



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di laurea Magistrale

**SINTOMATOLOGIA ANSIOSA E DEPRESSIVA NELLA MALATTIA DI
PARKINSON: UN'INDAGINE SULLA RISERVA COGNITIVA**

**ANXIETY AND DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY IN PARKINSON'S DISEASE: AN
INVESTIGATION OF THE ROLE OF COGNITIVE RESERVE**

Relatore

Prof.ssa Elisa Di Rosa

Correlatore esterno

Dott.ssa Jessica Rigon

Laureanda: Martina Denti

Matricola: 2017353

Anno accademico 2021/2022

INDICE

ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	4
1. LA MALATTIA DI PARKINSON	6
1.1 Definizione ed epidemiologia.....	6
1.2 Criteri diagnostici e diagnosi differenziale.....	6
1.3 Basi neuroanatomiche.....	7
1.4 Sintomi e decorso clinico.....	10
1.4.1 Sintomi motori.....	10
1.4.2 Sintomi non motori.....	11
1.5 Trattamento farmacologico e chirurgico.....	13
2. SINTOMI AFFETTIVI NELLA MALATTIA DI PARKINSON	15
2.1 Definizione dei principali sintomi affettivi.....	15
2.1.1 Ansia.....	15
2.1.2 Depressione.....	16
2.1.3 Apatia.....	17
2.2 Diagnosi e strumenti diagnostici per la sintomatologia affettiva.....	18
2.3 Basi neuroanatomiche, metaboliche e neurotrasmettitori.....	18
2.3.1 Correlati anatomici e metabolici.....	19
2.3.2 Alterazioni dei neurotrasmettitori.....	21
2.4 Trattamento farmacologico e non per i sintomi affettivi.....	23
2.5 Linee guida.....	25
2.6 Fattori di rischio.....	25
2.7 La riserva cognitiva.....	27
3. LA RICERCA	31
3.1 Obiettivi e ipotesi.....	31
3.2 Metodi, campione e strumenti.....	31
3.3 Analisi statistiche.....	32
3.3.1 Analisi sui dati dei pazienti del San Camillo IRCCS.....	32
3.3.2 Analisi sui dati della PPMI.....	32
3.4 Risultati.....	33

3.4.1 Risultati delle analisi condotte sui dati dei pazienti del San Camillo IRCCS.....	33
3.4.2 Risultati delle analisi condotte sui dati della PPMI.....	33
4. DISCUSSIONE.....	41
4.1 Limiti e direzioni future.....	42
CONCLUSIONI.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	44
RINGRAZIAMENTI.....	50

ABSTRACT

La letteratura recente in ambito neuropsicologico riferisce in maniera concorde che la riserva cognitiva può fungere da fattore protettivo per il declino cognitivo, spesso associato a patologie neurodegenerative come la malattia di Parkinson. Resta, però, ancora poco esplorato il ruolo della riserva cognitiva nei confronti degli altri sintomi di questa patologia, come i disturbi affettivi. Lo scopo di questa tesi è quindi quello di contribuire al superamento di questo limite, indagando il ruolo della riserva cognitiva nella manifestazione di sintomi di ansia e depressione nella malattia di Parkinson. Per raggiungere questo scopo, è stata valutata la presenza di associazioni significative tra anni di scolarità, indice “proxy” di riserva cognitiva, e punteggi ai test standardizzati Beck Depression Inventory (BDI II), State-Trait Anxiety Inventory Form Y, sia in un campione di 13 pazienti con malattia di Parkinson, valutati presso l’Ospedale San Camillo IRCCS, che nel database dello studio multicentrico longitudinale Parkinson’s Progression Markers Initiative (PPMI), della Michael J. Fox Foundation. I risultati hanno mostrato che il livello di scolarità sembra svolgere il ruolo di predittore significativo sia dell’ansia di stato e dell’ansia di tratto, sia della depressione. In particolare, si è trovata una relazione negativa tra la scolarità e le sopraccitate variabili dipendenti, ovvero all’aumentare degli anni di scolarità, i livelli dell’ansia di stato, ansia di tratto e depressione tendono a diminuire. I risultati di questo lavoro, seppur dovranno essere accompagnati da future ricerche, contribuiscono alla raccolta di nuove evidenze a favore della considerazione della riserva cognitiva come un fattore protettivo a più livelli, sia cognitivi che non cognitivi.

Parole chiave: *malattia di Parkinson, ansia, depressione, riserva cognitiva*

INTRODUZIONE

L'argomento principale che verrà trattato in questa tesi riguarda i disturbi affettivi, soprattutto ansia e depressione, nella malattia di Parkinson e il ruolo della riserva cognitiva nella loro manifestazione. In particolare, l'obiettivo ultimo dell'elaborato sarà quello di verificare e replicare i risultati ottenuti in un piccolo campione clinico, raccolto durante lo svolgimento del mio tirocinio, nel database multicentrico longitudinale Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI).

Per quanto riguarda la letteratura scientifica già presente, è risaputo che un'elevata riserva cognitiva può rappresentare un fattore di protezione nei confronti del declino cognitivo nelle malattie neurodegenerative. Tuttavia, sono presenti importanti lacune se si considera la riserva cognitiva in relazione alla manifestazione della sintomatologia ansiosa e depressiva.

Di seguito verrà descritta sinteticamente la struttura e i temi di ciascun capitolo.

Nel primo capitolo, intitolato *La malattia di Parkinson*, verrà presentata una breve panoramica generale sulla malattia, incluse l'epidemiologia, i criteri diagnostici e la diagnosi differenziale, le basi neuroanatomiche, le diverse tipologie di sintomi, sia motori che non motori, e, infine, il trattamento farmacologico e chirurgico.

Nel secondo capitolo, denominato *Sintomi affettivi nella malattia di Parkinson*, verrà fatto un approfondimento su questa tipologia di sintomi, con la descrizione dei principali sintomi affettivi, ovvero ansia, depressione e apatia, la diagnosi e gli strumenti diagnostici, le basi neuroanatomiche, metaboliche e i principali neurotrasmettitori, il trattamento farmacologico e non farmacologico e le recenti linee guida. Nella parte finale del capitolo, si introdurrà l'importante differenza tra i fattori di rischio modificabili, ovvero suscettibili di correzione mediante modifiche dello stile di vita, e quelli immutabili, quali fattori genetici, età o sesso. In riferimento alla prima tipologia di fattori di rischio, il capitolo si conclude con un approfondimento sul costrutto di riserva cognitiva.

Nel terzo capitolo, intitolato *La ricerca* verranno spiegati gli obiettivi, le ipotesi, il metodo, il campione e gli strumenti utilizzati. Successivamente verranno illustrate le analisi statistiche e i risultati.

Nel quarto capitolo di *Discussione*, verranno ripresi gli obiettivi e le ipotesi del lavoro e, in seguito, verranno commentati i risultati principali emersi nel Capitolo 3 insieme alle limitazioni principali dello studio.

Al di là di alcuni limiti che verranno identificati nel corso della tesi, spero che questo elaborato possa fornire un innovativo e stimolante spunto di riflessione e che possa contribuire a far attribuire la giusta importanza alla sintomatologia affettiva nella malattia di Parkinson.

CAPITOLO 1: LA MALATTIA DI PARKINSON

1.1 Definizione ed epidemiologia

La malattia di Parkinson (MP) venne descritta per la prima volta come una specifica sindrome da James Parkinson nel 1817 in “*An essay on the Shaking Palsy*”. Si tratta di una malattia neurodegenerativa progressiva, caratterizzata da sintomi motori come il tremore e bradicinesia, e sintomi non motori di varia natura, e che attualmente rappresenta la seconda malattia neurodegenerativa più comune dopo il morbo di Alzheimer (Hayes, 2019).

La prevalenza corretta per età è stimata tra un range di 98 e 175 per 100.000 e l’incidenza annuale a 11 per 100.000, con un picco di 93 per 100.000 tra 70-79 anni (Parsons et al., 2014).

Nello specifico, colpisce un milione di persone negli USA e quattro milioni nel mondo. Inoltre, la prevalenza nei Paesi industrializzati è stimata allo 0,3% e raramente si manifesta in pazienti sotto i 40 anni. Infatti, si tratta di una patologia la cui incidenza correla positivamente con l’età, la quale rappresenta il maggior fattore di rischio (Hayes, 2019). Si stima che l’1% della popolazione con età superiore ai 60 anni, e il 3% della popolazione over 80%, ne è affetta (Balestrino et al., 2020; Hayes, 2019).

Un altro fattore di rischio, oltre all’età, è rappresentato dal sesso maschile; l’esordio della malattia si verifica, in media, due anni prima negli uomini rispetto alle donne (Hayes, 2019).

L’autore evidenzia, anche, come studi epidemiologici abbiano dimostrato interessanti associazioni tra esordio e fattori ambientali e stile di vita, indicando ad esempio come vivere in aree rurali ed esposte a pesticidi rappresenti un fattore di rischio, mentre il fumo e l’assunzione di caffè abbiano un effetto protettivo (Hayes, 2019).

1.2 Criteri diagnostici e diagnosi differenziale

Ad eccezione di specifici strumenti utilizzati per la diagnosi differenziale, la diagnosi della MP è essenzialmente clinica, ovvero basata sulle abilità cliniche di riconoscere i segni, le caratteristiche ed i sintomi, in particolare nei primi stadi (Balestrino et al., 2020). Per quanto riguarda i criteri diagnostici, l’essenziale prerequisito è la presenza di bradicinesia, definita come una lentezza nell’inizio di movimenti volontari con una riduzione progressiva nella velocità e nell’ampiezza di azioni ripetitive, combinata ad un sintomo addizionale, tra cui rigidità muscolare, tremore a riposo (*resting tremor*) o instabilità posturale (Sveinbjornsdottir, 2016).

Inoltre, per una diagnosi di MP “*clanicamente accertata*” sono necessari una serie di criteri supportivi, tra cui aspetti motori e non motori, esordio unilaterale dei sintomi, risposta alla terapia dopaminergica, presenza di discinesia, ovvero movimenti involontari distonici di origine iatrogena, quali spasmi e scatti muscolari, e presenza di tremore a riposo asimmetrico (Parsons et al., 2014; Sveinbjornsdottir, 2016; Tysnes et al., 2017). Infine, essenziale per la diagnosi di MP è la diagnosi differenziale con altre condizioni cliniche (Sveinbjornsdottir, 2016).

A questo proposito, Parsons e colleghi (2014) evidenziano l’utile contributo che i neuropsicologi possono fornire nella diagnosi differenziale nei casi in cui vi sia il sospetto di un disturbo psicogeno del movimento o in individui con demenza associata, depressione o altre condizioni neurologiche come MA.

Tuttavia, la diagnosi differenziale risulta particolarmente importante nei casi di parkinsonismi, ovvero sindromi caratterizzate da quattro segni motori: tremore, rigidità, acinesia e posture anormali (Parsons et al., 2014).

Quando si parla di parkinsonismo secondario, si fa sempre riferimento a lesioni ai nuclei della base, ma di differenti eziologie, ovvero ischemiche, neoplastiche o infettive. In queste circostanze, la diagnosi differenziale è favorita da un brusco esordio e dalla coesistenza di altri sintomi estranei alla MP (Balestrino et al., 2020).

Inoltre, è descritto in letteratura anche il parkinsonismo indotto da droga, il quale rappresenta la seconda causa più comune di parkinsonismo dopo la MP (Ibidem).

I parkinsonismi atipici, invece, sono le condizioni con le quali è più difficile differenziare la MP, in quanto presentano alcuni tratti della malattia, ma hanno anche alcune caratteristiche cliniche differenti, una diversa risposta al trattamento e la prognosi è peggiore. Essi includono la Paralisi sopranucleare progressiva, l’atrofia multisistemica, la degenerazione nigrostriatale, la demenza con corpi di Lewy ed altre atrofie multisistemiche di tipo parkinsoniano o cerebellare (Hayes, 2019; Parsons et al., 2014).

A differenza dei parkinsonismi in cui le cause sono note, da quanto appena riportato emerge il distintivo carattere idiopatico della MP, ovvero di origini sconosciute (Couture et al, 2019).

1.3 Basi neuroanatomiche

Come riportato da Balestrino (2020), l’eziologia della MP è sconosciuta, ed è per questo che si parla di MP idiopatica.

Il segno patologico caratteristico della MP è la depigmentazione della substantia nigra e del locus coeruleus, con perdita dei neuroni dopaminergici nella pars compacta della substantia nigra (Hayes, 2019).

Inoltre, si verifica una perdita neuronale anche nei nuclei basali di Meynert e nei nuclei dorsali motori del nervo vago (Ibidem).

L'altro segno tipico della MP è la presenza dei corpi di Lewy, ovvero aggregazioni anormali della proteina α -sinucleina nei neuroni. La maggior parte dei corpi di Lewy sono presumibilmente localizzati in porzioni degli assoni, non è ben chiaro se anche sui dendriti. Mentre, è sicuro che le cellule gliali e altri tipi di cellule di origine non endodermica non mostrano queste anomalità (Braak, 2000; Hayes, 2019).

La questione su come i corpi di Lewy siano specificamente correlati alla progressione del PD è sconosciuta; alcune innovative teorie riguardo alla perdita neuronale includono disfunzioni ai mitocondri, infiammazioni, anomalie proteiche e stress ossidativo (Hayes, 2019).

Braak et al. (2003) hanno proposto sei fasi neuropatologiche sulla base dell'estensione topografica dei corpi di Lewy (Lauretani et al., 2021).

Questo processo patologico coinvolge specifiche aree cerebrali con una traiettoria ascendente dal tronco encefalico alla corteccia. In particolare, nei primi due stadi, detti presintomatici, la presenza dei corpi di Lewy è limitata al midollo allungato e al bulbo olfattivo; con la progressione della malattia, vengono colpiti la substantia nigra e altri nuclei del mesencefalo e del proencefalo ed è in queste fasi centrali che compaiono i sintomi motori. Infine, negli ultimi due stadi della malattia il processo si estende alla neocorteccia con una vasta varietà di manifestazioni cliniche (Lauretani et al., 2021; Sveinbjornsdottir, 2016).

Come sostenuto da Lauretani et al. (2021), le tecniche di neuroimmagine, oltre ad essere utili per la diagnosi differenziale, possono rendere più chiara la correlazione tra l'estensione neuropatologica della malattia e le fasi cliniche. Quelle maggiormente utilizzate sono la risonanza magnetica (MRI), la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la tomografia a emissione di singoli fotoni (SPECT).

Nello specifico, la risonanza magnetica strutturale (sMRI) è considerata la tecnica base per identificare i parkinsonismi causati da encefaliti virali, tumori cerebrali, idrocefalo e malattie vascolari. La PET permette, invece, di segnalare differenze nel metabolismo cerebrale; mentre, la fMRI è stata utilizzata per indagare la patofisiologia dei sintomi

motori e non motori, in quanto offre la possibilità di misurare la connettività di differenti regioni cerebrali (Lauretani et al., 2021).

Di recente, per aiutare la diagnosi di MP, è stata introdotta la DaTscan, tecnica di imaging che, mediante l'iniezione di una piccola quantità di una sostanza radioattiva combinata all'uso della SPECT, mostra la concentrazione e la localizzazione dei neurotrasmettitori della dopamina nelle sinapsi dei neuroni dopaminergici striatali (Grabher, 2019).

Nel 1994 è stata messa a punto la Diffusion Tensor Imaging (DTI) per lo studio nell'uomo dell'organizzazione della sostanza bianca e per la prima volta è stato possibile misurare in vivo le fibre di sostanza bianca (Lauretani et al., 2021).

Lauretani (2021) riporta anche che, anni dopo, la trattografia è stata proposta come strumento per ricostruire le traiettorie dimensionali dei principali network di sostanza bianca.

Utilizzando questa tecnica, Catani et al. (2008) hanno identificato una serie di circuiti dei nuclei della base (Lauretani et al., 2021).

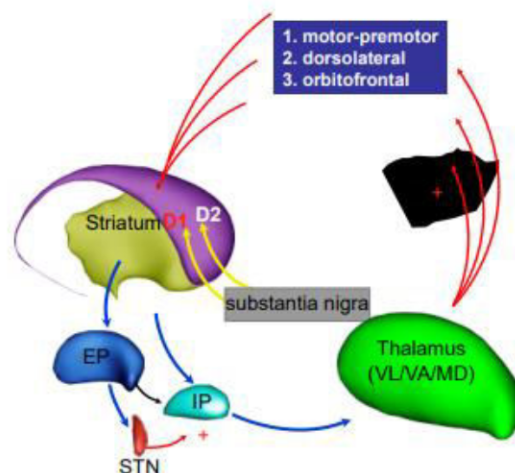


Fig.1: Circuito fronto-striale. Fonte: Lauretani et al. (2021)

Nella Fig.1 è possibile vedere il cosiddetto circuito fronto-striale, in particolare le connessioni tra la substantia nigra e lo striato e le fibre di sostanza bianca che connettono lo striato ai nuclei talamici. Alterazioni a livelli di queste vie possono generare lo sviluppo dei tipici segni extrapiramidali della MP (Lauretani et al., 2021).

Inoltre, è possibile osservare come i nuclei talamici siano connessi alla corteccia cerebrale, nello specifico alla corteccia motoria e premotoria, alla dorsolaterale prefrontale e alla orbitofrontale. Disfunzioni cortico-striatali e talamico-corticali possono spiegare i sintomi motori, cognitivi e comportamentali (Lauretani et al., 2021; Xu et al., 2016).

1.4 Sintomi e decorso clinico

Come già si potrebbe intuire dai paragrafi precedenti, la MP è solitamente diagnosticata dalla comparsa dei primi sintomi motori (Sveinbjornsdottir, 2016).

Tuttavia, negli ultimi vent'anni, anche i sintomi non motori hanno ottenuto maggiore attenzione, anche se rimangono meno considerati rispetto a quelli motori, soprattutto nella formulazione dei criteri diagnostici (Jost et al., 2019).

Per quanto riguarda la progressione dei sintomi, si può osservare tra i pazienti un'ampia variabilità. Come riporta l'autore, solitamente nelle prime fasi di malattia, i sintomi sono unilaterali e la risposta al trattamento è efficace, mentre, con la progressione della malattia, la risposta ai farmaci diventa più debole e produce discinesia (Sveinbjornsdottir, 2016).

Ciò causa un grande effetto sulla qualità di vita e porta alla perdita di autonomia nelle attività quotidiane con necessità di assistenza infermieristica a domicilio, più alti tassi di ingressi in ospedale, maggiore durata dell'ospedalizzazione e, infine, un più alto tasso di mortalità in ospedale rispetto alla popolazione generale (Sveinbjornsdottir, 2016).

1.4.1 Sintomi motori

Sulla base di quanto affermato in precedenza nel paragrafo "*Criteri diagnostici e diagnosi differenziale*", i sintomi motori sono quelli più evidenti. Essi sono stati descritti da Hoehn e Yahr (1967) ed includono tremore a riposo (*resting tremor*), bradicinesia, instabilità posturale e rigidità (Hayes, 2019).

Il tremore è solitamente unilaterale e nell'80% colpisce gli arti, in particolare le mani, mentre occasionalmente gli arti inferiori e, caratteristica tipica del Parkinson, viene soppresso con il movimento (Hayes, 2019; Sveinbjornsdottir, 2016).

Come descritto da Hayes (2019), la bradicinesia fa riferimento al rallentamento dei movimenti e alla semplificazione di complessi compiti motori. È ridotto, di conseguenza, anche il movimento spontaneo e si manifesta la cosiddetta "*masked face*", ovvero i muscoli facciali si muovono di meno e la faccia appare, quindi, meno emotiva.

Sempre il medesimo autore prosegue la descrizione dei sintomi motori con le conseguenti difficoltà linguistiche. Infatti, il linguaggio diventa più soave e monotono e l'ingestione spontanea si riduce causando scialorrea, la quale, nella MP, non è dovuta ad un incremento della produzione di saliva, ma ad un'incapacità nel gestirla (Hayes, 2019).

Un altro fenomeno motorio tipico è quello del “*freezing*”, ovvero la presenza di arresti intermittenti della funzione motoria. Inoltre, è presente micrografia, con una scrittura più stretta e piccola (Ibidem).

Infine, un altro sintomo motorio tipico è la distonia, caratterizzata da una contrazione muscolare protratta nel tempo e da instabilità posturale. Questo sintomo, abbinato ad una ridotta lunghezza dei passi, contribuisce a causare cadute, anche se solitamente in una fase avanzata della malattia. Infatti, se un paziente tende a cadere precocemente, bisognerebbe tenere in considerazione altri tipi di diagnosi (Hayes, 2019; Sveinbjornsdottir, 2016).

1.4.2 Sintomi non motori

Ancora prima che compaiano i sintomi motori e che venga effettuata la diagnosi, i pazienti possono presentare una serie di sintomi non motori, i quali, con l'avanzare della malattia, possono diventare più invalidanti di quelli motori (Sveinbjornsdottir, 2016).

Le principali tipologie, sempre contenute nel lavoro di Sveinbjornsdottir (2016) e che verranno descritte nello specifico nel seguito del paragrafo, riguardano i deficit cognitivi, le funzioni autonome, i disturbi del sonno, i disturbi sensoriali e per ultimi, ma non per importanza, i disturbi psichiatrici e affettivi.

Per quanto riguarda le difficoltà cognitive, la compromissione cognitiva lieve (MCI-PD) e la demenza sono comuni nella MP e si possono verificare in differenti momenti della malattia (Sveinbjornsdottir, 2016).

I maggiori sintomi cognitivi riguardano deficit esecutivi, di memoria esplicita, bradifrenia, ovvero rallentamento generale dei processi intellettivi, di attenzione, visuo-spaziali, delirium e demenza (Marsh, 2013).

Sempre in riferimento ai sintomi cognitivi, Kehagia e colleghi (2012) hanno proposto l'ipotesi della doppia sindrome. Infatti, la MP può essere divisa in due ampie categorie: la prima si focalizza sui deficit di pianificazione, memoria di lavoro e disfunzione esecutiva, e risulta correlata al circuito fronto-striatale con diminuzione dei livelli di dopamina. La seconda ipotesi, invece, si concentra sui disturbi dell'attenzione, fluenza semantica e abilità visuo-spaziali, con alterazioni, quindi, anche della corteccia posteriore (Fang et al, 2020).

La compromissione cognitiva lieve nella MP si caratterizza per deficit cognitivi che sono una via di mezzo tra cambiamenti cognitivi, tipici dell'invecchiamento fisiologico, e l'esordio di una demenza (Couture et al., 2019).

La prevalenza di compromissione cognitiva lieve nella MP è stimata intorno al 27% di pazienti MP ed è doppiamente diffusa nei pazienti MP rispetto alle persone non affette dalla malattia (Couture et al., 2019; Sveinbjornsdottir, 2016).

Il profilo cognitivo di quest'ultima tipologia di pazienti è eterogeneo. Anche se la tipologia più diffusa è quella non amnesica, varie funzioni possono essere colpite in modo diverso ed importante è l'impatto sulle attività di tutti i giorni. (Couture et al., 2019; Parsons et al., 2014).

Couture et al., (2019) sottolineano come la terapia farmacologica abbia effetto solo sui sintomi motori, ma che è essenziale, soprattutto per questi pazienti, esplorare altri approcci terapeutici, come la stimolazione cognitiva, il Training cognitivo e la Riabilitazione cognitiva.

In circa l'80% dei pazienti MP con compromissione cognitiva lieve, soprattutto uomini, questa condizione clinica può aggravarsi in demenza. Questo quadro è caratterizzato da un maggior decadimento cognitivo e si identifica come una manifestazione tardiva della MP, associata a maggiori livelli di disabilità e minore risposta al trattamento (Fang et al, 2020).

Per quanto riguarda i sintomi cognitivi, Parsons et al. (2014), nel loro manuale, forniscono anche delle indicazioni riguardo agli strumenti diagnostici più comunemente utilizzati. Due strumenti di screening, non specifici per la MP, sono il Mini Mental State Examination (MMSE) e la Dementia Rating Scale (DRS); più recentemente, invece, si è diffusa la somministrazione del Montreal Cognitive Assessment (MOCA).

In riferimento alle funzioni autonome, disfunzioni possono essere presenti prima della diagnosi oppure diventare evidenti con la progressione della malattia o essere indotti dai farmaci. Consistono principalmente in ipotensione ortostatica, sintomi gastrointestinali, disturbi del controllo urinario e sintomi dermatologici, come un'eccessiva sudorazione (Sveinbjornsdottir, 2016).

Sveinbjornsdottir (2016) prosegue la sua rassegna riportando i principali disturbi del sonno, ovvero un sonno frazionato, un'eccessiva sonnolenza giornaliera, e i disturbi sensoriali, quali riduzione o perdita dell'olfatto e dolore.

Infine, tra i disturbi psichiatrici le allucinazioni visive sono comuni nella MP e variano da un terzo a 40% dei pazienti, anche prima dell'inizio del trattamento farmacologico. Infatti, i cambiamenti che colpiscono l'amigdala e l'ippocampo possono esserne la causa (Sveinbjornsdottir, 2016).

L'autore continua affermando che man mano che la malattia progredisce possono presentarsi illusioni paranoiche con idee persecutorie. Inoltre, la terapia farmacologica potrebbe causare i cosiddetti disturbi del controllo degli impulsi (Impulsive-Compulsive Behaviors, ICBs), come euforia, ipersessualità, disturbo da accumulo e comportamenti rischiosi, quali gioco d'azzardo, guida veloce e shopping compulsivo.

Tuttavia, per quanto riguarda gli ICBs, è stato recentemente trovato che essi possono essere presenti anche in pazienti MP che non presentano un deficit dopaminergico e sono significativamente innescati da alti livelli di ansia. Questi risultati rappresentano un importante progresso nell'ambito di ricerca dei sintomi non motori (Di Rosa et al., 2022). Anche ansia e depressione, e in generale tutti i sintomi che rientrano nelle cosiddette manifestazioni di affetto negativo ("*negative affect manifestations*"), sono sintomi comuni nel Parkinson e possono essere correlati a diversi fattori, come la severità del decorso clinico e, nello specifico per la depressione, al sesso femminile, ad un punteggio elevato alla United Parkinson's disease rating scale ed a un basso punteggio al MMSE. Possono attenuarsi con un adeguato trattamento farmacologico, ma anche persistere e ripresentarsi (Di Rosa et al., 2022; Hayes, 2019; Sveinbjornsdottir, 2016).

1.5 Trattamento farmacologico e chirurgico

Hayes (2019) riporta che la levodopa, precursore della dopamina, è stata il primo farmaco efficace nella cura della MP ed è, tutt'oggi, ancora molto utilizzata. Essa permette ai rimanenti neuroni dopaminergici di produrre una maggiore quantità di dopamina ed alleviare i sintomi motori.

La levodopa è solitamente abbinata alla carbidopa, la quale blocca il metabolismo della prima nella periferia favorendo la biodisponibilità del SNC e riducendo gli effetti collaterali periferici, come la nausea. Altri effetti collaterali sono allucinazioni, deliri, sonnolenza, distonia e discinesia (Hayes, 2019).

Agonisti della dopamina stimolano, invece, i recettori dopaminergici nel SNC alleviando i sintomi, anche se sono meno potenti della levodopa, ma sono frequentemente utilizzati perché causano meno discinesia e hanno un'emivita maggiore (Ibidem).

Infine, Hayes (2019) sostiene che spesso sono anche necessari degli antipsicotici per trattare i sintomi allucinogeni e i deliri paranoidi.

A fronte dei numerosi effetti collaterali dei farmaci, la Deep Brain Stimulation (DBS) è diventata il trattamento elettivo per pazienti con complicazioni per il trattamento farmacologico (Hayes, 2019).

La DBS più comune va ad agire direttamente sui nuclei subtalami e sull'interno dei globi pallidi, anche se il meccanismo fisiologico è sconosciuto. In ogni caso, essa diminuisce i sintomi motori, tra cui tremore, rigidità, acinesia, fluttuazioni motoria, distonia (Parsons et al., 2014).

Appare importante sottolineare come la decisione sul momento durante il quale è più opportuno intraprendere il trattamento farmacologico deve essere presa in accordo con il paziente e, solitamente, avviene quando i sintomi hanno un impatto negativo sulla qualità di vita, ad esempio nell'ambito sociale e lavorativo (Hayes, 2019).

Come si evince dagli studi presenti in letteratura, si sa ancora troppo poco sulla sintomatologia affettiva nella MP.

Per questo motivo il prossimo capitolo sarà interamente centrato su di essa, allo scopo di descriverne le caratteristiche, ed introdurre la ricerca che verrà esposta nel capitolo 3, e che ha avuto come obiettivo quello di indagarne i predittori.

CAPITOLO 2: SINTOMI AFFETTIVI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

2.1 Definizione dei principali sintomi affettivi

Anche se la MP è sempre stata considerata come un disturbo del movimento, è sempre più evidente come essa sia anche un disturbo neurocomportamentale che, come già visto in precedenza, può comportare deficit cognitivi e demenza, depressione, ansia, psicosi, alterazioni del sonno, apatia e disturbi del controllo degli impulsi (Djamshidian et al, 2014).

Alcuni studi hanno dimostrato che, soprattutto nei primi stadi della malattia, il 90-95% dei pazienti MP mostra disturbi di depressione, ansia, apatia, alterazioni del sonno e declino cognitivo (Akhmadeeva et al, 2018).

In particolare, è interessante riportare come già James Parkinson nel 1817 avesse notato nella malattia la tendenza a disturbi dell'umore e melanconia (Ibidem).

Nel lavoro di Djamshidian e colleghi (2014), gli autori evidenziano come solo recentemente sia stato chiarito che i disturbi dell'umore correlati alla MP sono, nella maggior parte dei casi, intrinseci alla malattia e non solo una reazione ad essa. Infatti, appaiono spesso prima dei sintomi motori, il che suggerisce una relazione con il processo neuropatologico.

All'insorgenza della MP, depressione e ansia sono i più diffusi sintomi neuropsichiatrici e la prevalenza della depressione aumenta più rapidamente rispetto all'ansia in ogni stadio di malattia (Weintraub et al, 2022).

Weintraub e colleghi (2022) affermano, inoltre, che anche se ansia e depressione sono comuni nella popolazione generale, essi sono più frequenti nelle persone con MP, le quali presentano sintomi clinicamente significativi nel 30-35% dei casi.

2.1.1 Ansia

L'ansia può essere definita come una preoccupazione eccessiva in termini di "anticipazione di minacce future" (DSM 5, 2013).

Risulta strettamente correlata alla paura, ma con carattere eccessivo e, solitamente legata a situazioni particolari o minacce, come situazioni sociali, malattie, spazi aperti ecc. (Djamshidian et al, 2014).

La nuova versione del DSM 5 (2013) distingue 13 categorie di ansia, delle quali 3 sono le più comuni nella MP: Disturbi d'Ansia Generalizzato, Disturbo d'Ansia Sociale e Disturbo di Panico.

Dal punto di vista epidemiologico, l'ansia colpisce tra il 17% e il 43% dei pazienti MP (Akhmadeeva et al, 2018).

A differenza della popolazione generale, nella quale solitamente colpisce giovani donne protraendosi nel tempo, l'onset dell'ansia nella MP è più tardivo, in relazione all'inizio della malattia, può manifestarsi prima o dopo i sintomi motori e colpisce uomini e donne in egual misura (Djamshidian et al, 2014).

Sempre Djamshidian e colleghi (2014), affermano come l'ansia abbia un grande impatto sulla qualità di vita dei pazienti, probabilmente maggiore della depressione, anche se risulta poco studiata nella MP.

Inoltre, uno degli aspetti più interessanti è l'assenza di una chiara associazione tra sintomatologia ansiosa e durata di malattia. Infatti, mentre i sintomi motori, ad eccezione del tremore, e le difficoltà cognitive tendono a peggiorare con il progredire della malattia, l'ansia sembrerebbe non avere questo tipo di decorso (Djamshidian et al, 2014).

2.1.2 Depressione

Nella popolazione generale, la depressione rappresenta uno dei più comuni disturbi psichiatrici e si caratterizza per la presenza di tristezza, vuoto o umore irritabile, accompagnata da cambiamenti cognitivi e somatici, i quali impattano la vita quotidiana (Faivre et al, 2019).

Anche nella MP costituisce la comorbidità psichiatrica più comune, anche se è spesso sottodiagnosticata e, di conseguenza, poco trattata (Djamshidian et al, 2014).

Dal punto di vista epidemiologico, fino al 35% dei pazienti MP presenta sintomi depressivi, arrivando sino al 60% nelle fasi avanzate di malattia. I disturbi depressivi lievi sono i più comuni in 36,6% dei pazienti, mentre il 17% mostra la diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) (Akhmadeeva et al, 2018; Lintel et al, 2021; Weintraub et al, 2022).

Inoltre, in circa il 30% dei pazienti, la diagnosi di DDM può precedere la diagnosi della MP, suggerendo che la depressione potrebbe essere un precursore dello sviluppo della MP stessa (Lintel et al, 2021).

Così come riportato in precedenza per l'ansia, anche nel caso dei sintomi depressivi essi possono precedere i sintomi motori di diversi anni, ma, a differenza dell'ansia, alcuni studi hanno trovato una positiva correlazione tra depressione e durata di malattia (Djamshidian et al, 2014).

Inoltre, i sintomi depressivi subiscono variazioni nel corso della malattia. Secondo i dati riportati da Starkstein e colleghi (1990), i più alti livelli di depressione sono presenti in pazienti allo stadio 1 della scala H&Y (Fig.2). Successivamente, i sintomi depressivi diminuiscono allo stadio 2, riemergono agli stadi 3-4 per poi decrescere definitivamente nello stadio 5, nel quale l'apatia acquista maggiore importanza (Akhmadeeva et al, 2018).

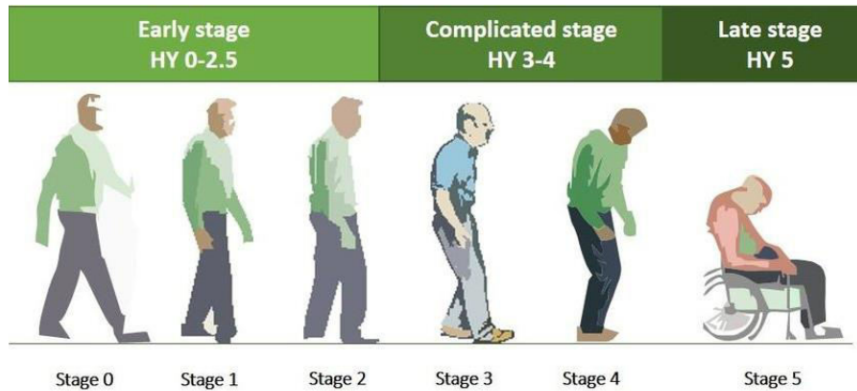


Figura.2: Scala Hoehn e Yahr (Claesson, 2018). Fonte:

https://www.researchgate.net/figure/The-Hoehn-Yahr-scale-classifying-different-stages-of-Parkinsons-Disease-The-blue_fig4_322273772

A confronto con la popolazione generale, la sintomatologia depressiva nella MP si caratterizza per la sua stabilità e per essere maggiormente resistente al trattamento (Akhmadeeva et al, 2018).

2.1.3 Apatia

L'apatia rappresenta una sindrome clinica caratterizzata da una riduzione di iniziativa nelle principali attività della persona, non causata da alterazioni motorie primarie e sensoriali o da altre comorbidità come l'abuso di droga (Chong, 2020).

La prevalenza di apatia nella MP è stimata al 40%, valore molto più elevato di quello trovato in controlli sani e aumenta con la durata di malattia (Djamshidian et al, 2014; Marinus et al, 2018).

Come riportano i medesimi autori (Djamshidian et al, 2014; Marinus et al, 2018), anche se spesso risulta in comorbidità con la depressione, dalla quale risulta difficoltoso distinguerla, l'apatia si può presentare anche isolatamente o può avere maggiori relazioni con la demenza.

2.2 Diagnosi e strumenti diagnostici per la sintomatologia affettiva

È necessario sottolineare come questi sintomi affettivi abbiano caratteristiche e fenotipi particolari, i quali li distinguono dagli stessi disturbi nella popolazione generale (Djamshidian et al, 2014) e ne rendono difficile l'identificazione. Infatti, molti pazienti non riconoscono questi sintomi come qualcosa di patologico, oppure li negano. Inoltre, spesso anche i medici tendono a focalizzarsi solo sui sintomi motori della MP, ignorando i disturbi psicologici e affettivi (Chuquilin-Arista et al, 2020). Infine, è opportuno chiarire come nei primi stadi di malattia, segni e sintomi neuropsichiatrici possono presentarsi isolatamente, anche se frequentemente co-occorrono. Ad esempio, la depressione potrebbe presentarsi con l'ansia, l'apatia potrebbe sovrapporsi alla depressione e al deterioramento cognitivo, la psicosi e la depressione potrebbero complicare gli ICBs (Weintraub et al, 2022).

Il gold standard per la diagnosi dei disturbi dell'umore nella MP consiste in un'intervista clinica standardizzata che si basa sui criteri diagnostici del DSM-5. La maggiore sfida nella diagnosi di questi disturbi è rappresentata dalla tempestività della diagnosi e dalla scelta del trattamento più efficace (Lintel et al, 2021).

Oltre ai criteri diagnostici, le scale di valutazione possono essere utili come strumenti di screening per affiancare i clinici nella genesi di diagnosi efficaci (Lintel et al, 2021).

Una recente meta-analisi condotta da Martinez e colleghi (2016), ha identificato 3 strumenti di screening efficaci per la diagnosi della depressione: 15 sintomi della *Geriatric Depression Scale* (GDS-15), il *Beck Depression Inventory* (BDI) e la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). Inoltre, risulta valida anche una versione abbreviata comprendente 17 sintomi della *Hamilton Depression Rating Scales* (HAMD-17) (Lintel et al, 2021).

In riferimento ai disturbi d'ansia, invece, sono considerate scale affidabili la *Geriatric Anxiety Inventory* (GAI) e la *Parkinson's Anxiety Scale* (PAS) (Lintel et al, 2021).

2.3 Basi neuroanatomiche, metaboliche e neurotrasmettitori dei disturbi affettivi

L'indagine della patofisiologia della depressione, ansia e apatia nella MP appare cruciale per proporre trattamenti personalizzati. In particolare, le modificazioni cerebrali e il ruolo dei differenti sistemi (dopaminergico, noradrenergico, serotoninergico e colinergico) (Thobois et al, 2017).

Thobois e colleghi (2017) sottolineano come per raggiungere questo obiettivo, e comprendere in vivo le basi neurali dei segni neuropsichiatrici, essenziali risultano le

principali tecniche di neuroimmagine già citate nel Capitolo 1, tra cui MRI, fMRI e SPECT.

2.3.1 Correlati anatomici e metabolici

La depressione nella MP è legata a diversi cambiamenti anatomici all'interno del sistema limbico (Thobois et al, 2017).

Innanzitutto, i medesimi autori evidenziano come in alcuni studi la corteccia temporale, soprattutto amigdala e ippocampo, sia risultata atrofica con una correlazione negativa nei confronti della severità della depressione.

Inoltre, anche i sintomi ansiosi, ma non la loro severità, sono associati all'atrofia dell'amigdala sinistra (Thobois et al, 2017).

Un dato interessante è emerso da studi PET e MRI, i quali hanno mostrato che il grado di severità della depressione aumenta in relazione all'aumento del metabolismo dell'amigdala (Ibidem).

Thobois e colleghi (2017) sostengono che, dato il ruolo dell'amigdala nell'integrazione degli stimoli esterni e nella produzione di risposte emotive, quest'ultimo dato potrebbe riflettere un'eccessiva ed incontrollata regolazione emozionale nei pazienti MP affetti da depressione.

Inoltre, la connettività dell'amigdala con le aree fronto-parietali e limbiche risulta ridotta nei pazienti MP con sintomi depressivi (Thobois et al, 2017).

Sempre secondo il lavoro di Thobois e colleghi (2017), un'altra area cerebrale correlata ai sintomi affettivi, è la corteccia orbitofrontale (OFC), il cui ruolo nell'ansia e depressione nella MP è stato indagato tramite studi MRI che hanno mostrato un'atrofia nella sostanza grigia e bianca di questa regione, deputata al controllo dei comportamenti motivazionali e, quindi, anche degli stati emotivi negativi.

Alcuni studi fMRI hanno trovato un incremento dell'attività di *resting state* nella OFC, interpretabile con la presenza di un alterato ed eccessivo controllo top-down sul sistema limbico, con conseguenti problemi comportamentali (Ibidem).

Tuttavia, non solo la corteccia orbitofrontale è implicata nella depressione, ma anche altre aree della corteccia prefrontale, tra cui la corteccia prefrontale dorsolaterale (dlPFC), responsabile delle principali funzioni esecutive definite *cold* e nella selezione delle risposte, e la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), la quale si occupa della codifica contestuale ed emotiva (Thobois et al, 2017).

Thobois e colleghi (2017) riportano che è stata anche dimostrata, in pazienti MP con ansia e depressione, un'atrofia della corteccia cingolata anteriore (ACC), sia dorsale che ventrale. Essa è implicata nei processi motivazionali, nel controllo conflittuale, nell'iniziativa di risposta, nei comportamenti sociali e nel sistema della ricompensa.

Infine, anche regioni sottocorticali sono implicate nella patofisiologia depressiva della MP, in particolare la parte limbica del talamo e il nucleo caudato (Ibidem).

Recentemente, invece, un grande numero di studi ha riscontrato diffuse anomalie nella connettività all'interno dei circuiti limbici cortico-sottocorticali, i quali indicano la depressione come conseguenza, al di là di alterazioni focali, di una disfunzione globale dei network cerebrali (Thobois et al, 2017).

A partire da questi ultimi dati, alcuni autori come Huang e colleghi (2014) hanno ipotizzato un'aumentata connettività tra le regioni limbiche ed una diminuita connettività nei network cortico-limbici che riflette alterazioni nel controllo top-down nelle regioni emotive limbiche (Thobois et al, 2017).

Inoltre, Thobois e colleghi (2017) riportano che anche l'apatia nella MP è associata alla presenza di atrofia in diverse regioni cerebrali, quali il precuneo, i giri parietale inferiore e frontale e l'OFC, la corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC) e l'area motoria supplementare (SMA). In particolare, visto il ruolo di quest'ultima nella programmazione del movimento e nell'esecuzione di sequenze di azioni, essa può contribuire alla mancanza di motivazione osservata nei pazienti MP affetti da apatia.

Infine, anche alcune regioni sottocorticali sono implicate nella manifestazione di apatia, come il nucleo accumbens, il quale gioca un ruolo importante nei processi di ricompensa (Ibidem).

La figura sottostante mostra una schematica rappresentazione del cervello evidenziando le principali alterazioni anatomiche e metaboliche appena descritte.

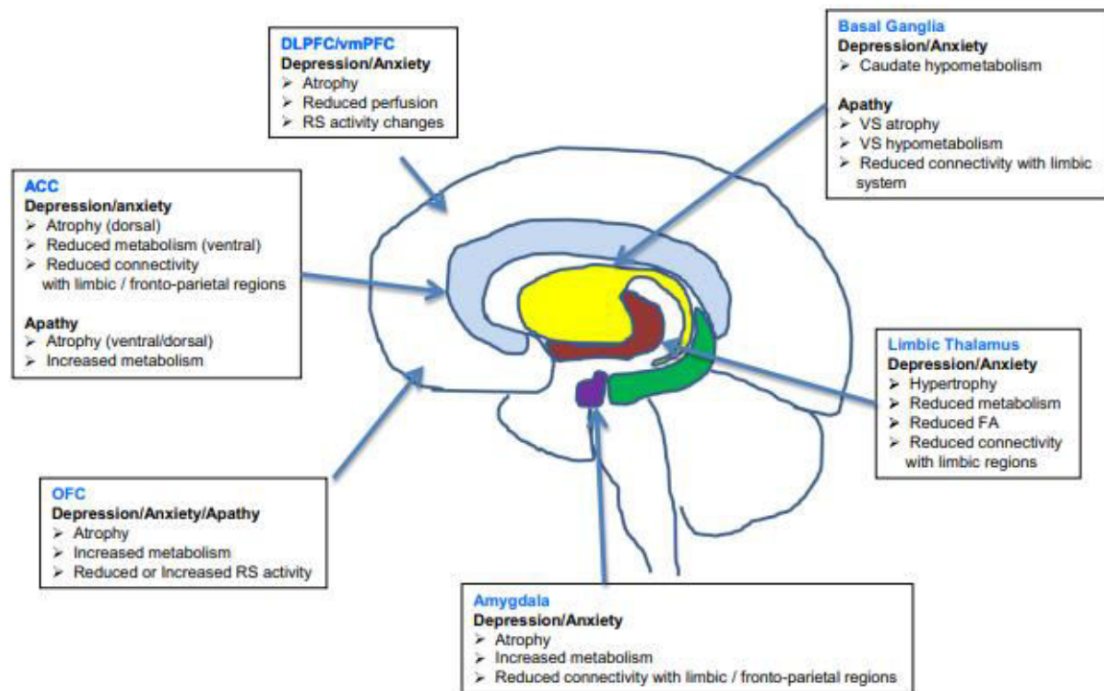


Figura.3: Alterazioni anatomiche e metaboliche nella depressione, ansia e apatia nella MP Fonte:Thobois e colleghi (2017)

2.3.2 Alterazioni dei neurotrasmettitori

Secondo i medesimi autori (Tobhois et al, 2017), per quanto riguarda ansia e depressione si possono individuare quattro ipotesi eziopatogenetiche.

La prima è quella dopaminergica, secondo la quale la presenza di ansia e depressione nella MP, e la severità nei diversi stadi, sarebbe mediata dal sistema mesolimbico dopaminergico. Anche se risulta ancora necessaria una chiarificazione riguardo al ruolo dei trasportatori dopaminergici, il coinvolgimento di questo sistema è rafforzato dal fatto che la depressione migliora attraverso una terapia con agonisti della dopamina (Thobois et, 2017).

La seconda ipotesi è quella serotoninergica. Nonostante alcuni studi SPECT, come quello di Qamhawi e colleghi (2015), non abbiano trovato correlazioni significative tra lesioni serotoninergiche nei nuclei del rafe e punteggi di depressione in pazienti MP ai primi stadi di malattia, è comunque supportato l'implicazione di questo sistema nella depressione (Ibidem).

Thobois e colleghi (2017) evidenziano che, come per l'ipotesi dopaminergica, trials farmacologici che si basano sull'utilizzo degli inibitori del re-uptake di serotonina (SSRI)

hanno dimostrato un miglioramento della depressione, corroborando in questo modo l'ipotesi serotoninergica.

La terza ipotesi è quella noradrenergica. Alcuni studi PET hanno mostrato un legame tra la presenza di depressione e lesioni noradrenergiche nel locus coeruleus e in aree limbiche come la corteccia cingolata anteriore, la corteccia orbitofrontale e l'amigdala. Tuttavia, l'assenza di un miglioramento significativo con l'uso dell'atomoxetina, inibitore del re-uptake di noradrenalina (SNRI), riduce l'importanza di questa ipotesi (Thobois et, 2017). Infine, la quarta ipotesi è quella colinergica, in particolare nei casi in cui è presente declino cognitivo. Infatti, vi sono alcune evidenze che mostrano che un aumento del livello di acetilcolina migliora la sintomatologia depressiva nella MP (Ibidem).

Come affermato da Thobois e colleghi (2017), per quanto riguarda i sintomi apatici, il ruolo dei sistemi dopaminergico e serotoninergico può variare a seconda dello stadio di malattia. In particolare, alterazioni al sistema serotoninergico sembrano essere predominanti nei primi stadi, mentre alterazioni dopaminergiche emergono nelle fasi più avanzate.

La figura sottostante mostra una schematica rappresentazione del cervello evidenziando le principali alterazioni ai neurotrasmettitori appena descritte.

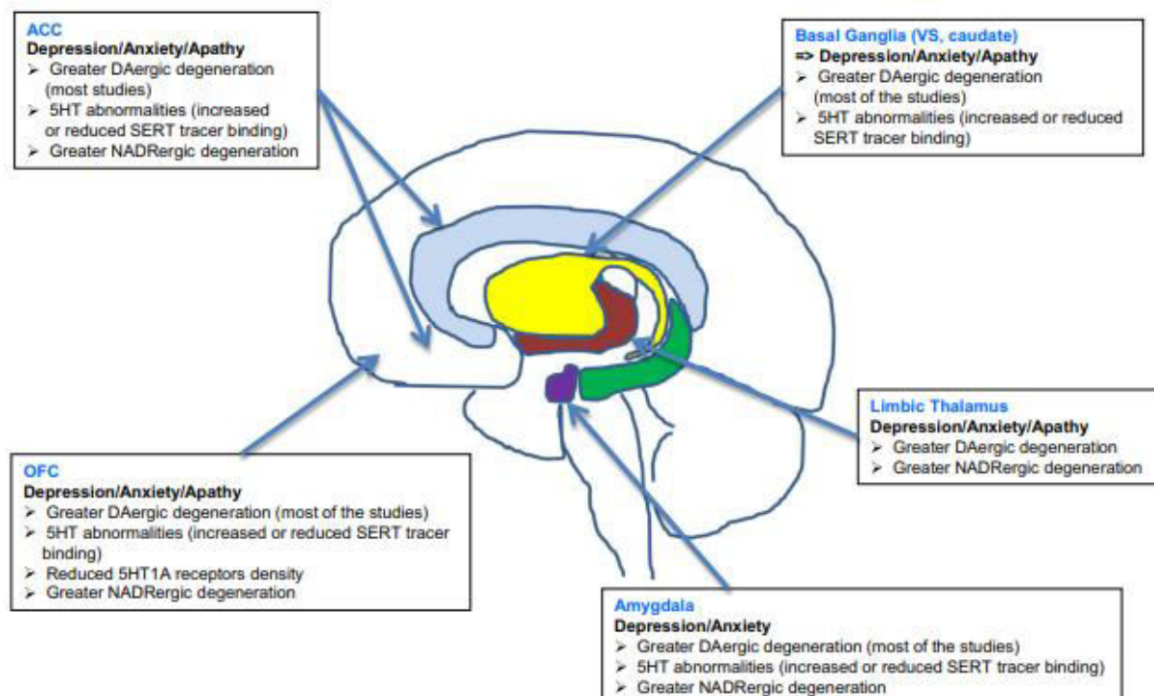


Figura.4: Alterazioni ai neurotrasmettitori nella depressione, ansia e apatia nella MP

Fonte: Thobois e colleghi (2017)

2.4 Trattamento farmacologico e non per i sintomi affettivi

Per quanto riguarda la depressione, i farmaci antidepressivi hanno un effetto moderato nella riduzione della sintomatologia depressiva nella MP (Lintel et al, 2021).

Una recente metanalisi sui trattamenti antidepressivi nella MP, di Bomasang-Layno e colleghi (2015), ha trovato che solo gli SSRI hanno un effetto statisticamente significativo nei punteggi di depressione. Infatti, essi sono usati come trattamento di prima linea e sono risultati superiori ai placebo in numerosi studi (Ibidem).

Si dimostrano efficaci nel trattamento della depressione anche gli SNRI, in particolare la venlafaxina (Lintel et al, 2021).

Inoltre, Lintel e colleghi (2021) riportano che anche gli antidepressivi triciclici (TCA) hanno una loro efficacia, ma il loro uso è limitato a causa degli effetti collaterali, quali declino cognitivo, cardiotoxicità, disfunzioni autonome e possibile letalità in casi di overdose.

Anche se il loro uso è solitamente limitato al trattamento dei sintomi motori, alcuni agonisti della dopamina, in particolare il pramipexolo, possono avere un effetto positivo nella cura della depressione (Ibidem).

Infine, una terapia addizionale recentemente studiata si basa sulla somministrazione di integratori di acidi grassi omega-3 (Lintel et al, 2021).

Sempre in riferimento alla depressione, ma prendendo in considerazione i trattamenti non farmacologici, il più diffuso è la Terapia cognitiva-comportamentale (TCC) (Djamshidian et al, 2014).

Infatti, nello studio di Dobkin e colleghi (2011), dopo dieci settimane di trattamento, i pazienti del gruppo TCC hanno mostrato una riduzione significativa della depressione e un miglioramento nelle capacità di coping nei confronti dei loro sintomi (Djamshidian et al, 2014).

Altri studi hanno dimostrato che anche la stimolazione magnetica transcranica (TMS), la terapia elettroconvulsivante (ECT) e l'esercizio fisico aerobico migliorano i sintomi depressivi leggeri e moderati (Djamshidian et al, 2014; Lintel et al, 2021).

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici per l'ansia, alcuni SSRI, come il citalopram, i TCA, come nortriptilina e desipramina, e l'atomoxetina hanno un effetto statisticamente significativo (Lintel et al, 2021).

Lintel e colleghi (2021) affermano che in casi di ansia severa, si possono prendere in considerazione anche le benzodiazepine, anche se presentano effetti collaterali come disfunzioni autonome, alterazioni cognitive, perdita di equilibrio e cadute.

Invece, i principali trattamenti non farmacologici per l'ansia sono la TCC e l'esercizio fisico (Ibidem).

La tabella sottostante fornisce una sintesi dei principali trattamenti farmacologici e non per ansia e depressione.

Tabella .1: I principali trattamenti farmacologici e non per ansia e depressione Fonte: Lintel e colleghi (2021)

Psychiatric disorder	Pharmacologic intervention	Non-pharmacologic intervention
Depression	SSRIs	CBT
	SNRIs	ECT
	TCA	DBS
	Dopamine Agonists	rTMS
	Omega-3-fatty acids	Exercise
Anxiety	SSRIs	CBT
	TCA	Exercise
	Atomoxetine	
	Benzodiazepines*	

Note:

SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors): Inibitori del re-uptake di serotonina

SNRI (Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor): Inibitori del re-uptake di noradrenalina

TCA (Tricyclic anti-depressant): Antidepressivi triciclici

CBT (Cognitive Behavioral Therapy): Terapia cognitivo-comportamentale

ECT (Electroconvulsive therapy): Terapia elettroconvulsivante

DBS (Deep Brain Stimulation): Stimolazione cerebrale profonda

rTMS (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation): Stimolazione magnetica transcranica

Infine, risulta interessante esporre gli effetti che una Deep Brain Stimulation (DBS) può avere sui pazienti e sui loro sintomi affettivi.

In riferimento alla depressione, i sintomi depressivi post-operativi, a seguito di una stimolazione indirizzata ai nuclei subtalami (STN-DBS), possono essere acuti, transitori o permanenti (Djamshidian et al, 2014).

Djamshidian e colleghi (2014) riportano, invece, risultati contrastanti in pazienti affetti da depressione già prima dell'intervento. Infatti, alcuni studi hanno mostrato peggioramenti della sintomatologia depressiva, altri miglioramenti e altri ancora nessun cambiamento. Tuttavia, nonostante idee suicide non siano comuni nella MP, il suicidio è stato la principale causa di mortalità nei pazienti MP sottoposti a DBS.

Al contrario, la DBS indirizzata ai globi pallidi può migliorare la depressione nella MP ed è stata suggerita come target primario per il miglioramento dei sintomi motori nei pazienti con comorbidità psichiatriche (Djamshidian et al, 2014).

In riferimento all'ansia, invece, gli esiti post-operatori dopo una DBS possono essere variabili. Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che una STN-DBS può avere solo benefici a breve termine nell'alleviare i sintomi ansiosi (Ibidem).

2.5 Linee guida

Nonostante l'alta prevalenza dei sintomi affettivi nella MP, rimangono numerose lacune su quale sia l'approccio migliore per quanto riguarda la loro gestione (Lintel et al, 2021). Per questa ragione, negli ultimi decenni, diversi autori hanno cercato di redigere una serie di linee guida per facilitare il trattamento di questi sintomi.

Innanzitutto, fattori esterni, come stressor ambientali o farmaci che inducono sintomatologia affettiva, dovrebbero essere evitati. Risulta importante, inoltre, fornire adeguato sostegno psicologico ed incoraggiare i pazienti a svolgere esercizio fisico, come aerobica o yoga, e si consiglia la TCC (Djamshidian et al, 2014).

Nonostante l'assenza di forti evidenze, Djamshidian e colleghi (2014) raccomandano l'uso di SSRI o SNRI come gold standard per ansia e depressione nella MP.

Inoltre, per i pazienti senza declino cognitivo e che soffrono di insonnia, la mirtaxapina può essere utile, mentre le benzodiazepine, in pazienti gravemente affetti da ansia senza depressione, possono essere utili, monitorando però gli effetti collaterali, in particolare nei pazienti più anziani (Djamshidian et al, 2014).

Vi sono, inoltre, deboli evidenze che supportano l'uso di agonisti della dopamina nel trattamento della depressione (Goodarzi et al, 2016).

Infine, Goodarzi e colleghi (2016) raccomandano che la diagnosi deve essere basata su un'intervista clinica e non solo sugli strumenti diagnostici. Mentre, l'European Federation of Neurological Sciences (EFNS) ha concluso che non ci sono abbastanza evidenze per raccomandare l'ECT o la TMS.

2.6 Fattori di rischio

Prima di passare alla rassegna dei principali fattori di rischio, è importante sottolineare come vi sia una grande intervariabilità nella frequenza, nei tempi di esordio e nella severità dei sintomi psichiatrici nei pazienti affetti da MP (Weintraub et al, 2022).

Inoltre, Weintraub e colleghi (2022) riportano che, essendo questi sintomi diffusi anche nella popolazione generale, i fattori di rischio potrebbero non essere specifici per questa malattia.

Infine, un'ultima considerazione riguarda il fatto che diversi segni e sintomi presentano associazioni di rischio bidirezionali. Ad esempio, il rischio di depressione aumenta nel corso della malattia, ma anche un disturbo depressivo in mezza-tarda età è associato ad un aumento del rischio di MP (Ibidem).

Detto ciò, verranno ora trattati i principali fattori di rischio legati a questi sintomi, con particolare attenzione, nella parte finale del paragrafo, nei confronti di quelli che si possono classificare come modificabili, ovvero suscettibili di correzione mediante modifiche dello stile di vita, a differenza di quelli immutabili, quali fattori genetici, età o sesso.

Già in una review di studi longitudinali dei sintomi non motori nella MP condotta da Marinus e colleghi (2018), gli autori avevano identificato alcuni fattori associati al rischio dei sintomi neuropsichiatrici, tra cui sesso, età, farmaci e severità di malattia in baseline (Weintraub et al, 2022).

In particolare, recentemente sono stati identificati come predittori significativi della depressione fattori demografici, come il sesso femminile e la giovane età, i quali sono associati ad un aumento di depressione, fattori psichiatrici, quali una storia familiare di depressione, deterioramento cognitivo e disturbo del comportamento del sonno del movimento oculare rapido, altri fattori non motori, come stitichezza, dolore, fatica, fattori legati alla malattia, come ad esempio durata e fluttuazioni motorie, e fattori funzionali, tra cui compromissione delle attività di vita quotidiana e attività fisica ridotta (Weintraub et al, 2022).

Weintraub e colleghi (2022) affermano che anche i fattori psicologici possono avere un ruolo importante, ad esempio il benessere spirituale, le reti sociali ed un lavoro duraturo possono avere un ruolo protettivo nei confronti dei sintomi depressivi, mentre pensieri negativi legati alla diagnosi, alla progressione e alle conseguenze sociali causati dalla malattia possono essere fattori di rischio. Inoltre, altre variabili, come una bassa scolarità, possono rivestire un ruolo importante (Djamshidian et al, 2014; Weintraub et al, 2022).

Per quanto riguarda la sintomatologia ansiosa, i fattori di rischio sono simili ed includono il sesso femminile, la giovane età alla diagnosi, il deterioramento cognitivo, una storia familiare psichiatrica, disturbi del sonno, fattori associati alla malattia e complicazioni derivanti dal trattamento farmacologico, come discinesia (Weintraub et al, 2022).

Similmente, i principali fattori di rischio dell'apatia sono rappresentati da un basso livello di scolarità, declino cognitivo, depressione, sesso maschile ed età avanzata (Marinus et al, 2018).

La comprensione di tali fattori di rischio può facilitare uno screening mirato dei sintomi neuropsichiatrici, aumentando le probabilità di una diagnosi precoce e, persino, di una potenziale prevenzione, quando i fattori di rischio sono modificabili (Weintraub et al, 2022).

Tra quest'ultima categoria, verrà preso in considerazione il costrutto di riserva cognitiva, ancora poco, se non per niente, indagato come predittore dei sintomi affettivi, in particolare di ansia e depressione.

2.7 La riserva cognitiva

Il costrutto di "riserva" è stato proposto negli anni '80 del Novecento per spiegare le differenze tra gli individui nelle loro abilità di far fronte al declino cognitivo fisiologico o patologico (Nucci et al, 2012)

Come sostenuto da Stern (2009), la riserva può essere classificata secondo due modelli: uno passivo, ovvero la riserva cerebrale (in inglese, *Brain Reserve*, BR), ed uno attivo, ovvero la riserva cognitiva (in inglese, *Cognitive Reserve*, CR).

Per quanto riguarda la BR, Katzman e colleghi (1988) hanno esaminato i cervelli di dieci soggetti con segni neuropatologici postmortem di malattia di Alzheimer, anche se in vita non avevano mostrato alcun segno di declino cognitivo. Gli autori attribuirono l'assenza di segni clinici di demenza all'elevato peso dei loro cervelli (Nucci et al, 2012).

Successivamente, la BR è stata definita come la capacità di resilienza del cervello, intesa come la possibilità del cervello stesso di affrontare i danni cerebrali (Ibidem).

Quindi, Nucci e colleghi (2012) sottolineano come l'ipotesi della riserva cerebrale faccia esclusivamente riferimento alle differenze cerebrali individuali, quali dimensioni del cervello e quantità di sinapsi.

Il concetto di BR ha permesso, in seguito, l'introduzione del costrutto di CR, il quale si basa sulla plasticità cerebrale, ovvero il processo continuo che permette un rimodellamento a breve, medio e lungo termine delle connessioni cerebrali (Nucci et al, 2012).

"*The Nun Study*" è uno studio longitudinale di Snowdon e colleghi (2003) che ha coinvolto 678 suore, valutate e monitorate annualmente. I risultati hanno mostrato un invecchiamento meno patologico, con minore probabilità di sviluppare una demenza, nelle suore che possedevano una maggiore scolarizzazione, maggiori abilità linguistiche e sperimentavano emozioni più positive.

Sulla scia di questo studio, l'ipotesi della riserva cognitiva suggerisce che il cervello è attivamente in grado di far fronte ai danni grazie all'utilizzo di processi cognitivi preesistenti o strategie compensatorie (Nucci et al, 2012).

In accordo con questa visione, Nucci e colleghi (2012) affermano che a parità di BR, un paziente con una maggiore CR è in grado di tollerare più lesioni rispetto ad altri con una CR inferiore.

Nei casi di demenza, un paziente con bassa CR peggiora progressivamente, mentre quello con alta CR continua ad avere buone prestazioni anche quando la malattia sta avanzando, ma poi subirà un declino repentino quando il suo cervello non sarà più in grado di compensare i danni (Stern, 2009).

Tuttavia, come afferma lo stesso Stern (2009), non vi è una netta distinzione tra i due costrutti di BR e CR. Infatti, anche nella CR si verifica un'implementazione neurale, in termini di efficienza, capacità e flessibilità della riorganizzazione sinaptica e in termini di utilizzo di specifiche regioni cerebrali. Allo stesso modo, è stato dimostrato che una stimolazione cognitiva intensiva può essere associata ad un aumento del volume cerebrale nell'infanzia (Nucci et al, 2012).

L'educazione è una delle misure più comuni prese in considerazione negli studi sulla CR. Infatti, il livello di scolarità, calcolato come anni di educazione, gioca un ruolo essenziale nel declino cognitivo nell'invecchiamento fisiologico, ma anche nelle malattie neurodegenerative e nei traumi cranici (Ibidem).

Tuttavia, questo indice non è l'unico a costituire la CR. Infatti, essa rappresenta una sorta di potenziale cerebrale derivante dalla vita di tutti i giorni, per esempio, oltre che dall'educazione, anche dal lavoro, dalle attività del tempo libero e da tutto ciò che risulta stimolante per la persona (De Vita et al, 2022).

Per questo motivo, Nucci e colleghi (2012) hanno proposto un questionario, il Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq) per quantificare la quantità di CR acquisita nel corso della vita.

Il CRIq è diviso in tre sottopunteggi: scolarità (CRI-Scuola), attività lavorative (CRI-Lavoro) e attività del tempo libero (CRI-Tempo libero). Il CRI-Totale rappresenta una sorta di media dei tre ambiti indagati ed è considerato basso sotto i 70 ed alto sopra i 130 (Nucci et al, 2012).

Come già accennato in precedenza, è risaputo dalla letteratura esistente che la CR può fungere da fattore protettivo per il declino cognitivo, spesso associato a patologie neurodegenerative come la MP.

Nello specifico, Hindle e colleghi (2016) hanno ripreso la teoria della CR, la quale cerca di spiegare la mancata corrispondenza osservata tra il grado di patologia cerebrale e le manifestazioni cliniche.

Nel loro studio longitudinale, gli autori hanno trovato che una maggiore CR, tra cui livello di istruzione, status socioeconomico e impegno sociale, ha un effetto benefico sulle prestazioni ai test cognitivi, ma un effetto limitato sul declino cognitivo e sul rischio di demenza nella MP (Hindle et al, 2006).

Similmente, in uno studio di Rouillard e colleghi (2017), gli autori prendono in considerazione il costrutto di CR allo scopo di misurare il contributo di quattro fattori, istruzione, lavoro, tempo libero e attività fisica, sulla performance cognitiva nell'invecchiamento normale e nella MP.

Dai risultati emersi, gli autori riportano che l'istruzione è il fattore di CR che ha contribuito maggiormente al funzionamento cognitivo tardivo in entrambi i gruppi (Rouillard et al, 2017).

Invece, lavori in letteratura sul rapporto tra CR e sintomatologia affettiva sono pochi e non riguardanti le malattie neurodegenerative.

Uno studio interessante è quello di Devita e colleghi (2022) sul ruolo della CR come predittore del distress psicologico, tra cui ansia e depressione, in pazienti guariti da Covid-19. Uno degli obiettivi di questo studio, in linea con lo scopo di questa tesi, era quello di valutare il potenziale ruolo della CR nello sviluppo di sintomi di distress psicologico (Devita et al, 2022).

I risultati trovati da De Vita e colleghi (2022) hanno mostrato che la CR rappresenta un fattore protettivo nei confronti di questa sintomatologia affettiva. In particolare, un'alta frequenza di attività del tempo libero cognitivamente stimolanti, come andare al cinema, guidare un'auto o gestire un conto corrente, era predittore di bassi livelli di ansia, depressione e ICBs.

Un altro studio di Coin e colleghi (2022) ha esplorato la relazione tra la CR e la sintomatologia depressiva in pazienti anziani ricoverati.

I risultati hanno mostrato significative associazioni negative tra la CR e i punteggi di depressione, in particolare negli uomini e nei pazienti sotto gli 85 anni. Anche in questo caso, le associazioni più forti erano relative alle attività del tempo libero. Quindi, la CR sembra essere inversamente correlata ai sintomi depressivi agendo come fattore protettivo in questi pazienti (Coin et al, 2022).

In questo capitolo si è passata in rassegna la principale letteratura presente sui sintomi affettivi nella MP e, nella parte finale, si è introdotto il costrutto di CR. A differenza dei sintomi cognitivi, resta, però, ancora poco esplorato il ruolo della CR nei confronti della sintomatologia affettiva caratteristica della MP. Lo scopo di questa tesi è, quindi, quello di superare questo limite, indagando il ruolo della CR nella manifestazione di sintomi di ansia e depressione nella MP.

Sulla base di quanto emerso dallo studio di Devita e colleghi (2022) e da quello di Coin e colleghi (2022), si potrebbe supporre un ruolo protettivo della CR su questa categoria di sintomi, anche se la tipologia di pazienti è differente e merita, quindi, analisi specifiche.

CAPITOLO 3: LA RICERCA

3.1 Obiettivi e ipotesi

L'obiettivo principale di questo lavoro è quello di valutare il ruolo della CR nella manifestazione di sintomi di ansia e depressione nella malattia di Parkinson. L'ipotesi è che essa sia un predittore della sintomatologia, con livelli bassi di CR associati alla presenza di sintomi affettivi più severi.

Il fine ultimo di questo lavoro è quello di contribuire ad un ambito di ricerca relativamente recente, che pone attenzione alla sintomatologia affettiva della MP e ai fattori di protezione associati. Infatti, sebbene la MP sia tradizionalmente vista come malattia del funzionamento motorio e cognitivo, i sintomi depressivi e ansiosi non sono da ritenere meno invalidanti e meritano dunque un approfondimento.

3.2 Metodo

Al fine di raggiungere gli obiettivi appena descritti, e verificare l'ipotesi sopra citata, sono stati analizzati i dati provenienti sia dalla pratica clinica, svolta nel reparto di Neuropsicologia presso l'Ospedale San Camillo IRCSS del Lido di Venezia, che dal database messo a disposizione dalla Michael J Fox Foundation, ovvero il Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI).

Il campione proveniente dall'IRCCS San Camillo è composto da 13 pazienti con diagnosi di MP (4 F), di età compresa tra 51 e 87 anni ($M=73.6$; $DS=10.5$), con una scolarità compresa tra 5 e 18 anni ($M=9.08$; $DS=5.56$) e una durata di malattia tra 6 mesi e 16 anni ($M=6.65$; $DS=5.09$). I seguenti pazienti sono stati valutati con i seguenti test e questionari: Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein et al, 2002), il Beck Depression Inventory (BDI II (Beck et al, 1996), e la State-Trait Anxiety Inventory Form Y (STAI-Y; Spielberger, 1989) che si divide in ansia di stato (STAI-stato) e ansia di tratto (STAI-tratto). Il grado di severità della sintomatologia motoria è stato valutato tramite la scala Hoehn & Yahr (H&Y; Hoehn, M.M., & Yahr, M.D., 1967).

Invece, gli altri dati sono stati ottenuti dal database della PPMI, ovvero uno studio internazionale, osservazionale e multicentrico ancora in corso che ha lo scopo di studiare la progressione della MP con follow-up longitudinali in una vasta coorte di pazienti (Marek et al, 2011, 2018). In particolare, per questa tesi sono stati presi in considerazione 423 pazienti MP e 196 controlli sani (CS).

Sulla base degli obiettivi della seguente tesi, sono state selezionate dal database PPMI le seguenti misure. Come indici delle manifestazioni di affetto negativo, sono state selezionate la STAI-stato e STAI-tratto (Spielberger, 1983) per i livelli di ansia, mentre la Geriatric Depression Scale, GDS-15 (Sheikh e Yesavage, 1986) per misurare l'indice di sintomatologia depressiva. Come indice dello stato cognitivo generale, è stato usato il Montreal Cognitive Assessment Test, MoCA (Nasreddine et al, 2005). Per il gruppo dei pazienti è stata considerata anche la durata della malattia in anni e la gravità dei sintomi motori, mediante la Unified Parkinson's disease Rating Scale-parte 3, UPDRS-3 (Goetz et al, 2008).

3.3 Analisi statistiche

Per lo svolgimento delle analisi statistiche è stato utilizzato il software Jamovi, versione 2.2.5.0.

3.3.1 Analisi sui dati dei pazienti del San Camillo IRCCS

In una prima fase della ricerca, sono state condotte delle regressioni lineari sui dati riguardanti i pazienti del San Camillo andando ad indagare tre diverse variabili dipendenti, ovvero ansia di stato, ansia di tratto e depressione, e le loro rispettive relazioni con la scolarità, l'età, il genere e i punteggi alla scala H&Y.

3.3.2 Analisi sui dati della PPMI

In una seconda fase di analisi, si è preso in considerazione il database PPMI svolgendo prima una serie di confronti per campioni indipendenti (pz vs controlli) e regressioni lineari considerando i dati alla baseline (T0). Successivamente, eseguendo un modello misto che tenesse in considerazione i dati derivanti dalla raccolta dati longitudinale (da T0 a 5 anni)

Nello specifico, considerando i dati alla baseline è stato prima effettuato un confronto tra i due gruppi (pz vs controlli) tramite t-test e chi quadrato, al fine di indagare differenze significative per le seguenti variabili :scolarità, età, ansia, depressione, profilo cognitivo e genere.

Successivamente, è stata effettuata una serie di analisi di regressione lineare con variabile dipendente il punteggio al MoCA, il punteggio al GDS, e allo STAY, e come predittori età, scolarità, genere e UPDRS-3. Queste analisi sono state effettuate separatamente nei due gruppi (pz vs controlli).

Infine, il modello misto è stato condotto sul campione totale inserendo come variabile dipendente prima l'ansia di stato, poi l'ansia di tratto e, infine, la depressione, mentre come predittori: Età, Scolarità, Genere, Scala motoria (UPDRS-3), Tempo 1, Tempo 2, Tempo 3, Tempo 4, Tempo 5 e Scolarità x Gruppo.

3.4 Risultati

3.4.1 Risultati delle analisi condotte sui dati dei pazienti del San Camillo IRCCS

Come mostrato nella Tabella 2, i risultati della prima fase di analisi condotte sui dati dei pazienti del San Camillo IRCCS hanno mostrato che il livello di scolarità è un predittore significativo ($p < 0.05$) sia dell'ansia di stato ($p = 0.012$) che dell'ansia di tratto ($p = 0.050$), e della depressione ($p = 0.020$). In particolare, è emersa una relazione negativa tra la scolarità e le sopracitate variabili dipendenti, con maggiori livelli di scolarità associati a sintomatologie più lievi.

Inoltre, i risultati hanno mostrato che il punteggio alla scala H&Y rappresenta un predittore significativo della depressione ($p = 0.019$), con una relazione positiva, tale per cui al crescere della severità della sintomatologia motoria aumenta la severità della sintomatologia depressiva.

Tabella. 2: Regressioni lineari condotte con i dati dei 13 pazienti PD valutati presso l'ospedale San Camillo

Predittori	Ansia di stato				Ansia di tratto				Depressione			
	E	ES	t	p	E	ES	t	p	E	ES	t	p
Età	0.384	0.232	1.656	0.136	0.380	0.246	1.544	0.161	0.306	0.159	1.93	0.090
Scolarità	-1.639	0.505	-3.245	0.012*	-1.235	0.53	-2.307	0.050*	-1.006	0.346	-2.91	0.020*
Genere	7.893	5.696	1.386	0.203	4.680	6.038	0.775	0.461	6.423	3.901	1.65	0.138
H&Y	2.219	2.652	0.837	0.427	4.211	2.811	1.498	0.173	5.325	1.816	2.93	0.019*

Note: E= Estimate; ES= Errore Standard; t=Student t-test; p=p-value; *=significatività

3.4.2 Risultati delle analisi condotte sui dati della PPMI

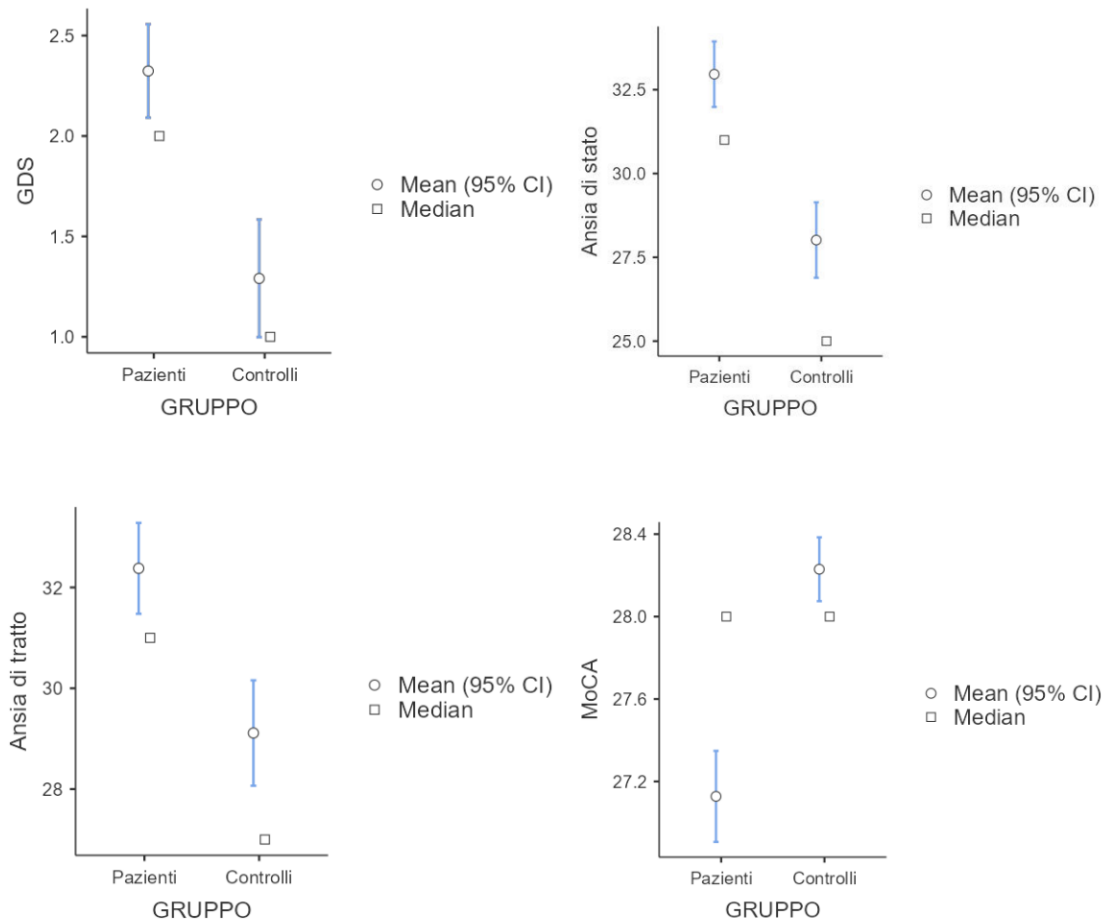
In riferimento alla seconda fase di analisi condotte in baseline sui dati della PPMI, la Tabella 3 riporta i risultati del confronto tra pz e controlli, e nello specifico la presenza di differenze significative nei punteggi al MoCA, STAI-stato, STAI-tratto e UPDRS-3, mentre la scolarità è al limite di significatività ($p = 0.057$).

Tabella. 3: Confronto in baseline tra pz vs controlli PPMI

	MP (N=423)		CS (N=196)		T-test	Chi ²	p-value
	M	DS	M	DS			
Genere (M=1;F=2)	1.35	0.476	1.36	0.480	-	0.0847	0.771
Età (anni)	61.5	9.71	60.8	11.2	0.958	-	0.338
Anni di malattia	6.65	6.50	-	-	-	-	-
Scolarità	15.6	2.97	16.0	2.89	-1.908	-	0.057
MoCA	27.1	2.32	28.2	1.11	-6.328	-	<.001*
STAI-stato	33.0	10.2	28.0	8.03	5.964	-	<.001*
STAI-tratto	32.4	9.46	29.1	7.47	4.259	-	<.001*
GDS	2.32	2.44	1.29	2.10	5.112	-	<.001*
UPDRS-3	20.9	8.85	1.21	2.19	30.528	-	<.001*

Note: M= media; DS= deviazione standard; MP= pz Parkinson; CS= controlli sani

Di seguito verranno illustrati una serie di grafici che esemplificano ulteriormente le differenze significative tra il gruppo di pazienti MP e i CS.



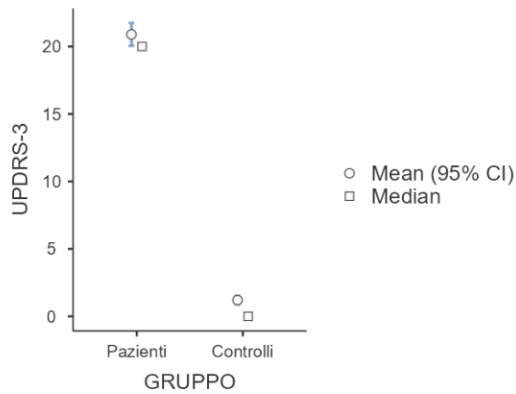


Figura.5: Rappresentazione grafica delle differenze del campione pazienti vs controlli sani

Per quanto riguarda il secondo punto della seconda fase di analisi condotte in baseline sui dati della PPMI, ovvero la regressione con variabile dipendente il punteggio al MoCA, la Tabella 4 mostra come quest'ultimo possieda numerosi predittori. Esso è legato, infatti, significativamente alle variabili età ($p < 0.01$), scolarità ($p = 0.041$), genere ($p = 0.006$) e UPDRS-3 ($p = 0.016$). Mostra, inoltre una relazione al limite della significatività con la variabile gruppo ($p = 0.058$).

Si è, quindi, avuto conferma che la scolarità abbia un legame di dipendenza significativo, come previsto, con il MoCA.

Tabella. 4: Regressione lineare di check con variabile dipendente MoCA

MoCA	MP+CS			
	E	ES	t	p
Età	-0.0319	0.00794	-4.02	<.001*
Gruppo	0.5181	0.27288	1.90	0.058
Scolarità	0.0554	0.02712	2.04	0.041*
Genere	0.4592	0.16709	2.75	0.006*
(M=1; F=2)				
UPDRS-3	-0.0263	0.01084	-2.42	0.016*

Note: MP+CS= intero campione; E= Estimate; ES= Errore Standard; t=Student t-test; p=p-value; *=significatività

I risultati delle regressioni lineari condotte considerando come variabili dipendenti i livelli di ansia e depressione sono riportati nella *Tabella 5*.

Nella prima *Tabella 5A*, nella quale si considera l'ansia di stato come variabile dipendente, il modello di regressione lineare mostra come la variabile età sia un predittore negativo, al limite della significatività ($p = 0.050$), dell'ansia di stato, solo nel gruppo dei pazienti. Invece, il livello di scolarità rappresenta un predittore significativo, con direzione inversa, dell'ansia di stato sia nel gruppo dei pazienti ($p = 0.013$) che in quello

dei controlli sani ($p=0.001$). Inoltre, anche la durata di malattia risulta essere un predittore significativo dell'ansia di stato nei pazienti ($p=0.040$). Infine, il punteggio alla scala motoria UPDRS-3 rappresenta un predittore significativo, di segno positivo, dell'ansia di stato sia nel gruppo dei pazienti ($p=0.009$) che in quello generale ($p=0.009$).

Tabella. 5A: Risultati del modello di regressione con variabile dipendente ansia di stato

Ansia di stato	PAZIENTI				CONTROLLI				CAMPIONE TOTALE			
	E	ES	t	p	E	ES	t	p	E	ES	t	p
Età	-0.102	0.0518	-1.97	0.050*	0.0314	0.0530	0.593	0.554	-0.0504	0.0383	-1.317	0.188
Scolarità	-0.413	0.1655	-2.50	0.013*	-0.6557	0.1994	-3.288	0.001*	-0.4636	0.1304	-3.554	<.001*
Genere (M:1; F:2)	1.203	1.0385	1.16	0.247	-0.1520	1.1823	-0.129	0.080	0.7268	0.8051	0.903	0.367
Gruppo	-	-	-	-	-	-	-	-	-2.1371	1.3124	-1.628	0.104
Durata malattia	-0.158	0.0764	-2.07	0.040*	-	-	-	-	-	-	-	-
UPDRS-3	0.149	0.0567	2.64	0.009*	0.3994	0.2679	1.491	0.138	0.1366	0.0521	2.620	0.009*

Nota: E= Estimate; ES= Errore Standard; t=Student t-test; p=p-value; *=significatività

Nella *Tabella 5B*, la variabile dipendente considerata è l'ansia di tratto. I risultati mostrano che la variabile età si dimostra essere un predittore significativo ($p<.001$), mentre la scala motoria UPDRS-3 predittore significativo positivo dell'ansia di tratto sempre nei pazienti ($p=0.002$). Si può anche notare che anche il genere rappresenta un predittore significativo dell'ansia di tratto nel gruppo dei pazienti ($p=0.015$), con una relazione positiva.

Per quanto riguarda le analisi condotte nel campione totale, è interessante notare, rispetto all'ansia di stato, come la scolarità rappresenti un predittore significativo negativo dell'ansia di tratto solo nel campione totale ($p=0.019$) e nei CS ($p=0.004$), ma non nel gruppo dei pazienti. Inoltre, la durata di malattia non ha più un effetto significativo.

Tabella. 5B: Risultati del modello di regressione con variabile dipendente ansia di tratto

Ansia di tratto	PAZIENTI				CONTROLLI				CAMPIONE TOTALE			
	E	ES	t	p	E	ES	t	p	E	ES	t	p
Età	-0.185	0.0472	-3.91	<.001*	0.00163	0.0495	0.0329	0.974	-0.116	0.0351	-3.296	0.001*
Scolarità	-0.206	0.1508	-1.36	0.174	-0.53786	0.1864	-2.8853	0.004*	-0.282	0.1197	-2.355	0.019*
Genere (M:1; F:2)	2.302	0.9463	2.43	0.015*	1.22763	1.1051	1.1109	0.268	1.930	0.7390	2.612	0.009*
Gruppo	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.514	1.2045	-0.427	0.670
Durata malattia	-0.120	0.0696	-1.73	0.085	-	-	-	-	-	-	-	-
UPDRS-3	0.158	0.0516	3.06	0.002*	0.25209	0.2504	1.0068	0.315	0.142	0.0479	2.961	0.003*

Nota: E= Estimate; ES= Errore Standard; t=Student t-test; p=p-value; *=significatività

Nella *Tabella 5C* sono riportati, invece, i risultati riguardanti le regressioni lineari condotte considerando come variabile dipendente i sintomi di depressione. È possibile notare che l'età rappresenta un predittore significativo, di direzione negativa, della depressione ($p < 0.001$) solo nel gruppo dei pazienti. Per quanto riguarda la scolarità, invece, essa può essere considerata predittore significativo negativo della depressione sia nel campione totale ($p = 0.001$), sia nei pazienti ($p = 0.028$) che nei CS ($p = 0.006$). Infine, il punteggio della scala UPDRS-3 è predittore significativo, con direzione positiva, della depressione solo nel gruppo dei pazienti ($p = 0.024$).

Tabella. 5C: Risultati del modello di regressione con variabile dipendente depressione

Depressione	PAZIENTI				CONTROLLI				CAMPIONE TOTALE			
	E	ES	t	p	E	ES	t	p	E	ES	t	p
Età	-0.01978	0.0124	4.277	<.001*	0.00471	0.0139	0.338	0.736	-0.0102	0.00933	-1.093	0.275
Scolarità	-0.08818	0.0399	-2.210	0.028*	-0.14554	0.0525	-2.774	0.006*	-0.1021	0.03189	-3.203	0.001*
Genere (M:1; F:2)	0.12419	0.2498	0.497	0.619	0.19051	0.3110	0.613	0.541	0.1497	0.19645	0.762	0.446
Gruppo	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.4069	0.32083	-1.268	0.205
Durata malattia	-0.00327	0.0183	-0.178	0.859	-	-	-	-	-	-	-	-
UPDRS-3	0.03098	0.0137	2.267	0.024*	0.07605	0.0705	1.079	0.282	0.0306	0.01275	2.402	0.017

Nota: E= Estimate; ES= Errore Standard; t=Student t-test; p=p-value; *=significatività

Infine, per quanto riguarda il modello misto, condotto per valutare l'effetto della scolarità nel decorso dei sintomi del MP, i risultati sono riportati nella *Tabella 6*, divisa in tre parti (A,B,C) sulla base delle tre variabili dipendenti (ansia di stato, ansia di tratto e depressione).

Nella *Tabella 6A*, la quale prende in considerazione la variabile dipendente ansia di stato, risultano predittori significativi la scolarità ($p < .001$), che presenta una relazione negativa, il punteggio alla scala UPDRS-3 ($p < .001$), con relazione positiva, e il Gruppo ($p = 0.002$). poiché i livelli di ansia di stato sono maggiori nei pz, rispetto ai controlli. Inoltre, è possibile notare che anche la variabile tempo risulta significativa, con una relazione negativa tale per cui l'ansia di stato diminuisce nel tempo. Nella *Fig.6A* è riportato l'andamento dell'ansia di stato nel tempo con distinzione tra pazienti e controlli.

Non risulta, invece, significativa l'interazione tra il livello di scolarità e il gruppo, in riferimento all'ansia di stato. Quindi, la scolarità non sembra avere un impatto diverso nei due gruppi.

Tabella. 6A: Risultati del modello misto con variabile dipendente ansia di stato

Predittori	Effetto	E	ES	95% Intervallo di confidenza		GL	t	p
				Limite inf.	Limite sup.			
Età	Età	-0.0257	0.0309	-0.0863	0.03491	595	-0.831	0.406
Scolarità	Scolarità	-0.5450	0.1154	-0.7712	-0.31884	569	-4.723	<.001*
Genere (1=M;2=F)	2-1	0.8193	0.6604	-0.4751	2.11373	595	1.241	0.215
Gruppo	2-1	-2.5366	0.8196	-4.1430	-0.93024	1042	-3.095	0.002*
UPDRS-3	UPDRS-3	0.0859	0.0189	0.0489	0.12300	2807	4.546	<.001*
Tempo 1	1-0	-0.8594	0.3659	-1.5766	-0.14215	2278	-2.348	0.019*
Tempo 2	2-0	-0.7535	0.3870	-1.5121	0.00511	2308	-1.947	0.052
Tempo 3	3-0	-1.2462	0.4010	-2.0322	-0.46012	2334	-3.107	0.002*
Tempo 4	4-0	-1.3920	0.4112	-2.1978	-0.58615	2374	-3.386	<.001*
Tempo 5	5-0	-1.5645	0.4277	-2.4028	-0.72630	2391	-3.658	<.001*
Scolarità x Gruppo	Scolarità x 2-1	-0.0772	0.2295	-0.5270	0.37264	570	-0.366	0.737

Nota: E= Estimate; ES= Errore Standard; GL= gradi di libertà; t=Student t-test; p=p-value;

*=significatività

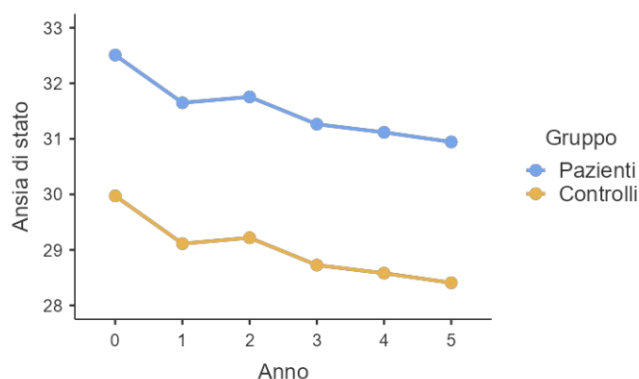


Figura. 6A: Rappresentazione grafica dell'andamento dell'ansia di stato nel tempo divisa tra pazienti e controlli

Nella *Tabella 6B*, si mostrano i risultati del modello misto che considera come variabile dipendente l'ansia di tratto. Risultano predittori significativi dell'ansia di tratto la scolarità ($p < .001$), che presenta una relazione negativa, l'età ($p = 0.003$), che presenta una relazione negativa, il punteggio alla scala UPDRS-3 ($p < .001$), con relazione positiva, e il Gruppo ($p = 0.028$). Infatti, i livelli di ansia di tratto sono più alti nei pz rispetto ai controlli. Inoltre, è possibile notare che anche la variabile tempo risulta significativa, con una relazione negativa tale per cui l'ansia di tratto diminuisce nel tempo. Nella *Fig. 6B* è riportato l'andamento dell'ansia di tratto nel tempo con distinzione tra pazienti e controlli. Non risulta, invece, significativa l'interazione tra livello di scolarità e gruppo in riferimento all'ansia di tratto. Quindi, la scolarità non sembra avere un impatto diverso nei due gruppi.

Tabella. 6B: Risultati del modello misto con variabile dipendente ansia di tratto

Predittori	Effetto	E	ES	95% Intervallo di confidenza		GL	t	p
				Limite inf.	Limite sup.			
Età	Età	-0.0926	0.0313	-0.1539	-0.0312	606	-2.957	0.003*
Scolarità	Scolarità	-0.3987	0.1173	-0.6286	-0.1687	587	-3.398	<.001*
Genere (1=M;2=F)	2-1	1.2615	0.6687	-0.0491	2.5721	607	1.887	0.060
Gruppo	2-1	-1.7328	0.7879	-3.2770	-0.1886	958	-2.199	0.028*
UPDRS-3	UPDRS-3	0.1011	0.0160	0.0698	0.1324	2730	6.332	<.001*
Tempo 1	1-0	-0.1572	0.2975	-0.7403	0.4258	2262	-0.529	0.597
Tempo 2	2-0	-0.7020	0.3151	-1.3195	-0.0845	2282	-2.228	0.026*
Tempo 3	3-0	-0.4975	0.3268	-1.1381	0.1431	2301	-1.522	0.128
Tempo 4	4-0	-0.7648	0.3357	-1.4227	-0.1070	2330	-2.279	0.023*
Tempo 5	5-0	-1.1333	0.3493	-1.8180	-0.4486	2343	-3.244	0.001*
Scolarità x Gruppo	Scolarità x 2-1	-0.1427	0.2333	-0.5999	0.3145	588	-0.612	0.541

Nota: E= Estimate; ES= Errore Standard; GL= gradi di libertà; t=Student t-test; p=p-value;

*=significatività

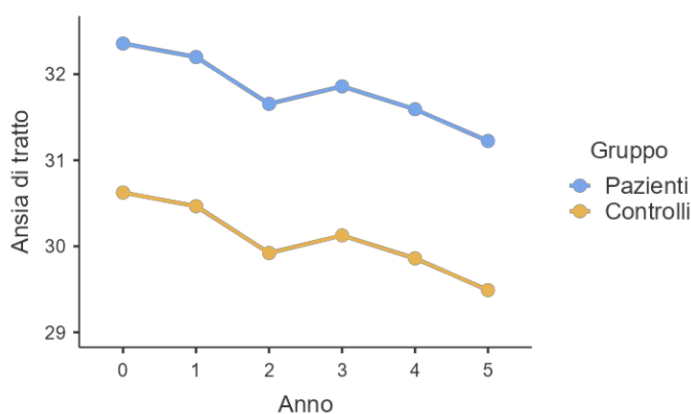


Figura. 6B: Rappresentazione grafica dell'andamento dell'ansia di tratto nel tempo, pazienti e controlli.

Infine, nella *Tabella.6C*, si riportano i risultati del modello misto che considera come variabile dipendente la depressione. Risultano predittori significativi della depressione la scolarità ($p < .001$), che presenta una relazione negativa, il punteggio alla scala UPDRS-3 ($p < .001$), con relazione positiva, e il Gruppo ($p = 0.035$). Infatti, i livelli di depressione sono più alti nei pz rispetto ai controlli. A differenza di ansia di stato e tratto, la variabile tempo non risulta significativa, quindi la depressione sembra rimanere costante nel tempo. Nella *Fig.6C* è mostrato l'andamento costante della depressione nel tempo con distinzione tra pazienti e controlli.

Non risulta poi significativa l'interazione tra livello di scolarità e gruppo in riferimento alla depressione. Quindi, la scolarità non sembra avere un impatto diverso nei due gruppi.

Tabella. 6C: Risultati del modello misto con variabile dipendente depressione

Predittori	Effetto	E	ES	95% Intervallo di confidenza		GL	t	p
				Limite inf.	Limite sup.			
Età	Età	0.00262	0.00783	-0.0180	0.0127	597	-0.33491	0.738
Scolarità	Scolarità	0.10425	0.02920	-0.1615	-0.0470	571	-3.57012	<.001*
Genere (1=M; 2=F)	2-1	0.10131	0.16718	-0.2264	0.4290	597	0.60601	0.545
Gruppo	2-1	0.44205	0.20902	-0.8517	-0.0324	1058	-2.11489	0.035*
UPDRS-3	UPDRS-3	0.03185	0.00489	0.0223	0.0415	2810	6.51744	<.001*
Tempo 1	1-0	0.00466	0.09522	-0.1820	0.1913	2287	0.04899	0.961
Tempo 2	2-0	0.06201	0.10072	-0.2594	0.1354	2316	-0.61567	0.538
Tempo 3	3-0	0.07375	0.10408	-0.2777	0.1302	2346	-0.70855	0.479
Tempo 4	4-0	0.09366	0.10692	-0.3032	0.1159	2387	-0.87602	0.381
Tempo 5	5-0	0.03799	0.11116	-0.2559	0.1799	2405	-0.34171	0.733
Scolarità x Gruppo	Scolarità x 2-1	4.63e-4	0.05807	-0.1143	0.1134	571	-0.00797	0.994

E= Estimate

ES= Errore Standard

GL= gradi di libertà

t=Student t-test

p=p-value

*=significatività

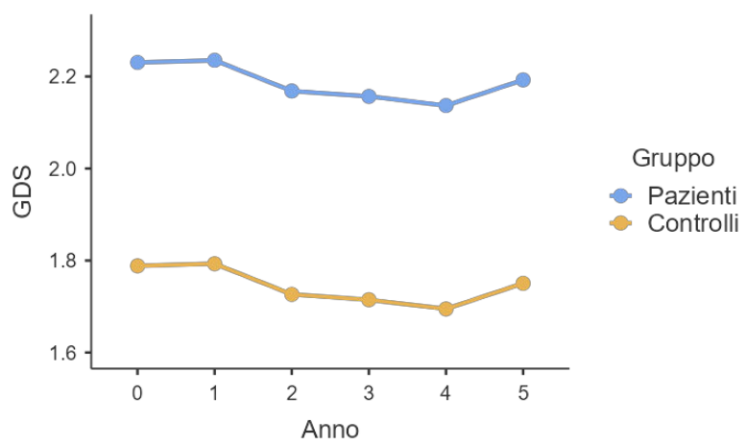


Figura .6C: Rappresentazione grafica dell'andamento della depressione nel tempo divisa tra pazienti e controlli

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

Il principale obiettivo della seguente tesi era quello di andare ad esplorare il ruolo della CR nella manifestazione di sintomi di ansia e depressione nella MP.

L'ipotesi indagata è stata quella della CR come fattore protettivo dei sintomi di ansia e depressione.

Di seguito verranno discussi i principali risultati delle due fasi di analisi condotte, ovvero una prima fase di analisi sui dati dei pazienti del San Camillo IRCCS ed una seconda fase di analisi sui dati ricavati dal database PMMI, illustrati nel capitolo 3.

I risultati della prima fase di analisi condotta tramite un modello di regressione lineare eseguito analizzando i dati raccolti grazie alle valutazioni dei pazienti dell'IRCCS San Camillo di Venezia Lido, ha mostrato una relazione inversa tra gli anni di scolarità e l'ansia di stato, l'ansia di tratto e la depressione. Ciò significa che la scolarità può essere considerata come un predittore significativo di tutte e tre le variabili dipendenti indagate, ovvero all'aumentare degli anni di scolarità vi è una tendenza a diminuire dell'ansia di stato, ansia di tratto e depressione. Un altro predittore risultato positivamente associato solo per la depressione è stato, inoltre, il punteggio alla scala H&Y, indice della gravità della sintomatologia motoria.

Passando alla seconda fase di analisi condotte sui dati della PPMI, in condizione di baseline, i risultati hanno mostrato come, nel caso dell'ansia di stato, il livello di scolarità è risultato essere un predittore significativo sia nel gruppo dei pazienti che in quello dei controlli sani. Nello specifico, all'aumentare degli anni di scolarità vi è una tendenza a diminuire dei sintomi di ansia di tratto. Altri predittori inversamente legati all'ansia di stato nei pazienti sono stati le variabili di età e la durata di malattia, mentre il punteggio alla scala motoria UPDRS-3 è risultato essere direttamente legato all'ansia di stato.

In riferimento all'ansia di tratto, il livello di scolarità è risultato essere un predittore significativo solo nel campione totale e nei controlli, ma non nel gruppo dei pazienti, a differenza dell'ansia di stato. Questo dato potrebbe essere interpretato alla luce del carattere più stabile dell'ansia di tratto, che rappresenta una delle dimensioni della personalità e, quindi, meno legata alla condizione di malattia.

Altro predittore inversamente legato all'ansia di tratto nei pazienti è risultato essere l'età, mentre predittori direttamente legati sono risultati la scala UPDRS-3 ed il genere.

Infine, per quanto riguarda la depressione, il livello di scolarità è risultato essere un predittore significativo sia nel gruppo dei pazienti che in quello dei controlli sani. Nello specifico, all'aumentare degli anni di scolarità vi è una tendenza alla diminuzione dei

sintomi depressivi. Altro predittore inversamente legato alla depressione nei pazienti è risultato essere l'età, mentre il punteggio alla scala motoria UPDRS-3 è risultato essere positivamente correlato alla depressione.

I risultati hanno inoltre rilevato che, sebbene la diagnosi faccia la differenza, in quanto nei pazienti il livello di ansia di stato, ansia di tratto e depressione sia maggiore rispetto ai controlli, la scolarità non abbia un impatto diverso nei due gruppi, agendo da fattore protettivo indipendente.

Inoltre, da queste analisi è emerso un risultato non atteso ma degno di nota e sicuramente da approfondire in futuri studi, ovvero che la variabile Tempo è risultata essere un predittore significativo per alcune di queste variabili. In particolare, sembra avere un effetto maggiore nei confronti dell'ansia di stato, meno per l'ansia di tratto e per niente per la depressione. Ciò potrebbe indicare che l'ansia di stato e, in misura minore, l'ansia di tratto diminuiscano nel tempo, mentre la depressione rimanga costante.

Questo ultimo ed interessante risultato apre le porte ad una serie di considerazioni sull'importanza del differenziare i diversi sintomi affettivi, i quali vengono spesso trattati insieme, ma che sembrano mostrare andamenti differenti. In particolare, a differenza della depressione che sembrerebbe più stabile nel tempo, l'ansia, in particolare quella di stato, potrebbe essere più modificabile e, di conseguenza, più trattabile.

4.1 Limiti e direzioni future

Il principale limite di questa tesi è sicuramente quello di avere avuto a disposizione come indice di CR solo gli anni di scolarità, mentre sarebbe più appropriato includere anche aspetti riguardanti l'attività lavorativa e il tempo libero.

Altro limite è la mancanza di una valutazione dell'apatia, disturbo frequente e quindi molto rilevante nella MP, come mostrato nei capitoli iniziali di questo elaborato.

Infine, un altro limite da riportare è l'alta scolarità dei pazienti del PPMI. Infatti, un range più ampio sarebbe stato più rappresentativo.

Alla luce di queste limitazioni, risultano fondamentali ulteriori ricerche circa il legame tra la sintomatologia affettiva nella MP e la CR.

CONCLUSIONI

In conclusione, la seguente tesi ha mostrato l'importanza di prestare attenzione alla sintomatologia affettiva, in particolare ansia e depressione, nella MP. Ciò risulta particolarmente importante dato il grande ruolo di questi sintomi nella vita quotidiana dei pazienti e dei caregivers.

In particolare, si è andato ad indagare il ruolo della CR, stimata tramite il livello di scolarità, nello sviluppo di questi sintomi affettivi.

I risultati hanno dimostrato la presenza di una relazione significativa tra il livello di CR e i sintomi di ansia e depressione nella MP.

Da quanto risulta dalla bibliografia esplorata, non ci sono altri studi in letteratura che hanno esplorato e messo in luce questo fenomeno. Quindi, i risultati del presente studio hanno rilevanza sia da un punto di vista della ricerca che clinico. Infatti, essi rappresentano uno spunto per future ricerche sull'argomento, le quali potrebbero prendere in considerazione anche le altre componenti della CR, ovvero attività lavorativa e tempo libero.

Inoltre, essi suggeriscono l'utilità della valutazione della CR non solo come predittore della performance cognitiva dei pazienti, ma anche della loro sintomatologia affettiva.

BIBLIOGRAFIA

- Akhmadeeva, G. N., Magzhanov, R. V., Tayupova, G. N., Baitimerov, A. R., & Khidiyatova, I. M. (2018). Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 48(5), 636–640. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0609-1>
- *American *psychiatric *association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5. ed). American Psychiatric Publishing.
- Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). Beck depression inventory–II. *Psychological assessment*.
- Bomasang-Layno, E., Fadlon, I., Murray, A. N., & Himelhoch, S. (2015). Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(8), 833–842. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.018>
- Braak, H., & Braak, E. (2000). Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 247 Suppl 2(S2), II3–II10. <https://doi.org/10.1007/PL00007758>
- Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44(8), 1105–1132. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>
- Chong, T. T.-J. (2020). Definition: Apathy. *Cortex*, 128, 326–327. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.001>
- Chuquilín-Arista, F., Álvarez-Avellón, T., & Menéndez-González, M. (2020). Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of Life: A Community-Based Study in Spain. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 33(4), 207–213. <https://doi.org/10.1177/0891988719874130>
- Claesson, I. (2018). *Better Balance with Somatosensory Exercises: A Parkinson Perspective*. Karolinska Institutet (Sweden).
- Coin, A., Devita, M., Bizzotto, M., Bubola, A., Manzato, E., Sergi, G., & Trevisan, C. (2022). The Association between Cognitive Reserve and Depressive Mood in

- Older Inpatients: Gender and Age Differences. *Experimental Aging Research*, 0(0), 1–10. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2022.2041324>
- Couture, M., Giguère-Rancourt, A., & Simard, M. (2019). The impact of cognitive interventions on cognitive symptoms in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 26(5), 637–659. <https://doi.org/10.1080/13825585.2018.1513450>
- Cockrell, J. R., & Folstein, M. F. (2002). Mini-mental state examination. *Principles and practice of geriatric psychiatry*, 140-141
- Devita, M., Di Rosa, E., Iannizzi, P., Bianconi, S., Contin, S. A., Tiriolo, S., Ghisi, M., Schiavo, R., Bernardinello, N., Coconcelli, E., Balestro, E., Cattelan, A. M., Leoni, D., Volpe, B., & Mapelli, D. (2022). Risk and Protective Factors of Psychological Distress in Patients Who Recovered From COVID-19: The Role of Cognitive Reserve. *Frontiers in Psychology*, 13, 852218–852218. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.852218>
- Di Rosa, E., Mapelli, D., Ronconi, L., Macchia, E., Gentili, C., Bisiacchi, P., & Edelstyn, N. (2022). Anxiety predicts impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease: Clinical relevance and theoretical implications. *Journal of Psychiatric Research*, 148, 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.01.052>
- Djamshidian, A., & Friedman, J. H. (2014). Anxiety and Depression in Parkinson's Disease. *Current Treatment Options in Neurology*, 16(4), 285–285. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0285-6>
- Dobkin, R. D., Menza, M., Allen, L. A., Gara, M. A., Mark, M. H., Tiu, J., Bienfait, K. L., & Friedman, J. (2011). Cognitive-Behavioral Therapy for Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*, 168(10), 1066–1074. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111669>
- Faivre, F., Joshi, A., Bezard, E., & Barrot, M. (2019). The hidden side of Parkinson's disease: Studying pain, anxiety and depression in animal models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 96, 335–352. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.004>
- Fang, C., Lv, L., Mao, S., Dong, H., & Liu, B. (2020). Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Parkinson's Disease*, 2020, 2076942–11. <https://doi.org/10.1155/2020/2076942>
- Goetz, C.G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R.,

- Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., LaPelle, N., 2008. Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.* 23 (15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>.
- Goodarzi, Z., Mele, B., Guo, S., Hanson, H., Jette, N., Patten, S., Pringsheim, T., & Holroyd-Leduc, J. (2016). Guidelines for dementia or Parkinson's disease with depression or anxiety: A systematic review. *BMC Neurology*, 16(1), 244–244. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0754-5>
- Grabher, B. J. (2019). DaTscan Imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 47(1), 27–28. <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.225193>
- Hayes, M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American Journal of Medicine*, 132(7), 802–807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
- Hindle, J. V., Hurt, C. S., Burn, D. J., Brown, R. G., Samuel, M., Wilson, K. C., & Clare, L. (2016). The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease—a longitudinal cohort study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(1), 13–23. <https://doi.org/10.1002/gps.4284>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–427.
- Huang, P., Xu, X., Gu, Q., Xuan, M., Yu, X., Luo, W., & Zhang, M. (2014). Disrupted white matter integrity in depressed versus non-depressed Parkinson's disease patients: A tract-based spatial statistics study. *Journal of the Neurological Sciences*, 346(1), 145–148. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.08.011>
- Jost, W. H., & Reichmann, H. (2019). Time for a new definition of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 126(7), 801–801. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-01999-w>
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., Renbing, X., & Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*, 23(2), 138–144. <https://doi.org/10.1002/ana.410230206>
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2012). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: The Dual Syndrome Hypothesis. *Neuro-Degenerative Diseases*, 11(2), 79–92. <https://doi.org/10.1159/000341998>
- Lauretani, F., Longobucco, Y., Ravazzoni, G., Gallini, E., Salvi, M., & Maggio, M.

- (2021). Imaging the Functional Neuroanatomy of Parkinson's Disease: Clinical Applications and Future Directions. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 2356 <https://doi.org/10.3390/ijerph18052356>
- Lintel, H., Corpuz, T., Paracha, S.-R., & Grossberg, G. T. (2021). Mood Disorders and Anxiety in Parkinson's Disease: Current Concepts. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 34(4), 280–288. <https://doi.org/10.1177/08919887211018267>
- Marek, K., Chowdhury, S., Siderowf, A., Lasch, S., Coffey, C.S., Caspell-Garcia, C., Simuni, T., Jennings, D., Tanner, C.M., Trojanowski, J.Q., Shaw, L.M., Seibyl, J., Schuff, N., Singleton, A., Kieburtz, K., Toga, A.W., Mollenhauer, B., Galasko, D., Chahine, L.M., Initiative, P.P.M. (2018). The Parkinson's progression markers initiative (PPMI) – establishing a PD biomarker cohort. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 5 (12), 1460–1477. <https://doi.org/10.1002/acn3.644>.
- Marek, K., Jennings, D., Lasch, S., Siderowf, A., Tanner, C., Simuni, T., Coffey, C., Kieburtz, K., Flagg, E., Chowdhury, S., Poewe, W., Mollenhauer, B., Klinik, P.-E., Sherer, T., Frasier, M., Meunier, C., Rudolph, A., Casaceli, C., Seibyl, J., Taylor, P. (2011). The Parkinson progression marker initiative (PPMI). *Prog. Neurobiol.* 95 (4), 629–635. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.09.005>.
- Marinus, J., Zhu, K., Marras, C., Aarsland, D., & van Hilten, J. J. (2018). Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 17(6), 559–568. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30127-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30127-3)
- Marsh, L. (2013). Cognitive and behavioral abnormalities in Parkinson's disease. In *Parkinson's Disease: Diagnosis, Motor Symptoms and Non-Motor Features* (pp. 53-78). Future Medicine Ltd.
- Martinez-Martin, P., Leentjens, A. F. G., de Pedro-Cuesta, J., Chaudhuri, K. R., Schrag, A. E., & Weintraub, D. (2016). Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 31(3), 270–279. <https://doi.org/10.1002/mds.26522>
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., B'edirian, 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. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53 (4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): A new instrument for measuring cognitive reserve. *Ageing Clinical and*

- Experimental Research*, 24(3), 218–226. <https://doi.org/10.3275/7800>
- Parsons, M. W., Hammeke, T. A., & Snyder, P. J. (2014). *Clinical neuropsychology: A pocket handbook for assessment* (3rd ed.). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/14339-000>
- Qamhawi, Z., Towey, D., Shah, B., Pagano, G., Seibyl, J., Marek, K., Borghammer, P., Brooks, D. J., & Pavese, N. (2015). Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. *Brain (London, England : 1878)*, 138(Pt 10), 2964–2973. <https://doi.org/10.1093/brain/awv215>
- Rouillard, M., Audiffren, M., Albinet, C., Ali Bahri, M., Garraux, G., & Collette, F. (2017). Contribution of four lifelong factors of cognitive reserve on late cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39(2), 142–162. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1207755>
- Sheikh, J.I., Yesavage, J.A., 1986. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin. Gerontol. J. Aging Ment. Health* 5 (1–2), 165–173. https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09.
- Snowdon, D. A. (2003). Healthy Aging and Dementia: Findings from the Nun Study. *Annals of Internal Medicine*, 139(5), 450–454. https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_Part_2-200309021-00014
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R., Vagg, P.R., Jacobs, G.A., (1983). State-trait anxiety inventory (form Y). *Mind Garden, Redwood City, CA*, 77(10.1037).
- Spielberger, C. D. (1989). Inventario per l'ansia di stato e di tratto. *Organizzazioni Speciali, Firenze*.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Starkstein, S. E., Preziosi, T.J., Bolduc, P.L. and Robinson R.G., “Depression in Parkinson's disease,” *J. Nerv. Ment. Dis.*, 178, 27– 31, (1990), doi.org/10.1097/00005053-199001000-00005
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139(S1), 318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- Thobois, S., Prange, S., Sgambato-Faure, V., Tremblay, L., & Broussolle, E. (2017). Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(10), 76–76. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0788-0>

- Tysnes, O.-B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Weintraub, D., Aarsland, D., Chaudhuri, K. R., Dobkin, R. D., Leentjens, A. F., Rodriguez-Violante, M., & Schrag, A. (2022). The neuropsychiatry of Parkinson's disease: Advances and challenges. *Lancet Neurology*, 21(1), 89–102. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00330-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00330-6)
- Xu, J., Zhang, J., Wang, J., Li, G., Hu, Q., & Zhang, Y. (2016). Abnormal fronto-striatal functional connectivity in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 613, 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.12.041>

RINGRAZIAMENTI

Sono sempre stata contraria a questa sezione della tesi, in quanto mi imbarazza, e non sono neanche tanto in grado di esprimere a parole tutte le emozioni che provo arrivata a questo punto, ma mi sembra giusto farla visto tutto il supporto di cui sono stata circondata in questo faticoso ma anche bellissimo percorso di laurea magistrale, che si sta concludendo con la stesura di questo elaborato.

Ringrazio, innanzitutto, la mia relatrice Elisa Di Rosa che mi ha fatto conoscere la Dott.ssa Jessica Rigon, professionista e persona fantastica, sotto la cui guida ho condotto la raccolta dati. Grazie a lei ho avuto la possibilità di svolgere una vera esperienza di tirocinio in ambito clinico e ho avuto modo di sperimentare per la prima volta un contesto lavorativo, con tutti i suoi lati positivi e negativi. Ringrazio la Prof.ssa Di Rosa, invece, per avermi permesso di condurre una tesi legata alla mia esperienza clinica e per avermi seguita con pazienza, precisione e rigore nella stesura. Ringrazio, inoltre, la Dott.ssa Lucia Ronconi per aver condotto le analisi statistiche della tesi e aver contribuito all'interpretazione dei risultati.

Ringrazio poi la mia famiglia, senza la quale non avrei mai potuto svolgere questa esperienza universitaria, ma anche di vita. Nonostante immagino non sia stata facile da accettare la mia decisione di trasferirmi in un'altra città, così come non lo è stata per me, il supporto e sostegno da parte loro è sempre stato totale e puro capendo che, in quel momento, era ciò che desideravo e di cui avevo bisogno.

Ringrazio ora tutte le persone che hanno vissuto con me questa esperienza in prima persona: in primis Veronica, mia coinquilina, amica e compagna di corso che mi sopporta e supporta già dai tempi della triennale e che ormai rappresenta per me un punto di riferimento. Quante risate, pianti, ansie, gioie e preoccupazioni e tante altre emozioni ed esperienze che abbiamo condiviso e che rimarranno per sempre dentro di me. Senza di lei non sarebbe stato lo stesso.

Ringrazio Aurora, la quale, anche se all'inizio non mi considerava, in quest'ultimo anno ho avuto occasione di conoscere veramente e, nonostante avessimo due cose in comune, ovvero l'università e il cibo, abbiamo scoperto quanto, nella nostra diversità, siamo compatibili insieme. Come mi ha detto una volta lei: "Siamo diverse in molte cose, ma ci

guardiamo con gli stessi occhi”, ed è proprio vero. Grazie al suo supporto, al suo affetto e alla sua premurosità sto vivendo, tra i mille impegni e ansie a cui pensare, un periodo di felicità e serenità.

Ringrazio poi tutte le altre mie amiche e colleghe psicologhe e non, con le quali ho passato momenti bellissimi e che hanno rappresentato la mia quotidianità padovana: Adelaide, Valeria, Megghina, Margherita, Marta, Martina, Benedetta, Sofia e il mio amico e collega statistico Alberto.

E anche Sara, compagna di triennale a Bergamo che ho ritrovato anche qui, anche se, paradossalmente, ci vedevamo di più quando abitavamo in città diverse.

Ognuna di loro mi ha dato qualcosa, non potevo desiderare di conoscere persone migliori per questo mio percorso.

Infine, voglio ringraziare un altro tipo di famiglia, quella non di sangue ma che si sceglie di avere, i *Canta che ti passa*, i miei amici di una vita, chi più chi meno, Alice, Michela, Giulia, Luca, Aurora e Chiaravitali.

In particolare, ringrazio Alice e Michela per avermi dimostrato di esserci sempre, anche se da lontano, per avermi sempre capito e per credere in me incondizionatamente. Tra i costanti incoraggiamenti e complimenti di Alice per letteralmente qualsiasi cosa (“Bravissimaaa”) e le chiamate perse reciproche di Michela per cercare di sentirci (ultimamente siamo migliorate dai), le ho sempre sentite accanto a me.

Ringrazio anche Luca e Giulia, con i quali il distacco è stato più difficile e in alcuni casi spinoso. Questo perché molto spesso non è facile riuscire a mettersi nei panni degli altri quando non si sperimenta una situazione in prima persona, ma nonostante tutto troviamo sempre il modo per chiarirci e continuare a vivere bei momenti, come è sempre stato. E penso sia proprio questo che fanno i migliori amici, sapersi godere i momenti belli ma anche essere in grado di superare quelli brutti.