognifit.com/it>).

ATTENZIONE	LINGUAGGIO	COORDINAZIONE
Tempo di Reazione: capacità di percepire ed elaborare un semplice stimolo e rispondere ad esso.	Denominazione: capacità di recuperare una parola dal nostro lessico semantico.	Coordinazione Motoria: livello di sensibilità con cui la mano e l'occhio sono sincronizzati.
Focalizzazione: capacità di concentrare il focus attenzionale su uno stimolo oggetto.		
Attenzione Divisa: capacità di eseguire più di un'azione alla volta, facendo attenzione ad alcuni canali di informazione.		

Tabella 3b: domini e sottodomini riportati sul sito di CogniFit

(<https://www.cognifit.com/it>).

Il programma offre 64 giochi, ciascuno composto da livelli e sottolivelli di difficoltà progressiva. Per ogni partecipante è stato creato un profilo personalizzato, iniziando dal livello 1.1, con monitoraggio continuo dell'andamento. Sono stati selezionati 20 giochi in base all'obiettivo dello studio. Ogni sessione è iniziata con un esercizio sui tempi di reazione per preparare il partecipante all'attività.

Le Tabelle 4, 5, 6a e 6b forniscono una descrizione dettagliata degli esercizi selezionati, con esempi visivi per tipologia di dominio allenato (Figure 6, 7, 8, 9).

ES TEMPI DI REAZIONE	DESCRIZIONE	ABILITÀ ALLENATE
Campo Reagente	Colpisci le talpe bersaglio colorate il più velocemente possibile. Evita le talpe con la dinamite e colpisci due volte quelle con i caschi.	Flessibilità Cognitiva Inibizione Tempo di Reazione
Rana adventure	Salta su rocce e tronchi per raggiungere il bersaglio. Salta al momento giusto per evitare di cadere.	Inibizione Stima Tempo di Reazione
Scheggia in corsia	Supera quanti più veicoli possibili con la tua moto. Utilizza i tasti freccia su e giù per muoverti e i tasti freccia destra e sinistra per accelerare o frenare.	Flessibilità Cognitiva Stima Tempo di Reazione

Tabella 4: elenco degli esercizi scelti per stimolare i tempi di reazione, descritti sul sito di CogniFit (<https://www.cognifit.com/it>).



Figura 6: screenshot dell'esercizio "Campo Reagente".

ES FUNZIONE ATTENTIVA	DESCRIZIONE	ABILITÀ ALLENATE
L'Ape Pungipalloni	Guida l'ape per far saltare in aria tutti i palloncini. Spostati nell'area senza toccare le zone rosse e/o le bombe.	Coordinazione Motoria Flessibilità Cognitiva Tempo di Reazione
Bombe da Tennis	Il tuo obiettivo è colpire le palle da tennis ed evitare le bombe muovendo la racchetta sul campo. Stai attento, perché puoi colpire solo le palle del colore indicato sullo schermo in alto a sinistra.	Coordinazione Motoria Percezione Visiva Tempo di Reazione
Rompi Gemme	Colpisci i blocchi con la palla per eliminarli. Controlla la paletta per far rimbalzare la palla e tenerla in movimento. Alcuni blocchi speciali potrebbero aiutarti!	Attenzione Divisa Coordinazione Motoria Stima
Zambalù	Attraversa le foglie bersaglio con l'ape fino a raggiungere il fiore. Fai attenzione agli ostacoli sulla strada.	Coordinazione Motoria Percezione dello Spazio Tempo di Reazione

Tabella 5: elenco degli esercizi scelti per stimolare l'attenzione, descritti sul sito di CogniFit (<https://www.cognifit.com/it>).

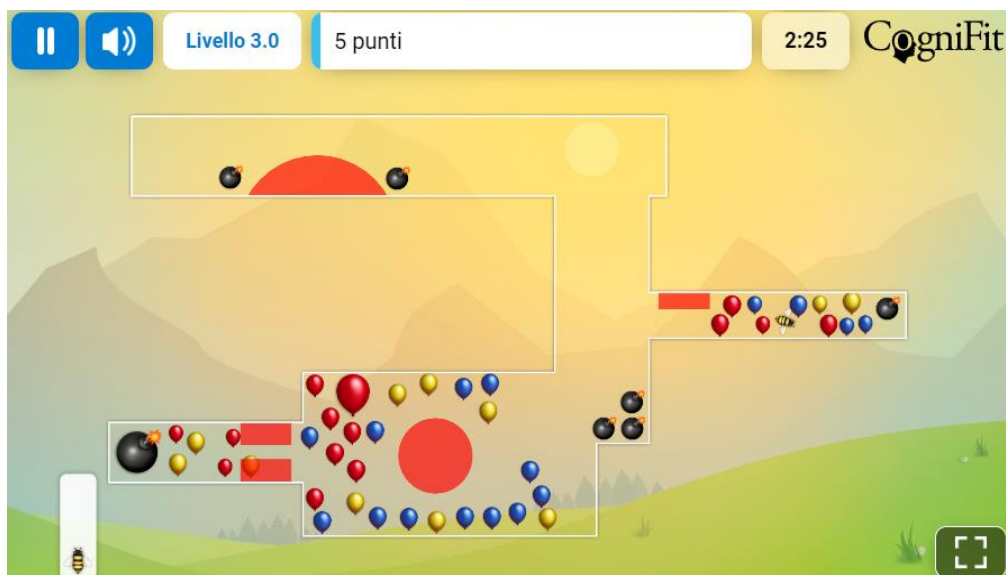


Figura 7: screenshot dell'esercizio "L'Ape Pungipalloni".

ES FUNZIONI ESECUTIVE	DESCRIZIONE	ABILITÀ ALLENATE
Allinea le Caramelle	L'obiettivo del gioco è riempire i contenitori con caramelle dello stesso tipo. Potrai posizionare una sopra l'altra solo caramelle dello stesso tipo. Puoi scegliere il numero di contenitori e di caramelle per contenitore.	Attualizzazione Memoria di Lavoro Pianificazione Velocità di Elaborazione
Allinea i Pezzi	Allinea tre o più pezzi uguali, potendo scambiare solo la posizione di due pezzi adiacenti. È necessario allinearne almeno tre. Puoi ottenere pezzi speciali unendone quattro o cinque uguali. Questi pezzi ti permetteranno di rompere più blocchi. Lo scopo del gioco è raggiungere il numero di pezzi obiettivo mostrati sullo schermo prima che finisca il tempo.	Campo Visivo Focalizzazione Percezione Visiva Pianificazione Scansione Visiva
Ant Escape	In questo gioco dovrete far raggiungere alla formica il suo formicaio. Per farlo, dovrete creare bastoni dell'altezza giusta, in modo che la formica possa spostarsi tra le piattaforme. Quando vi trasformate in cavalletta, dovrete saltare con la giusta potenza per evitare di cadere. Man mano che si avanza nei livelli, si incontreranno nuove avversità che renderanno più difficile il raggiungimento dell'obiettivo.	Attualizzazione Inibizione Percezione dello Spazio Stima Velocità di Elaborazione
Cifre	Premere i numeri nell'ordine indicato. Può essere ascendente o discendente a seconda del livello. Il tempo potrebbe essere limitato!	Memoria di Lavoro Scansione Visiva Velocità di Elaborazione
Colori pazzi	Prima che il tempo scada, seleziona il quadrato corretto in base all'obiettivo corrente. Dovrai selezionare i quadrati dal più chiaro al più scuro, o viceversa. Nei livelli più alti, dovrai selezionare i quadrati del colore che occupa l'area più grande o più piccola.	Focalizzazione Percezione Visiva Stima Velocità di Elaborazione
Mahjong	L'obiettivo del gioco è accoppiare tutte le tessere con lo stesso simbolo fino ad eliminarle tutte. Puoi selezionare solo le tessere che hanno un lato libero e che non si trovano sotto ad altre tessere. Alcune tessere possono essere accoppiate se condividono temi simili, come frutta e fiori.	Percezione dello Spazio Percezione Visiva Scansione Visiva Inibizione

Tabella 6a: elenco degli esercizi scelti per stimolare le funzioni esecutive, descritti sul sito di CogniFit (<https://www.cognifit.com/it>).

Pinguino Esploratore	Muovi il pinguino per liberare la neve. Man mano che sali di livello, potrebbero apparire portali e frecce che cambiano direzione.	Inibizione Percezione dello Spazio Pianificazione
Puzzle	Posiziona tutti i pezzi del puzzle per completare l'immagine. Puoi scegliere il numero di pezzi e la complessità.	Memoria di Lavoro Percezione dello Spazio Percezione Visiva Scansione Visiva
Robo Factory	In questo gioco controllerai un robot per fornire celle di energia ai veicoli di consegna. Se calpesti una tessera freccia, sarai costretto a camminare in quella direzione finché non incontrerai un ostacolo o un'altra freccia. Consegna tutte le celle del livello ai rispettivi veicoli prima che scada il tempo!	Attualizzazione Flessibilità Cognitiva Percezione dello Spazio Pianificazione Velocità di Elaborazione
Solitario	Questo gioco consiste nel disporre tutte le carte, in ordine crescente, nel mazzo corrispondente a ciascun seme. Per fare ciò, dovrai pescare carte dal mazzo iniziale e giocare con le carte a destra per trovare quelle che ti servono. Nelle pile a destra, puoi posizionare le carte solo sopra quelle che sono un punto più alte e hanno un colore diverso.	Attualizzazione Memoria a Breve Termine Pianificazione
Sudoku	Completa le tessere con i numeri mancanti. Tutte le righe, colonne e regioni devono contenere tutti i numeri e non possono essere ripetute.	Inibizione Memoria a Breve Termine Fonologica Percezione dello Spazio Pianificazione
Taglia e Cade	Usa l'ingegno per far cadere tutti gli uccelli. Per riuscirci, devi interagire con gli elementi presenti sullo schermo. Disegnando delle linee con il mouse potrai tagliare i blocchi e le corde. La forza di gravità li farà muovere.	Percezione dello Spazio Pianificazione Stima
Tensione Perfetta	Raccogli tutti i pezzi del Tangram nell'ordine corretto per risolvere il puzzle. Non far cadere altri pezzi o perderai punti.	Attualizzazione Percezione dello Spazio Pianificazione

Tabella 6b: elenco degli esercizi scelti per stimolare le funzioni esecutive, descritti sul sito di CogniFit (<https://www.cognifit.com/it>).

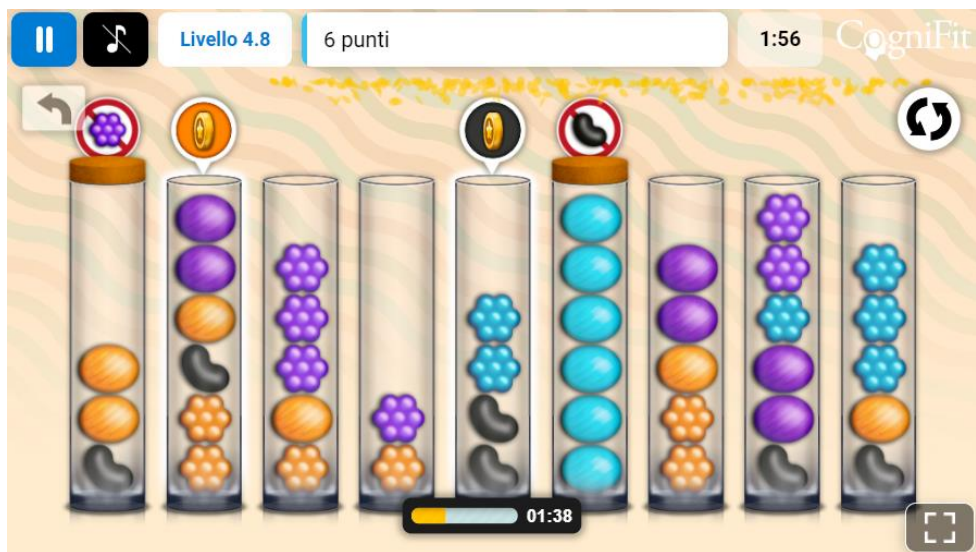


Figura 8: screenshot dell'esercizio "Allinea le Caramelle".



Figura 9: screenshot dell'esercizio "Pinguino Esploratore".

2.4 Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software RStudio (versione 1.3.1056).

Inizialmente, è stata eseguita un'analisi descrittiva delle variabili demografiche, cliniche, neuropsicologiche e comportamentali, comprensiva del calcolo delle misure di tendenza centrale (media e mediana), dispersione (deviazione standard e range), e degli indici di posizione (primo e terzo quartile).

Riguardo le analisi inferenziali, finalizzate alla verifica dell'ipotesi di ricerca, si è proceduto preliminarmente alla valutazione dell'assunto di normalità mediante il test di Shapiro-Wilk. Nonostante l'esito non significativo del test ($p > 0,05$) suggerisse una distribuzione gaussiana dei dati, si è optato per un approccio non parametrico. Tale decisione è stata motivata dalla limitata numerosità campionaria e dalla potenziale presenza di valori anomali, considerando la minore suscettibilità dei test non parametrici agli outliers e la loro maggiore adeguatezza per campioni di dimensioni ridotte. Nello specifico, è stato eseguito il test di Wilcoxon per misure ripetute, equivalente non parametrico del t-test, riconosciuto per la sua affidabilità sia in campioni di piccole che di grandi dimensioni (Howitt & Cramer, 2014). Questo test ha consentito un'analisi within-groups, volta all'identificazione di eventuali differenze significative nelle prestazioni del campione tra la valutazione baseline (T0) e quella di follow-up (T1). Il livello di significatività è stato fissato a $p < .05$.

Per indagare gli obiettivi secondari, sono state effettuate analisi di correlazione tra i test di cognizione sociale e le variabili demografiche, cliniche, neuropsicologiche e comportamentali, sia al tempo T0 che a T1. Nello specifico,

sono stati considerati i punteggi corretti per età e scolarità. Data l'assunzione di normalità, è stata impiegata una misura parametrica, ovvero la correlazione di Pearson, nota per la sua maggiore sensibilità nel rilevare variazioni lineari rispetto alle misure non parametriche. Il coefficiente di correlazione di Pearson (r) fornisce una misura standardizzata dell'intensità e della direzione della relazione lineare tra due variabili (Cohen, 1988; Ellis, 2010). I valori del coefficiente, che oscillano tra ± 1 , indicano una correlazione positiva ($r > 0$), negativa ($r < 0$) o nulla ($r = 0$). L'intensità della correlazione può essere classificata come debole ($0,1 < |r| < 0,3$), moderata ($0,3 < r < 0,5$), forte ($0,5 < r < 1$) o perfetta ($r = 1$).

Infine, è stato implementato un modello di regressione lineare sulle correlazioni significative rilevate nel follow-up. Questa scelta metodologica permette di esplorare la natura e la direzione delle relazioni identificate, oltre a quantificare il potere predittivo di determinate variabili su altre, al fine di formulare inferenze circa l'efficacia dell'intervento di training.

3 RISULTATI

Il campione finale ha incluso 16 soggetti (12 maschi e 4 femmine) con un'età compresa tra 54 e 80 anni ($M = 70$; $DS = 7,76$) e un livello di istruzione tra 5 e 25 anni ($M = 9,56$; $DS = 5,05$).

Le statistiche descrittive delle variabili demografiche e cliniche sono presentate in Tabella 7a.

V1	Mean (SD)	Median	Min-max	Q1	Q3
Età	70 (7.76)	69.5	54 - 80	64.75	77
Scolarità	9.56 (5.05)	8	5 - 25	6.75	10.25
Genere	0.25 (0.45)	0	0 - 1	0	0.25
Durata malattia	5.19 (3.21)	5	2 - 14	2.75	6
Lato affetto	0.69 (0.48)	1	0 - 1	0	1
Fumo	0.31 (0.48)	0	0 - 1	0	1
Alcol	0.88 (0.62)	1	0 - 2	0.75	1
Attività fisica	1.38 (0.5)	1	1 - 2	1	2
LEDD	598.69 (261.94)	503.5	235 - 1335	490	708
DAED	49.31 (75.21)	0	0 - 232	0	62.5

Tabella 7a: risultati delle analisi descrittive sulle variabili demografiche e cliniche.

Nota: V1= variabile 1; Mean= media; SD= deviazione standard; Median= mediana; Min-max= range; Q1= primo quartile; Q2= secondo quartile.

Età, scolarità, durata malattia= in anni. Genere: 0= M; 1= F. Lato affetto: 0= dx; 1= sx. Fumo, alcol, attività fisica: 0= assente; 1= moderato; 2= intenso. LEDD= Levodopa equivalent daily dose. DAED= Dopamine agonist equivalent dose.

La Tabella 7b riporta i risultati dei test neuropsicologici, comportamentali e di cognizione sociale ottenuti al tempo T0.

	Mean (SD)	Median	Min-max	Q1	Q3
TEST NEUROPSICOLOGICI					
MoCA	24.42 (2.72)	24.59	19.72 - 31.11	230.125	25.98

15 Parole di Rey Rievocazione immediata	42.84 (8.14)	44.5	30.9 - 60.9	37.5	46.45
15 Parole di Rey Rievocazione differita	9.34 (2.59)	9.55	4.4 - 13.2	7.3	11.325
TMT-A	40.31 (23.13)	38	3 - 85	28.25	47
TMT-B	189.12 (230.73)	138.5	27 - 999	66	230
TMT-B-A	154.06 (235.08)	99.5	16 - 999	33	159.5
Benton	19.25 (6.19)	20	10 - 30	14	24.5
Fluenze fonemiche	29.46 (10.06)	27.89	13.91 - 45.34	22.32	36.78
Fluenze semantiche	44.89 (6.09)	44.33	37.32 - 58.32	39.325	48.675
Fluenze alternate	28.54 (7.24)	26.43	19.27 - 46.46	23.585	329.725
Composite Shifting Index	0.74 (0.18)	0.75	0.46 - 1.1	0.56913 682864 4501	0.83528 195488 7218

TEST COMPORAMENTALI

ADL	6 (0)	6	6 - 6	6	6
PD-CFRS	0.5 (0.82)	0	0 - 2	0	1
BDI-II	8 (10.08)	5.5	0 - 41	1	10.5
STAI Y-1	32.62 (8.9)	31.5	16 - 34	25.75	40.25

STAI Y-2	34.06 (11.7)	29	21 - 59	25	39.75
Scala dell'apatia	13.19 (6.02)	13	4 - 27	8.5	16
TEST COGNIZIONE SOCIALE					
FACE	22.24 (4.86)	22.7	13.7 - 27.8	17.7	26.3
SET-IA	4.82 (1.24)	5.21	2.17 - 6	4.255	6
SET-EA	5.49 (0.94)	6	2.26 - 6	5.285	6
SET-CI	4.84 (1.04)	5.14	2.42 - 6	4.26	5.55
Lubben	16.5 (4.53)	16.5	10 - 25	13.25	20
Brief-COPE Coping avoidant	21.94 (4.7)	22.5	16 - 34	18	25
Brief-COPE Coping approach	33.62 (5.02)	33	26 - 43	29	36.25
QUESTIONARI CAREGIVERS					
CBI	7.67 (9.05)	6	0 - 30	0.5	11
Brief-COPE Coping avoidant (caregiver)	19.87 (3.18)	21	15 - 25	17.7	22
Brief-COPE Coping approach (caregiver)	33 (9.6)	35	15 - 46	30.5	40

Tabella 7b: risultati dei test neuropsicologici, comportamentali e di cognizione sociale a T0.
Nota: V1= variabile 1; Mean= media; SD= deviazione standard; Median= mediana; Min-max= range; Q1= primo quartile; Q2= secondo quartile.

L'analisi inferenziale ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$) nella componente cognitiva di ToM (SET-EA) a T0 e T1 ($W = 12.5$; $p = 0.0229$; T0: $M = 4.82$; $SD = 1.24$; T1: $M = 5.69$; $SD = 0.54$).

Non sono emerse differenze significative nella componente affettiva di ToM, né negli altri test neuropsicologici (Tabella 8).

	Mean (SD) T0	Mean (SD) T1	Statistics (W/V)	p-value
<i>TEST NEUROPSICOLOGICI</i>				
15 Parole di Rey Rievocazione immediata	42.84 (8.14)	46.96 (10.67)	36	0.1819
15 Parole di Rey Rievocazione differita	9.34 (2.59)	10.41 (2.93)	32.5	0.1248
TMT-A	40.31 (23.13)	35.94 (25.99)	87.5	0.3258
TMT-B	189.12 (230.73)	162.88 (234.29)	78	0.1165
TMT-B-A	154.06 (235.08)	133.5 (239.22)	82	0.222
Benton	19.25 (6.19)	20.38 (6.12)	47.5	0.4929
Fluenze fonemiche	29.46 (10.06)	31.52 (7.62)	49	0.3384
Fluenze semantiche	44.89 (6.09)	48.84 (11.83)	42	0.1928
Fluenze alternate	28.54 (7.24)	32.04 (8.96)	46	0.2661
Composite Shifting Index	0.74 (0.18)	0.84 (0.33)	53	0.4637
<i>TEST COGNIZIONE SOCIALE</i>				
FACE	22.24 (4.86)	23.74 (4.66)	51.5	0.4032

SET-IA	4.82 (1.24)	5.69 (0.54)	12.5	0.0229
SET-EA	5.49 (0.94)	5.85 (0.32)	3	0.0759
SET-CI	4.84 (1.04)	5.27 (0.85)	24.5	0.2719
Lubben	16.5 (4.53)	15.31 (4.63)	54.5	0.5516
Brief-COPE Coping avoidant	21.94 (4.7)	20.88 (3.86)	27.5	0.5936
Brief-COPE Coping approach	33.62 (5.02)	35.69 (4.88)	24	0.2542

Tabella 8: risultati dei test neuropsicologici e di cognizione sociale a T0 e T1.

Nota in grassetto: risultato significativo (p-value < 0,05).

In merito alle correlazioni a T0 (Tabella 9), sono emerse associazioni significative tra le Fluenze fonemiche (Test di fluenza verbale fonemica) e i test di cognizione sociale, in particolare il riconoscimento di stati emotivi facciali (FACE: $r = 0.76$, $p = 0.0006$), la componente cognitiva di ToM (SET-IA: $r = 0.64$, $p = 0.008$) e la componente affettiva di ToM (SET-EA: $r = 0.55$, $p = 0.028$). Inoltre, è stata evidenziata una correlazione inversa ($r = -0.59$, $p = 0.0155$) tra la componente cognitiva di ToM (SET-IA) e la quantità di dopamina assunta (LEDD).

Per quanto riguarda la scala Lubben, è stata riscontrata una correlazione positiva con il livello di attività fisica ($r = 0.59$, $p = 0.0165$), mentre sono emerse correlazioni negative con le Fluenze fonemiche ($r = -0.61$, $p = 0.0116$) e la Rievocazione immediata ($r = -0.6$, $p = 0.0149$).

È stato inoltre evidenziato che la Brief-COPE Coping avoidant del paziente si associa significativamente ad una maggiore predisposizione all'ansia di tratto (STAI Y-2: $r = 0.72$, $p = 0.0016$) e alla depressione (BDI-II: $r = 0.69$, $p = 0.003$).

Relativamente al punteggio totale del FACE, punteggi più elevati risultano associati ad un'età inferiore ($r = -0.54$, $p = 0.0305$) e ad una scolarità maggiore ($r = 0.52$, $p = 0.0384$).

Inoltre, è stata rilevata una correlazione significativa tra il riconoscimento di inferenze causali in contesti sociali (SET-CI) e il genere ($r = -0.52$, $p = 0.0386$).

Infine, sono emerse correlazioni inverse statisticamente significative tra il punteggio del CBI e le componenti di ToM, sia cognitiva che affettiva (rispettivamente SET-IA e SET-EA: $r = -0.72$, $p = 0.0022$; $r = -0.76$, $p = 0.0011$; Grafico 1 e 2).

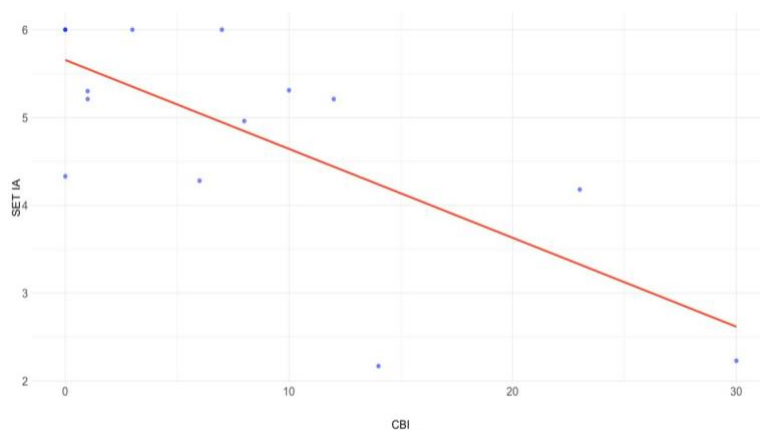


Grafico 1: correlazione tra CBI e SET-IA.

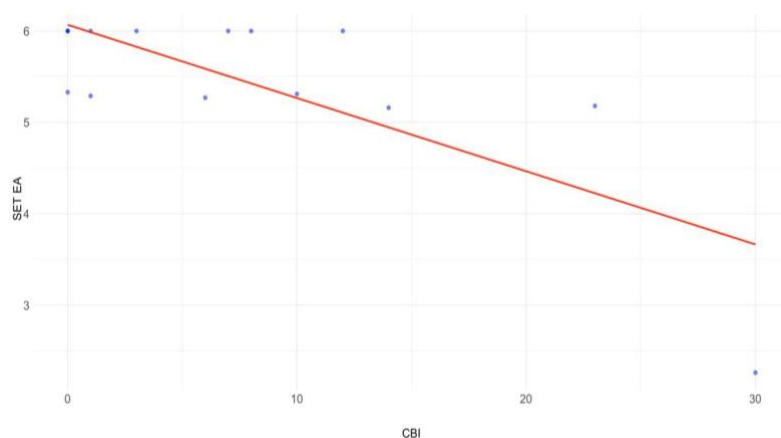


Grafico 2: correlazione tra CBI e SET-EA.

Variable1	Variable2	Correlation	P_Value
Fluenze fonemiche	FACE	0.76	0.0006
Fluenze fonemiche	SET-EA	0.55	0.028
Fluenze fonemiche	SET-IA	0.64	0.008
LEDD	SET-IA	-0.59	0.0155
Attività fisica	Lubben	0.59	0.0165
Fluenze fonemiche	Lubben	-0.61	0.0116
15 Parole di Rey Rievocazione immediata	Lubben	-0.6	0.0149
Brief-COPE Coping avoidant	STAI Y-2	0.72	0.0016
BDI-II	Brief-COPE Coping avoidant	0.69	0.003
Età	FACE	-0.54	0.0305
Scolarità	FACE	0.52	0.0384
Genere	SET-CI	-0.52	0.0386
CBI	SET-IA	-0.72	0.0022
CBI	SET-EA	-0.76	0.0011

Tabella 9: correlazioni significative a T0.

In riferimento alle correlazioni osservate a T1 (Tabella 10), punteggi più elevati nel FACE sono risultati associati a punteggi superiori nelle Fluenze fonemiche ($r = 0.56$, $p = 0.0248$; Grafico 3) e a punteggi inferiori nella scala Lubben ($r = -0.53$, $p = 0.0366$).

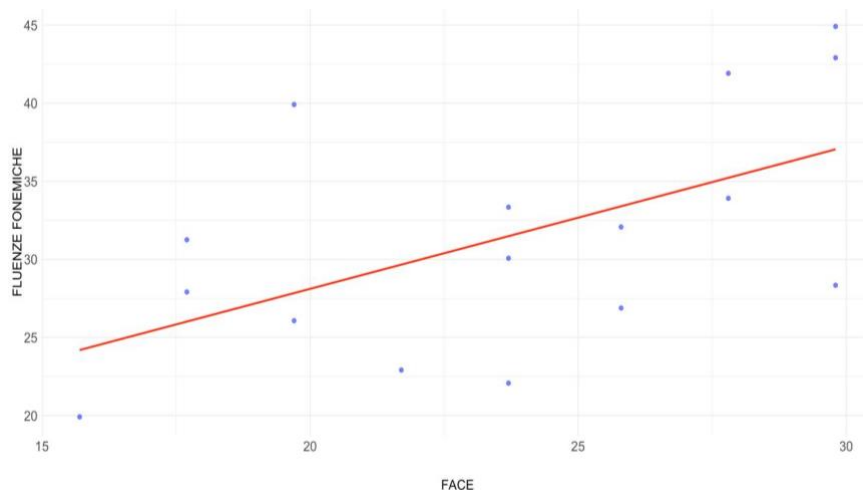


Grafico 3: correlazione tra FACE e fluenze fonemiche.

La scala Lubben ha mostrato anche una correlazione negativa con il punteggio delle Fluenze semantiche ($r = -0.65$, $p = 0.0061$).

Inoltre, la componente affettiva di ToM (SET-EA) è risultata correlata negativamente ($r = -0.5$, $p = 0.0483$) con l'attenzione (TMT-A), mentre non sono state rilevate correlazioni con la componente cognitiva.

Sono state identificate correlazioni statisticamente significative tra la variabile del SET-CI e genere ($r = -0.76$, $p = 0.0006$), Benton ($r = 0.62$, $p = 0.0106$), Fluenze semantiche ($r = -0.64$, $p = 0.0076$) e TMTB-A ($r = -0.51$, $p = 0.046$). Non sono emerse correlazioni significative tra le altre variabili di cognizione sociale e i punteggi dei test di memoria.

Variable1	Variable2	Correlation	P_Value
Fluenze fonemiche	FACE	0.56	0.0248
FACE	Lubben	-0.53	0.0366
Fluenze semantiche	Lubben	-0.65	0.0061
TMT-A	SET-EA	-0.5	0.0483

Genere	SET-CI	-0.76	0.0006
Benton	SET-CI	0.62	0.0106
Fluenze semantiche	SET-CI	-0.64	0.0076
TMT-B-A	SET-CI	-0.51	0.046

Tabella 10: correlazioni significative a T1.

Infine, le Tabelle 11a, 11b e 11c riportano i risultati delle regressioni lineari.

Nella prima analisi, il valore ottenuto al FACE è stato utilizzato come variabile dipendente, mentre i punteggi alle fluenze fonemiche e alla scala Lubben come variabili indipendenti. È emerso che le variabili Fluenze fonemiche e scala Lubben (rispettivamente: $\beta = 0.35404$, $p < 0.01$; $\beta = -0.41961$, $p < 0.05$) risultano predittori significativi del FACE, spiegando complessivamente il 74% della varianza ($R^2 = 0.6935$, $F = 15.71$, $p < .001$).

Le analisi successive hanno esaminato la scala Lubben come variabile dipendente, con i punteggi al FACE e alle fluenze semantiche come variabili indipendenti.

Anche in questo caso, il modello ha raggiunto la significatività, spiegando il 72% della varianza ($R^2 = 0.6839$, $F = 16.15$, $p < .001$). I risultati mostrano che sia il FACE ($\beta = -0.48149$, $p < 0.05$) sia le Fluenze semantiche ($\beta = -0.22740$, $p < 0.01$) risultano predittori significativi della scala Lubben.

Infine, sono stati analizzati il punteggio al TMT-B-A e il genere come predittori del SET-CI. Sebbene il TMTB-A non abbia raggiunto la significatività statistica ($p = 0.11499$), il genere è risultato un predittore significativo del SET-CI ($\beta = -$

12.700.311, $p < 0.01$), spiegando il 65% della varianza ($R^2 = 0.6045$, $F = 12.46$, $p < .001$).

Independent variable	Dependent variable FACE			
	E	SE	t	p
(Intercetta)	18.83529	4.41828	4.263	0.00134
Fluenze fonemiche	0.35404	0.09608	3.685	0.00359
Lubben	-0.41961	0.15506	-2.706	0.02043

Tabella 11a: risultati significativi delle regressioni lineari con variabile dipendente FACE.
Nota: E= estimate; ES= standard error; t= t-test; p= p-value.

Independent variable	Dependent variable Lubben			
	E	SE	t	p
(Intercetta)	37.26667	4.08716	9.118	9.62e-07
FACE	-0.48149	0.16426	-2.931	0.01257
Fluenze semantiche	-0.22740	0.06218	-3.657	0.00328

Tabella 11b: risultati significativi delle regressioni lineari con variabile dipendente Lubben.
Nota: E= estimate; ES= standard error; t= t-test; p= p-value.

Independent variable	Dependent variable SET-CI			
	E	SE	t	p
(Intercetta)	5.7221057	0.1634894	35.000	3e-14
Genere	-12.700.311	0.3251785	-3.906	0.00181

Tabella 11c: risultati significativi delle regressioni lineari con variabile dipendente SET-CI.
Nota: E= estimate; ES= standard error; t= t-test; p= p-value.

3.1 Discussione

Il presente studio ha indagato l'influenza della stimolazione cognitiva sulle abilità di ToM in pazienti affetti da MP.

I risultati hanno mostrato un incremento statisticamente significativo nella componente cognitiva della ToM in seguito al training esecutivo e attentivo, in linea con l'ipotesi iniziale dello studio. Tuttavia, questo effetto non si è esteso alla componente affettiva della ToM che, nonostante un andamento in crescita, non ha raggiunto la soglia di significatività statistica, confermando solo parzialmente l'ipotesi principale. Questi risultati suggeriscono quindi la possibilità di potenziare l'inferenza di pensieri ed emozioni altrui attraverso l'allenamento mirato delle funzioni esecutive e attentive. Il miglioramento esclusivo della componente cognitiva della ToM può essere interpretato alla luce dell'ipotesi della deplezione dopaminergica (Abu-Akel e Shamay-Tsoory, 2011). Secondo questo modello, nella MP il deterioramento cognitivo inizia dal circuito fronto-striatale, associato alla componente cognitiva della ToM, per poi estendersi al circuito meso-limbico,

coinvolto nella componente affettiva. Considerando che il campione esaminato presentava una durata media di malattia relativamente breve ($M = 5.19$ anni) e un profilo cognitivo generalmente preservato, è plausibile ipotizzare che il circuito meso- limbico non fosse ancora significativamente compromesso. Questa condizione potrebbe spiegare il miglioramento più marcato nella componente cognitiva della ToM, che risulterebbe più vulnerabile nelle fasi iniziali della patologia. Diversamente, è interessante notare che non sono emersi incrementi significativi nelle funzioni cognitive direttamente allenate. Questo pattern di risultati è coerente con la natura neurodegenerativa della MP e suggerisce il ruolo primario della stimolazione cognitiva, ossia il mantenimento delle funzioni cognitive al fine di rallentare il processo di decadimento cognitivo (Woods et al., 2012).

Per quanto concerne gli obiettivi secondari, lo studio ha esplorato le correlazioni tra le misure di cognizione sociale e diverse variabili demografiche, cliniche, neuropsicologiche e comportamentali. Un risultato particolarmente significativo riguarda l'associazione tra le funzioni esecutive e la cognizione sociale, corroborando le ipotesi iniziali della ricerca. Nello specifico, le funzioni esecutive hanno mostrato correlazioni con tutte le dimensioni di cognizione sociale analizzate, confermando il loro ruolo cruciale sia nel riconoscimento delle emozioni attraverso le espressioni facciali, sia nelle abilità di inferire intenzioni ed emozioni altrui. La persistenza di questa relazione significativa anche nella fase di follow-up suggerisce il valore predittivo delle funzioni esecutive su questo costrutto sociale, sebbene non in linea con recenti evidenze contrarie che non avevano rilevato associazioni tra queste componenti (Palmeri et al., 2017).

Anche l'incremento del fabbisogno di levodopa in concomitanza con una maggiore compromissione della ToM cognitiva può essere interpretato alla luce di questa relazione, suggerendo una progressione parallela tra il declino cognitivo e i deficit di ToM (Maggi et al., 2022). Inoltre, i risultati del follow-up evidenziano come le capacità di ricerca visiva siano più strettamente correlate agli aspetti cognitivi piuttosto che a quelli emotivi della ToM. Una buona capacità di ricerca visiva non sembra spiegare la capacità di riconoscimento emotivo, mentre una sua compromissione, come suggerito dai punteggi al test di Benton prossimi al cut-off, appare associata agli aspetti cognitivi della ToM. Questo potrebbe indicare un legame tra le funzioni visuo-spaziali e l'abilità di rilevare dettagli per inferire relazioni causali in contesti sociali, sebbene queste funzioni non sembrano predire direttamente tale capacità (McKinlay et al., 2013). L'assenza di correlazioni con le abilità di memoria a breve e lungo termine è congruente con il processo di deterioramento della cognizione sociale nella MP, supportando l'ipotesi che queste funzioni non giochino un ruolo primario nella compromissione delle capacità di ToM nei pazienti con MP in fase iniziale (Santangelo et al., 2012). In linea con la letteratura, si osserva una diminuzione della capacità di riconoscimento emotivo dei volti con l'avanzare dell'età (Hayes et al., 2020) e un incremento di tale abilità in relazione a livelli di scolarità più elevati (Terruzzi et al., 2023). Quest'ultimo dato è congruente con il concetto di riserva cognitiva (Stern, 2009), suggerendo un potenziale effetto protettivo dell'istruzione sulle funzioni cognitive. Inoltre, emerge una significativa differenza di genere nelle competenze emotive e sociali, con prestazioni superiori nel genere femminile. Questo risultato, in linea con precedenti studi (Proverbio,

2023), suggerisce che il genere femminile possa costituire un fattore protettivo per le abilità di cognizione sociale in questa popolazione clinica.

Per quanto riguarda l'influenza delle abilità socio-cognitive sulla dimensione sociale del paziente, sono emersi risultati significativi: contrariamente alle aspettative, i soggetti con funzioni cognitive relativamente preservate, in particolare nelle aree esecutive, di memoria immediata e di linguaggio, mostrano un minor grado di coinvolgimento sociale. Questo fenomeno può essere interpretato alla luce della specifica natura della scala Lubben impiegata per valutare il coinvolgimento sociale (Lubben et al., 2006). Tale strumento, infatti, si focalizza più sulla qualità che sulla quantità delle relazioni, indagando la capacità di instaurare rapporti di fiducia, la propensione ad affidarsi ad altri e la conseguente possibilità di chiedere aiuto. I bassi punteggi osservati in questa scala suggeriscono una difficoltà dei pazienti nel ricercare aiuto da parte di familiari e amici. Alla luce della definizione di cognizione sociale come capacità di codificare le informazioni sociali per interagire in modo adattivo (Frith, 2008), un deficit in questa componente implica una conseguente compromissione nel funzionamento sociale. Ciò potrebbe tradursi in una minor flessibilità emotiva, con una tendenza a fare affidamento su schemi pregressi e modalità di interazione consolidate, limitando la propensione al cambiamento e l'adattabilità sociale. La preservazione delle funzioni cognitive potrebbe accentuare questa tendenza, aumentando nei pazienti la percezione di autosufficienza e riducendo la propensione a ricercare supporto esterno. Questo meccanismo potrebbe riflettere un tentativo di mantenere l'autonomia e l'autoefficacia percepita, nonostante le sfide poste dalla malattia. La correlazione inversa tra la capacità di

riconoscimento delle emozioni tramite espressioni facciali e la tendenza a ricercare aiuto può essere anche interpretata alla luce dello stigma sociale associato alla MP (Hurt et al., 2019). L'interiorizzazione di questo concetto potrebbe generare sentimenti di vergogna e malessere, riducendo la propensione alle interazioni sociali e alle richieste di aiuto (Hanff et al., 2022). Questa interpretazione è supportata dal fatto che i soggetti del campione sono relativamente giovani, prevalentemente maschi e con funzioni cognitive abbastanza preservate. La letteratura suggerisce infatti che il genere maschile propenda a ricercare minor supporto (Jackson, 2011), e che lo stigma sia più pronunciato nelle prime fasi della malattia, quando il soggetto è consapevole delle implicazioni sociali della sua condizione (Lin et al., 2022). Questi risultati si collocano quindi nel contesto di un quadro cognitivo generalmente preservato, ma caratterizzato da un deficit specifico nella cognizione sociale, particolarmente evidente nel riconoscimento degli stati emotivi facciali. Tale deficit è evidenziato dal punteggio al FACE, che risulta sotto il cut-off clinico, mentre gli altri test mostrano performance nella norma. Questa evidenza è congruente con la letteratura sulla cognizione sociale nella MP, che documenta una compromissione precoce di questo dominio (Alonso-Recio et al., 2021). È importante notare inoltre che la MP è associata a un noto deficit di riconoscimento delle espressioni facciali e ad una compromissione della mimica, fattori che potrebbero potenzialmente influenzare il riconoscimento delle emozioni (Argaud et al., 2018). Tuttavia, questo aspetto non è stato direttamente esaminato nel presente studio, limitando le inferenze su una possibile influenza reciproca. La difficoltà nel ricercare aiuto potrebbe essere influenzata anche da una tendenza

all'apatia, che comporta una maggiore difficoltà nel riconoscimento del deficit (Mele et al., 2019), oltre che dall'adozione di strategie di coping evitante, che potrebbe aumentare i sentimenti di impotenza (Schreurs et al., 2000). Infatti, i dati demografici indicano che sia il livello di apatia che di coping evitante sono vicini al limite del cut-off clinico. Inoltre, è emersa una correlazione tra il coping evitante e la predisposizione all'ansia di tratto e alla depressione, suggerendo che questi fattori potrebbero mediare la risposta di ricerca di aiuto (Garlovsky et al., 2016). Un'osservazione degna di nota riguarda la correlazione positiva tra la tendenza a ricercare aiuto e la pratica di attività fisica. Questo risultato assume particolare rilevanza considerando che i soggetti dello studio sono coinvolti in una struttura territoriale che promuove l'attività fisica di gruppo tra pazienti con la stessa patologia. Tale contesto potrebbe facilitare la creazione di reti di supporto sociale e incoraggiare comportamenti di ricerca di aiuto, suggerendo potenziali strategie di intervento per migliorare il benessere psicosociale dei pazienti.

In merito all'ultimo obiettivo, è emersa un'influenza delle abilità di ToM sulla dimensione sociale del caregiver. I dati indicano che le difficoltà di interazione e comunicazione del paziente, sia sul piano emotivo che cognitivo, sono associate a una maggiore complessità di gestione per il caregiver. Questo suggerisce un impatto significativo delle capacità di ToM del paziente sulla qualità di vita di chi se ne prende cura. Tale osservazione amplia la poca letteratura esistente, limitata agli aspetti empatici (Pomponi et al., 2016) e alla relazione tra ToM cognitiva e carico assistenziale (Giguère-Rancourt et al., 2022).

3.2 Limiti della ricerca e prospettive future

La presente ricerca presenta diverse limitazioni metodologiche che meritano attenta considerazione. In primo luogo, questo studio esplorativo ha incluso un campione di dimensione ridotta proveniente da una struttura territoriale di tipo riabilitativo, limitando l'opportunità di generalizzare i risultati ottenuti. L'assenza di un gruppo di controllo costituisce un'ulteriore criticità, riducendo la possibilità di attribuire con certezza gli effetti osservati all'intervento implementato. Inoltre, la durata relativamente breve dell'intervento di training cognitivo rappresenta un'altra limitazione. Un periodo di osservazione più esteso, idealmente non inferiore ai sei mesi, avrebbe potuto fornire indicazioni più robuste sull'efficacia dell'intervento.

Sul piano della valutazione neuropsicologica, la mancata adozione di versioni parallele dei test nella fase di follow-up espone i risultati al rischio di essere influenzati dall'"effetto pratica" (Hausknecht et al., 2007). Inoltre, la batteria di valutazione, focalizzandosi principalmente sulla ToM, non ha consentito un'esplorazione esaustiva dello spettro di alterazioni della cognizione sociale nella MP. L'assenza di una valutazione di follow-up mediante la somministrazione dei questionari ai caregivers ha precluso la possibilità di rilevare eventuali cambiamenti percepiti in questa popolazione. Un'ulteriore limitazione riguarda la mancata considerazione dell'ipomimia, nota caratteristica della MP, e della potenziale correlazione con i deficit nel riconoscimento delle emozioni.

Infine, non è stato possibile controllare l'eventuale influenza della terapia motoria, concomitantemente praticata presso il centro, sugli outcome cognitivi.

Queste limitazioni suggeriscono la necessità di future ricerche che adottino un disegno sperimentale più robusto, includendo un campione più ampio e un periodo di tempo più prolungato. Inoltre, è importante notare che l'analisi della dimensione sociale del caregiver si basa sui dati di baseline, limitando le inferenze su possibili cambiamenti dovuti al training cognitivo. Future ricerche potrebbero esplorare longitudinalmente questa relazione, considerando l'effetto di interventi mirati sulla cognizione sociale. Infine, sarebbe interessante includere un confronto tra soggetti con MP in fase iniziale e con MCI, al fine di approfondire la comprensione dei deficit socio-cognitivi. Pertanto, risulta necessario condurre ulteriori ricerche per ampliare la letteratura attualmente esigua e contrastante, con l'obiettivo di sviluppare interventi specifici per la cognizione sociale e ridurre, per quanto possibile, tali deficit.

4 CONCLUSIONI

La MP rappresenta una sfida crescente nel panorama delle patologie neurodegenerative, con una prevalenza in costante aumento a livello globale. A tal riguardo, questa ricerca si è proposta di esplorare il tema della cognizione sociale, un aspetto cruciale della MP, sebbene spesso sottovalutato. L'obiettivo primario è stato quello di approfondire la comprensione dei meccanismi attraverso i quali i pazienti affetti da MP codificano e interpretano le informazioni sociali, riconoscendo il ruolo fondamentale che la dimensione sociale riveste nel benessere complessivo dell'individuo, specialmente nel contesto di una patologia neurodegenerativa progressiva. Un risultato di particolare rilevanza emerso da

questo studio è la forte correlazione osservata tra le funzioni esecutive e le capacità socio-cognitive. I dati raccolti suggeriscono che un intervento mirato di stimolazione cognitiva, focalizzato sul potenziamento delle funzioni esecutive, può indurre miglioramenti significativi nella capacità dei pazienti di comprendere le intenzioni altrui, sviluppando capacità di ToM. Questa evidenza supporta l'ipotesi di una stretta interconnessione tra funzionamento cognitivo e abilità sociali. Inoltre, un'osservazione inattesa, ma di notevole importanza, riguarda la relazione tra i deficit di cognizione sociale e la propensione a ricercare aiuto. I risultati indicano che le alterazioni nella cognizione sociale possono modificare sostanzialmente i pattern di interazione interpersonale, compromettendo la capacità degli individui di stabilire relazioni di fiducia e di affidarsi agli altri. Ciò potrebbe implicare che i pazienti con deficit socio-cognitivi tendano a ricorrere a schemi comportamentali pregressi, manifestando una ridotta flessibilità emotiva nell'adattarsi a nuove situazioni sociali. Questo meccanismo di coping maladattivo può innescare un circolo vizioso di isolamento sociale, precludendo opportunità di esposizione e apprendimento che potrebbero altrimenti contribuire al miglioramento delle capacità deficitarie. Questo fenomeno si manifesta anche in presenza di un funzionamento cognitivo globale relativamente preservato, suggerendo che i deficit socio-cognitivi possono presentarsi in fasi molto precoci della malattia. Inoltre, le implicazioni di questo fenomeno si estendono oltre il paziente, impattando negativamente anche sul benessere dei familiari e dei caregivers.

Alla luce di questi risultati, emerge la necessità di integrare valutazioni socio-cognitive sistematiche nel protocollo diagnostico standard per la MP. Questa

raccomandazione è in linea con le più recenti linee guida del DSM-5, che enfatizzano l'importanza di valutare la cognizione sociale insieme ad altre aree cognitive nelle patologie neurodegenerative. L'implementazione di tali valutazioni potrebbe consentire una caratterizzazione più completa e accurata del profilo cognitivo dei pazienti, facilitando lo sviluppo di interventi terapeutici personalizzati e specificamente mirati al miglioramento delle capacità socio-cognitive nei pazienti con MP. Si auspica che la futura ricerca e pratica clinica sviluppi approcci integrati che considerino la cognizione sociale come una componente fondamentale del trattamento della MP, promuovendo una visione olistica del benessere del paziente che includa non solo gli aspetti motori e cognitivi tradizionalmente considerati, ma anche la cruciale dimensione dell'interazione sociale.

BIBLIOGRAFIA

- Abu-Akel, A. (2003). The neurochemical hypothesis of 'theory of mind'. *Medical Hypotheses*, 60(3), 382–386.
- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. G. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, 49(12), 2971–2984. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>
- Adwani, S., Yadav, R., Kumar, K., Chandra, S. R., & Pal, P. K. (2016). Neuropsychological profile in early Parkinson's disease: Comparison between patients with right side onset versus left side onset of motor symptoms. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 19(1), 74-78. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.167711>
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–381.
- Alonso-Recio, L., Carvajal, F., Merino, C., & Serrano, J. M. (2021). Cognizione sociale e declino cognitivo nei pazienti con malattia di Parkinson. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 27(7), 744–755. <https://doi.org/10.1017/S1355617720001204>
- Argaud, S., Vérin, M., Sauleau, P., & Grandjean, D. (2018). Facial emotion recognition in Parkinson's disease: A review and new hypotheses. *Movement Disorders*, 33(4), 554–567. <https://doi.org/10.1002/mds.27305>
- Bahar-Fuchs, A., Clare, L., & Woods, B. (2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular

dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(6), CD003260.

Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. **European Journal of Neurology*, 27*(1), 27-42.

Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. MIT Press.

Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscienze: Esplorando il cervello*. Edra.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment: A clinical test. *Archives of Neurology*, 35(6), 364-367.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1978.00500300038006>

Bosboom, J. L. W., Stoffers, D., & Wolters, E. C. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 111(10), 1303-1315.

Braak, H., Del Tredici, K., Rub, 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.

Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85-100.
<https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.85>

Caltagirone, C., Giordano, A., Raimondi, S., & Nocentini, U. (1995). Batteria per la valutazione del deterioramento mentale (parte II): Standardizzazione e

- affidabilità diagnostica nell'identificazione di pazienti affetti da sindrome demenziale. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 56(4), 471-488.
- Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., & Gainotti, G. (1996). The Mental Deterioration Battery: Normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 17(4), 305-309.
- Cartabellotta, A. E. (2018). Linee guida per la diagnosi, il trattamento e il supporto dei pazienti affetti da demenza. *Evidence*, 1-7.
- Carver, C. S. (1997). You want to measure coping but your protocol is too long: Consider the brief COPE. *International Journal of Behavioral Medicine*, 4(1), 92-100. https://doi.org/10.1207/s15327558ijbm0401_6
- Carver, C. S., Scheier, M. F., & Weintraub, J. K. (1989). Assessing coping strategies: A theoretically based approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 56(2), 267-283. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.56.2.267>
- Chudasama, Y., & Robbins, T. W. (2006). Functions of frontostriatal systems in cognition: Comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys, and humans. *Biological Psychology*, 73(1), 19–38.
- Clare, L., & Woods, R. T. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 14(4), 385-401.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Lawrence Erlbaum Associates.
- Conesa, P. J., & Duñabeitia, J. A. (2021). Effects of computer-based training on children's executive functions and

- academic achievement. *Journal of Educational Research*, 114, 562-571. <https://doi.org/10.1080/00220671.2021.1998881>
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.024>
- Costa, A., & Caltagirone, C. (2009). Malattia di Parkinson e parkinsonismi: La prospettiva delle neuroscienze cognitive.
- Costa, A., Bagoj, E., Monaco, M., Zabberoni, S., De Rosa, S., Papantonio, T., ... & 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.
- Czernecki, V., Benchetrit, E., Houot, M., Pineau, F., Mangone, G., Corvol, J. C., et al. (2021). Social cognitive impairment in early Parkinson's disease: A novel "mild impairment"? *Parkinsonism & Related Disorders*, 85, 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.02.023>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201-1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535.
- De Vignemont, F., & Singer, T. (2006). The empathic brain: How, when, and why? *Trends in Cognitive Sciences*, 10(10), 435–441. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.08.008>

- Devignes, Q., Viard, R., Betrouni, N., Carey, G., Kuchcinski, G., Defebvre, L., Leentjens, A. F. G., Lopes, R., & Dujardin, K. (2021). Posterior cortical cognitive deficits are associated with structural brain alterations in mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 668559. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.668559>
- Dodich, A., Cerami, C., Canessa, N., Crespi, C., Iannaccone, S., Marcone, A., Realmuto, S., Lettieri, G., Perani, D., & Cappa, S. F. (2015). A novel task assessing intention and emotion attribution: Italian standardization and normative data of the Story-based Empathy Task. *Neurological Sciences*, 36(10), 1907-1912. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2281-3>
- Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(s1), S3-S8.
- Doty, R. L. (2012). Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 8(6), 329-339. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.80>
- Eack, S. M., Greenwald, D. P., Hogarty, S. S., Bahorik, A. L., Litschge, M. Y., Mazefsky, C. A., & Minshew, N. J. (2013). Cognitive enhancement therapy for adults with autism spectrum disorder: Results of an 18-month feasibility study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(12), 2866–2877. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1834-7>
- Ellis, P. (2010). Effect sizes and the interpretation of research results in international business. *Journal of International Business Studies*, 41(10), 1581–1588. <https://doi.org/10.1057/jibs.2010.39>

Enrici, I., Adenzato, M., Ardito, R. B., Mitkova, A., Cavallo, M., Zibetti, M., Lopiano, L., & Castelli, L. (2015). Emotion processing in Parkinson's disease: A three-level study on recognition, representation, and regulation. *PLOS ONE*, *10*(6), Article e0131470. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131470>

Fang, C., Lv, L., Mao, S., Dong, H., & Liu, B. (2020). Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Parkinson's Disease*, *2020*, 2076942. <https://doi.org/10.1155/2020/2076942>

Ferretti, V., & Papaleo, F. (2019). Understanding others: Emotion recognition in humans and other animals. *Genes, Brain and Behavior*, *18*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/gbb.12544>

Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1980). An analysis of coping in a middle-aged community sample. *Journal of Health and Social Behavior*, *21*(3), 219–239. <https://doi.org/10.2307/2136617>

Frith, C. D. (2008). Social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *363*(1511), 2033–2039. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0005>

Garlovsky, J. K., Overton, P. G., & Simpson, J. (2016). Psychological predictors of anxiety and depression in Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Clinical Psychology*, *72*(10), 979–998. <https://doi.org/10.1002/jclp.22308>

Garon, M., Weis, L., Siquier, A., Fiorenzato, E., Pistonesi, F., Cianci, V., Canesi, M., Pesce, F., Reali, E., Pozzi, B., Isaias, I. U., Siri, C., Santangelo, G., Cuoco, S., Barone, P., Kulisevsky, J., Antonini, A., & Biundo, R. (2024). Validation of the Italian version of the Parkinson's Disease-Cognitive Functional Rating

Scale. *Journal of Neural Transmission*, 131(4), 305-314.
<https://doi.org/10.1007/s00702-024-02746-6>

Gavelin, H. M., Domellöf, M. E., Leung, I., Neely, A. S., Launder, N. H., Nategh, L., Finke, C., & Lampit, A. (2022). Computerized cognitive training in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 80, 101671. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101671>

GBD 2016 Neurology Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459-480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)

Giguère-Rancourt, A., Plourde, M., Racine, E., et al. (2022). Altered theory of mind in Parkinson's disease and its impact on caregivers: A pilot study. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 49(3), 437–440. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.110>

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(4), 305-309.

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. <https://doi.org/10.1080/13854046.2013.827744>

Halliday, G., Reyes, S., & Double, K. (2012). Substantia nigra, ventral tegmental area, and retrorubral fields. In J. K. Mai & G. Paxinos (Eds.), *The human nervous system* (3rd ed., pp. 441-457). Elsevier.

- Halliday, G. M., Leverenz, J. B., Schneider, J. S., & Adler, C. H. (2014). The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 29*(5), 634-650. <https://doi.org/10.1002/mds.25857>
- Hanff, A. M., Leist, A. K., Fritz, J. V., Pauly, C., Krüger, R., Halek, M., & NCER-PD Consortium. (2022). Determinants of self-stigma in people with Parkinson's disease: A mixed methods scoping review. *Journal of Parkinson's Disease, 12*(2), 509–522. <https://doi.org/10.3233/JPD-212869>
- Happé, F., Cook, J. L., & Bird, G. (2017). The structure of social cognition: In(ter)dependence of sociocognitive processes. *Annual Review of Psychology, 68*, 243–267.
- Hayes, G. S., McLennan, S. N., Henry, J. D., et al. (2020). Task characteristics influence facial emotion recognition age-effects: A meta-analytic review. *Psychology and Aging, 35*, 295. <https://doi.org/10.1037/pag0000441>
- Henry, J. D., von Hippel, W., Molenberghs, P., et al. (2016). Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology, 12*(1), 28-39. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.210>
- Hindle, J. V., Petrelli, A., Clare, L., & Kalbe, E. (2013). Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: A systematic review. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 28*(8), 1034–1049. <https://doi.org/10.1002/mds.25377>
- Howitt, D., & Cramer, D. (2014). *Introduction to statistics in psychology* (5th ed.). Pearson Education Limited.
- Hurt, C. S., Rixon, L., Chaudhuri, K. R., Moss-Morris, R., Samuel, M., & Brown, R. G. (2019). Identifying barriers to help-seeking for non-motor symptoms in

- people with Parkinson's disease. *Journal of Health Psychology*, 24(5), 561– 571. <https://doi.org/10.1177/1359105316683239>
- Iannizzi, P., Bergamaschi, S., Mondini, S., & Mapelli, D. (2015). *Il training cognitivo per le demenze e le cerebrolesioni acquisite*. Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Jackson, J. (2011). *Gender differences in seeking help* (Online Theses and Dissertations, No. 14). Eastern Kentucky University. <https://encompass.eku.edu/etd/14>
- Javoy, J., Agid, Y., & Agid, J. (1980). Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Brain Research Reviews*, 2(1), 45-60. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(80\)90037-0](https://doi.org/10.1016/0165-0173(80)90037-0)
- Jellinger, K. A. (2023). Pathobiology of cognitive impairment in Parkinson disease: Challenges and outlooks. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 498. <https://doi.org/10.3390/ijms25010498>
- Jellinger, K. A. (2024). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Current view. *Frontiers in Cognitive Science*, 15, 1369538. <https://doi.org/10.3389/fcogn.2024.1369538>
- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A. T., Nowak, D. A., Dafotakis, M., Bangard, C., et al. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: A TMS study. *Cortex*, 46(6), 769–780. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.010>
- Kanske, P., Böckler, A., Trautwein, F. M., & Singer, T. (2015). Dissecting the social brain: Introducing the EmpaToM to reveal distinct neural networks and brain–behavior relations for empathy and Theory of Mind. *Neuroimage*, 122, 6–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.082>

- Katz, S., Downs, T. D., Cash, H. R., & Grotz, R. C. (1970). Progress in development of the index of ADL. *The Gerontologist*, *10*(1), 20-30.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: The dual syndrome hypothesis. *Neurodegenerative Diseases*, *11*, 79–92.
- Kish, S. J., Shannak, K., & Lantos, P. L. (1992). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease: Pathophysiologic and clinical implications. *Annals of Neurology*, *32*(3), 331–339. <https://doi.org/10.1002/ana.410320309>
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998a). Parkinson's disease—Part 1. *New England Journal of Medicine*, *339*(15), 1044–1053.
- Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998b). Parkinson's disease—Part 2. *New England Journal of Medicine*, *339*(16), 1130–1143.
- Lawson, R. A., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Khoo, T. K., Breen, D. P., Barker, R. A., ... & Burn, D. J. (2014). Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*, 1071–1075.
- Lin, J., Ou, R., Wei, Q., Cao, B., Li, C., Hou, Y., Zhang, L., Liu, K., & Shang, H. (2022). Self-stigma in Parkinson's disease: A 3-year prospective cohort study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 790897. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.790897>
- Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... & Mollenhauer, B. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive

- impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349–356.
- Lubben, J., Blozik, E., Gillmann, G., Iliffe, S., von Renteln Kruse, W., Beck, J. C., & Stuck, A. E. (2006). Performance of an abbreviated version of the Lubben Social Network Scale among three European community-dwelling older adult populations. *The Gerontologist*, 46(4), 503-513.
- Maggi, G., Di Meglio, D., Vitale, C., Amboni, M., Obeso, I., & Santangelo, G. (2022). The impact of executive dysfunctions on Theory of Mind abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 176, 108389. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2022.108389>
- McKinlay, A., Grace, R. C., Dalrymple-Alford, J. C., & Roger, D. (2010). Characteristics of executive function impairment in Parkinson's disease patients without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(2), 268–277.
- McKinlay, A., Albicini, M., & Kavanagh, P. (2013). The effect of cognitive status and visuospatial performance on affective theory of mind in Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1071–1076. <https://doi.org/10.2147/NDT.S43340>
- Mele, B., Goodarzi, Z., Hanson, H. M., et al. (2019). Barriers and facilitators to diagnosing and managing apathy in Parkinson's disease: A qualitative study. *BMC Neurology*, 19, 101. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1329-z>
- Melki, R. (2015). Role of different alpha-synuclein strains in synucleinopathies, similarities with other neurodegenerative diseases. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(2), 217–227.

- Mengelberg, A., & Siegert, R. J. (2003). Is theory-of-mind impaired in Parkinson's disease? *Cognitive Neuropsychiatry*, 8(3), 191–209.
<https://doi.org/10.1080/13546800244000292>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100.
<https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Mortimer, J. A., Pirozzolo, F. J., Hansch, E. C., & Webster, D. D. (1982). Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology*, 32(2), 133–137.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *Neurology*, 65(8), 1239–1245.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Have, T. T., Colcher, A., Horn, S. S., Moberg, P. J., Wilkinson, J. R., Hurtig, H. I., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Montreal Cognitive Assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to Mini-

Mental State Examination score. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(2), 304-308. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x>

Novak, M., & Guest, C. I. (1989). Application of a multidimensional Care-giver Burden Inventory. *The Gerontologist*, 29, 798-803.

Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., Laiacona, M., Vallar, G., & Cappa, S. F. (1986). Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale: taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 4, 477-506.

Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: The role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist*, 10(6), 525–537. <https://doi.org/10.1177/1073858404266776>

Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23, 998-1005. <https://doi.org/10.1002/mds.22007>

Palmeri, R., Lo Buono, V., Corallo, F., Foti, M., Di Lorenzo, G., Bramanti, P., & Marino, S. (2017). Nonmotor symptoms in Parkinson disease: A descriptive review on social cognition ability. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 30(2), 109–121. <https://doi.org/10.1177/0891988716687872>

Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223–236.

Pedrabissi, R., & Santinello, G. (1989). *Manuale dell'Inventario per l'Ansia di Stato e di Tratto: Nuova Versione Italiana dello STAI Forma Y: Organizzazione degli Item e Calcolo dei Punteggi*. Firenze: Organizzazioni Speciali.

- Peretz, C., Korczyn, A. D., Shatil, E., Aharonson, V., Birnboim, S., & Galadi, N. (2011). Computer-based, personalized cognitive training versus classical computer games: a randomized double-blind prospective trial of cognitive stimulation. *Neuroepidemiology*, 36(2), 91-99. <https://doi.org/10.1159/000323950>
- Peron, J., Vicente, S., Leray, E., Drapier, S., Drapier, D., Cohen, R., Biseul, I., Rouaud, T., Le Jeune, F., Sauleau, P., & Verin, M. (2009). Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(2), 406–414.
- Pillon, B., Dubois, B., Cusimano, G., Bonnet, A. M., & Agid, Y. (1989). Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(2), 201–206.
- Poletti, M., Cavedini, P., & Bonuccelli, U. (2011). Iowa gambling task in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(4), 395– 409. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.526348>
- Poletti, M., Enrici, I., Bonuccelli, U., & Adenzato, M. (2011). Theory of mind in Parkinson's disease. *Behavioral Brain Research*, 219(2), 342–350. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.010>
- Poletti, M., & Bonuccelli, U. (2013). Cognitive and affective theory of mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical, and neurochemical levels. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2147– 2164. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.001>
- Pomponi, M., Ricciardi, L., La Torre, G., Fusco, D., Morabito, B., Ricciardi, D., Di Gioia, A., Bernabei, R., & Bentivoglio, A. R. (2016). Patient's loss of

empathy is associated with caregiver burden. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 204(9), 717–722. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000568>

Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... & Litvan, I. (2016). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 31(12), 1600-1611.

Premack, D. G., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515–526.

Prenger, M. T. M., Madray, R., Van Hedger, K., Anello, M., & MacDonald, P. A. (2020). Social symptoms of Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*, 2020, 8846544. <https://doi.org/10.1155/2020/8846544>

Proverbio, A. M. (2023). Sex differences in the social brain and in social cognition. *Journal of Neuroscience Research*, 101, 730–738. <https://doi.org/10.1002/jnr.24787>

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271-276.

Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychology Review*, 24(3), 355–370. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>

Rolinski, M., Fox, C., Maidment, I., & McShane, R. (2012). Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(3), CD006504. <https://doi.org/10.1002/14651858>

Rosenthal, E., Brennan, L., Xie, S., Hurtig, H., Milber, J., Weintraub, D., ... & Siderowf, A. (2010). Association between cognition and function in

- patients with Parkinson disease with and without dementia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(9), 1170–1176. <https://doi.org/10.1002/mds.23073>
- Ruffman, T., Henry, J. D., Livingstone, V., & Phillips, L. H. (2008). A meta-analytic review of emotion recognition and aging: Implications for neuropsychological models of aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(4), 863–881. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.01.001>
- Salehinejad, M. A., Ghanavati, E., Rashid, M. H. A., & Nitsche, M. A. (2021). Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain and Neuroscience Advances*, 5. <https://doi.org/10.1177/23982128211007769>
- Saltzman, J., Strauss, E., Hunter, M., & Archibald, S. (2000). Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6(7), 781–788. <https://doi.org/10.1017/S1355617700677056>
- Santangelo, G., Vitale, C., Trojano, L., Errico, D., Amboni, M., Barbarulo, A. M., Grossi, D., & Barone, P. (2012). Neuropsychological correlates of theory of mind in patients with early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(1), 98–105. <https://doi.org/10.1002/mds.23949>
- Santangelo, G., Siciliano, M., Pedone, R., Vitale, C., Falco, F., Bisogno, R., Siano, P., Barone, P., Grossi, D., Santangelo, F., & Trojano, L. (2015). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 36(4), 585-591.

- Schmidtman, G., Jennings, B. J., Sandra, D. A., et al. (2019). The McGill Face Database: validation and insights into the recognition of facial expressions of complex mental states. *Perception*, 49, 310-329. <https://doi.org/10.1101/586453>
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(3), 308–312. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.308>
- Schreurs, K. M. G., De Ridder, D. T. D., & Bensing, J. M. (2000). A one-year study of coping, social support, and quality of life in Parkinson's disease. *Psychology & Health*, 15(1), 109–121. <https://doi.org/10.1080/08870440008400292>
- Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Perez-Lloret, S., Fox, S. H., Katzenschlager, R., ... & Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(Suppl 3), S42–S80. <https://doi.org/10.1002/mds.23884>
- Shah, T. M., Weinborn, M., Verdile, G., Sohrabi, H. R., & Martins, R. N. (2017). Enhancing cognitive functioning in healthy older adults: a systematic review of the clinical significance of commercially available computerized cognitive training in preventing cognitive decline. *Neuropsychology Review*, 27(1), 62-80. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9338-9>
- Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., Berger, B. D., Goldsher, D., & Aharon-Peretz, J. (2005). Impaired “affective theory of mind” is associated with right

- ventromedial prefrontal damage. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 18(1), 55–67. Retrieved from <https://ovidsp.dc2.ovid.com/sp>
- Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2007). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 149(1–3), 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.10.018>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R. E., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spillantini, M. G., & Goedert, M. (2000). The α -synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 920(1), 16–27. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06900.x>
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4(2), 134-139. <https://doi.org/10.1176/jnp.4.2.134>
- Stefanis, L. (2012). α -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(2), a009399. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009399>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Tansey, M. G., Wallings, R. L., Houser, M. C., Herrick, M. K., & Joers, V. (2022). Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature*

Reviews Immunology, 22(11), 657–673. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00690-4>

Terruzzi, S., Funghi, G., Meli, C., Barozzi, N., Zappini, F., Papagno, C., & Dodich, A. (2023). The FACE test: a new neuropsychological task to assess the recognition of complex mental states from faces. *Neurological Sciences*, 44(7), 2339-2347. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06697-w>

Thibaudeau, É., Cellard, C., Reeder, C., Wykes, T., Ivers, H., Maziade, M., Lavoie, M.-A., Pothier, W., & Achim, A. M. (2017). Improving theory of mind in schizophrenia by targeting cognition and metacognition with computerized cognitive remediation: A multiple case study. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2017, 7203871. <https://doi.org/10.1155/2017/7203871>

Van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. M. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. Oxford University Press.

Walton, C. C., Naismith, S. L., Lampit, A., Mowszowski, L., & Lewis, S. J. (2017). Cognitive training in Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 31(3), 207–216. <https://doi.org/10.1177/1545968316680489>

Wang, J., Pan, Y., Liu, J., Xie, A., & Tan, Y. (2022). Mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: An updated mini-review and future outlook. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 1023. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1018773>

Webb, S. L., Loh, V., Lampit, A., Bateman, J. E., & Birney, D. P. (2018). Meta-analysis of the effects of computerized cognitive training on executive functions: A cross-disciplinary taxonomy for classifying outcome cognitive

factors. *Neuropsychology Review*, 28(2), 232–250.
<https://doi.org/10.1007/s11065-018-9374-8>

Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., & Other Authors. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132(Pt 11), 2958–2969.
<https://doi.org/10.1093/brain/awp245>

Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., & Other Authors. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(Pt 7), 1787–1798. <https://doi.org/10.1093/brain/awm111>

Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. E., & Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD005562.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562>

Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: Relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(4), 193–210. <https://doi.org/10.1097/00146965-200312000-00001>