

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale DPG

**Corso di Laurea Triennale in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche**

Tesi di Laurea

**RIABILITAZIONE COGNITIVA IN PAZIENTI
CON MORBO DI PARKINSON**

Cognitive Rehabilitation in patients affected by Parkinson's Disease

Relatrice
Prof.ssa Franca Stablum

Laureanda: Margherita Marchioro
Matricola: 1221191

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE	5
CAPITOLO 1	7
IL MORBO DI PARKINSON	
1.1 LA MALATTIA	7
1.2 FUNZIONI FRONTALI E RIABILITAZIONE COGNITIVA	10
1.3 PROCESSO DIAGNOSTICO	13
1.4 TRATTAMENTO	14
CAPITOLO 2	17
LA RICERCA	
2.1 OBIETTIVI	17
2.2 METODO	17
2.3 PARTECIPANTI	17
2.4 STRUMENTI	20
2.5 PROCEDURA	21
I RISULTATI	
2.6 ANALISI	23
2.7 RISULTATI	24
2.7.1 PROVE DI ATTENZIONE	24
2.7.2 PROVE DI FUNZIONI ESECUTIVE	27
2.7.3 PROVE DI APPRENDIMENTO DI PAROLE	28
2.7.4 PROVE DI LINGUAGGIO	29
2.8 CONCLUSIONI	30
2.9 LIMITI E PROSPETTIVE FUTURE	32
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	33
APPENDICE	35

INTRODUZIONE

Il Morbo o Malattia di Parkinson (MdP) è una malattia neurodegenerativa che interessa diversi sistemi frontali, tra cui quello motorio. In Europa, secondo la Società Italiana di Neurologia (SIN), il MdP è la seconda forma più diffusa di neurodegenerazione dopo il Morbo di Alzheimer e colpisce circa due milioni di individui l'anno. Come riportato da Ladavas e Berti nel manuale di Neuropsicologia del 2020, caratteristica del MdP è la neuroinfiammazione causata da accumulo intracellulare di corpi di Lewy; questi portano ad un deficit del sistema dopaminergico, soprattutto nella substantia nigra dei gangli della base. A causa di queste alterazioni, si manifestano sintomi motori positivi e negativi, come tremore a riposo, rigidità muscolare e acinesia. In aggiunta, le funzioni frontali del paziente vengono danneggiate, vediamo quindi un aumento dei tempi di reazione dovuto al rallentamento dei tempi di elaborazione delle informazioni. È stato inoltre confermato dagli studi di Balestrino e Schapira (2020) che quasi la metà dei soggetti con MdP sviluppa un lieve decadimento cognitivo durante la malattia; di questi, circa l'80% dopo 20 anni presenta demenza. Ad oggi il MdP è ancora una malattia incurabile, ma è molto importante poter arginare il più a lungo possibile il declino neurocognitivo dei pazienti, servendosi anche di riabilitazione cognitiva. Un trattamento cognitivo effettuato con costanza nel tempo vede protagonista la riabilitazione delle funzioni frontali, quali memoria, attenzione, pianificazione e flessibilità cognitiva.

Proprio questo tema riguardante la riabilitazione cognitiva delle funzioni frontali è il cuore della ricerca trattata. Grazie al percorso svolto presso il centro Fisioguizza di Padova, sotto la supervisione della Dott.ssa A. Marchetto e della Prof.ssa F. Stablum, ho potuto sperimentare in prima persona la relazione e l'importanza del processo di trattamento con pazienti affetti da MdP.

Nella prima parte di questo elaborato verranno approfonditi vari aspetti della malattia, il processo diagnostico e i metodi di trattamento. Proseguendo, ci sarà una descrizione accurata del procedimento e delle analisi compiute sui dati raccolti durante l'esperienza di tirocinio presso il Gruppo Veneto Diagnostica e Riabilitazione di Padova (GVDR) ed infine sarà presente un capitolo conclusivo per discutere i risultati ottenuti e lanciare uno sguardo al futuro di questa procedura.

CAPITOLO 1

IL MORBO DI PARKINSON

1.1 LA MALATTIA

Il Morbo di Parkinson (MdP) (*Parkinson's Disease*), anche chiamato disturbo ipocinetico, è una malattia neurodegenerativa idiopatica che interessa il sistema motorio. Prende la denominazione di Malattia di Parkinson (*Maladie de Parkinson*) grazie al neurologo francese Jean-Martin Charcot, nella seconda metà dell'Ottocento, come omaggio al trattato precedente di James Parkinson sulla "paralisi agitante" (Parkinson, 1817/2002).

Ad oggi, secondo la Società Italiana di Neurologia (SIN), il MdP è la forma più comune di neurodegenerazione dopo il morbo di Alzheimer.

Facendo riferimento a Ládavas e Berti (2020), con neurodegenerazione s'intende la progressiva perdita del normale funzionamento e delle strutture neurali che a lungo termine comporta modifiche cerebrali macroscopiche.

Per quanto riguarda le statistiche (Balestrino & Schapira, 2020), nei paesi dell'Europa il MdP ha un'incidenza di circa 12/100 000 persone l'anno. La prevalenza stimata è di circa 0,3% della popolazione totale, dell'1% tra chi ha più di 60 anni, mentre tra chi ha oltre 80 anni è circa del 3%. Anche se la prevalenza aumenta progressivamente con l'età, la malattia si può manifestare in alcuni casi prima dei 50 anni e dei 40 anni, come Morbo di Parkinson giovanile. La malattia, inoltre, è di poco più frequente nel sesso maschile rispetto a quello femminile, con rapporto di 6:4, 60% tra gli uomini e 40% tra le donne.

Tra i fattori di rischio per sviluppare MdP, sempre secondo la SIN (2017) ci sono: l'età, il sesso maschile, la familiarità, l'esposizione a determinate sostanze chimiche (come pesticidi), una storia di traumi cranici, encefaliti (ad esempio encefalite letargica) e disturbi dell'umore (come la depressione).

Fattori protettivi, invece, possono essere considerati l'attività fisica e quella lavorativa; inoltre, anche il tabacco, l'uso di sigarette e l'assunzione di caffeina che, seppur dannosi per la salute a lungo andare, rientrano tra i fattori protettivi per il MdP. Infine, la riserva cognitiva è considerata a sua volta un fattore protettivo dal rischio di sviluppare la malattia (<http://www.insalutenews.it/in-salute>).

Riprendendo per quanto segue il testo di Làdavas e Berti (2020), possiamo specificare che la particolarità del MdP è la neuroinfiammazione causata da accumulo intracellulare di corpi di Lewy. I corpi di Lewy sono aggregati proteici che si formano a livello sub-cellulare, composti principalmente dalla proteina alfa-sinucleina. Questi accumuli sono localizzati soprattutto nella corteccia cerebrale e nel tronco encefalico, sono insolubili e causano danni irreversibili. La neuroinfiammazione che ne consegue colpisce il sistema dopaminergico, in particolare la substantia nigra dei gangli della base.

I gangli della base sono un elemento importante per la comprensione della malattia poiché normalmente facilitano l'esecuzione del controllo motorio ma sono anche associati a emozioni, motivazione, cognizione, apprendimento, memoria procedurale, ricompensa e rinforzo, sviluppo del comportamento di dipendenza, formazione di abitudini e percezione del tempo. Nel MdP, infatti, tutte queste funzioni sono deficitarie.

Il MdP è contraddistinto anche da sintomi motori positivi o da disinibizione motoria, quali:

1. tremore a riposo, tranne durante i movimenti volontari e il sonno;
2. rigidità muscolare, causata dall'aumento del tono muscolare in muscoli antagonisti;
3. movimenti involontari, cambiamenti continui e improvvisi della postura (akathisia) o rotazioni di occhi e testa da un lato;

e sintomi motori negativi come:

1. acinesia, rallentamento e povertà dei movimenti e, in generale, problemi a cominciare i movimenti volontari;
2. disturbi posturali e di equilibrio;
3. disturbi di locomozione: difficoltà a cominciare il passo e a deambulare (anche per problemi di equilibrio);
4. disturbi del linguaggio: linguaggio monotono, poco espressivo e lento (bradilalia).

Nella Tabella 1 sono riportati al completo i sintomi relativi al MdP.

Diversi studi, ed in particolare il gruppo di Tolosa, Wenning e Poewe (2006), hanno evidenziato come il deficit nelle funzioni olfattive sia un primo segno nella Malattia di Parkinson, presentandosi in circa il 90% dei pazienti. Oltre a quanto detto, la ridotta capacità olfattiva è presente in modo lieve in pazienti con paralisi soprannucleare progressiva e in parkinsonismi da causa vascolare.

Secondo Sanchez-Luengos et al. (2021), caratteristiche comuni nel MdP sono anche deficit cognitivi, soprattutto delle funzioni esecutive, come pianificazione, flessibilità cognitiva, controllo attentivo, memoria di lavoro, pensiero astratto. I pazienti affetti presentano un aumento dei tempi di reazione come conseguenza al rallentamento nell'elaborazione delle informazioni. Circa il 40% dei pazienti con MdP sviluppa, durante la malattia, un lieve decadimento cognitivo (*Mild Cognitive Impairment* - MCI), deterioramento cognitivo modesto che differisce dal normale invecchiamento ma che non porta deficit importanti nelle attività quotidiane.

Il rischio di peggioramento, descritto dal gruppo di Sanchez-Luengos et al. nel 2021, dal punto di vista cognitivo è però molto alto, infatti, progressivamente allo sviluppo del MdP, circa l'83% dei pazienti con MCI dopo 20 anni presenta demenza (*PD Dementia* - PDD). Quest'ultima è definita da Làdavas e Berti (2020), come una sindrome solitamente cronica, progressiva e incurabile, che vede protagonista il deterioramento irreversibile delle funzioni cognitive, oltre il normale invecchiamento fisiologico, accompagnata da compromissione e minor capacità di autonomia nelle attività quotidiane.

SINTOMI NEL MORBO DI PARKINSON (PD)

<u>SINTOMI MOTORI</u>	<u>SINTOMI NON MOTORI</u>
Tremore a riposo	Iposmia
Rigidità	Depressione, ansia, apatia, allucinazioni,
Bradichinesia, acinesia, ipocinesia	psicosi
Instabilità posturale	Demenza, lieve decadimento cognitivo
Anormalità posturali (sindrome di Pisa)	Sintomi sensoriali
Difficoltà nella deambulazione (freezing, esitazione davanti ad un ostacolo, difficoltà ad iniziare il passo)	Sintomi genitourinari (frequenza, urgenza, riduzione della libido, disfunzioni sessuali)
Alterazioni nel battito di ciglia e movimenti oculari	Sintomi gastrointestinali (costipazione, svuotamento dello stomaco ridotto o ritardato)
Ipomimia (facciale)	Disfagia, disartria, ipofonia
Micrografia	Disturbi del sonno e del ciclo sonno/veglia
	Sintomi cardiovascolari (variazioni della pressione sanguigna, disritmie)

Tabella 1: Riassunto sintomatologia presente nel Mdp, adattato da Balestrino & Schapira (2020).

1.2 FUNZIONI FRONTALI E RIABILITAZIONE COGNITIVA

Come enunciato in precedenza, ed anche dallo studio di Parker, Lamichhane, Caetano e Narayanan (2013), è possibile affermare che il Mdp influenzi profondamente le funzioni delle cortece frontali, che sono *target* delle proiezioni corticali di dopamina dal mesencefalo tegmentale e ventrale mediale, degenerate in pazienti con questa malattia.

Il lobo frontale dell'encefalo è associato soprattutto a (Miller et al., 2002):

- A. elaborazione delle informazioni nella memoria a breve e lungo termine;
- B. comportamento;

- C. gestione delle emozioni;
- D. movimenti corporei;
- E. pianificazione;
- F. propriocezione;
- G. produzione di linguaggio;
- H. memoria di lavoro.

Possiamo suddividere queste funzioni della regione frontale tra diverse aree, determinate da: corteccia prefrontale (comprendente quella orbitofrontale), motoria primaria, premotoria, area motoria supplementare e area di Broca.

Quando si parla di funzioni esecutive, o controllo cognitivo, si va quindi a specificare quei processi cognitivi superiori associati in particolare alla corteccia prefrontale, quali:

- a. flessibilità cognitiva,
- b. controllo attentivo,
- c. memoria di lavoro,
- d. mantenimento di obiettivi,
- e. capacità di pianificazione e ragionamento,
- f. problem solving.

Inoltre, la modulazione neurochimica cerebrale e l'integrazione con altre aree cerebrali come il cervelletto e i gangli della base sono state evidenziate dalla dopamina. La dopamina, che parte dalla substantia nigra dei gangli della base nell'area ventrale-tegmentale, passa dal nucleus accumbens, arriva in fine alla corteccia prefrontale e alla sua parte più ventrale costituita dalla corteccia orbitofrontale, realizzando il circuito dopaminergico della ricompensa.

D'altra parte, l'acetilcolina è correlata alla memoria e all'attenzione (Làdavas & Berti 2020), anche per compiti che coinvolgono la percezione del tempo, essendo presente nella corteccia frontale e nei circuiti parietali.

Lesioni in questi circuiti e alterazioni neuro-modulatorie presenti nel MdP sono dunque responsabili per la gran parte di deficit cognitivi, soprattutto esecutivi.

Ecco perché la riabilitazione cognitiva è una parte molto importante nel trattamento e potenziamento per i pazienti con MdP.

La riabilitazione cognitiva è definita nel manuale di Bisiacchi e Tressoldi (2010) come “un processo indirizzato a soggetti con deterioramento o danno cognitivo a scopo di

recuperare, migliorare o mantenere il proprio funzionamento, richiede però un approccio multidisciplinare e integrativo per le sue basi teoriche.”

Secondo questo punto di vista, è un tipo di terapia non farmacologica interattiva che coinvolge non solo il paziente ma anche la famiglia, gli assistenti e lo staff specializzato. Ci sono, infatti, molti aspetti da tenere in considerazione, come ad esempio lo stile di vita del paziente e della famiglia, la natura, la gravità e l'estensione del danno neurologico ed anche i problemi emotivi, cognitivi e comportamentali (Bisiacchi & Tressoldi, 2010).

Questo tipo di approccio rappresenta anche un fattore protettivo per la neurodegenerazione e il declino cognitivo verso la demenza.

Grazie al tirocinio curriculare svolto presso il centro medico Fisioguizza, del Gruppo Veneto Diagnostica e Riabilitazione (GVDR), ho potuto sperimentare in prima persona l'impiego del training cognitivo in pazienti con MdP.

Il training cognitivo proposto presso la struttura del GVDR prevede lo svolgimento regolare di esercizi, prevalentemente a computer, focalizzati sulle funzioni cognitive deficitarie. L'aderenza e la continuità sono elementi fondamentali per la buona riuscita del trattamento. In questo caso, i cicli di training sono composti da 10 sedute consecutive, svolte in poco più di un mese, che possono essere ripetute per 6 mesi o più, anche intervallate da periodi di pausa.

In aggiunta, lo studio condotto dal gruppo di ricerca di Gomez-Gastiasoro et al. (2019) conferma l'efficacia di un trattamento cognitivo a breve e lungo termine utilizzando un programma specifico per il MdP. In questo esempio di riabilitazione neurocognitiva, lo strumento impiegato è REHACOP (*The REHACOP Program*. REHACOP <http://rehacop.deusto.es>), un programma specifico e standardizzato, ideato da esperti clinici per la popolazione spagnola affetta da schizofrenia, sclerosi multipla o MdP. REHACOP è composto da 300 prove carta e matita divise in 8 moduli di difficoltà crescente, ognuno per ogni area cognitiva, attenzione, apprendimento e memoria, funzioni esecutive e linguaggio. Questo studio, per i pazienti con MdP, è durato 13 settimane continuative e ha riportato risultati positivi, anche a distanza di 18 mesi, soprattutto per le funzioni esecutive.

Tenendo in considerazione i deficit delle funzioni frontali, scopo delle analisi che verranno trattate in seguito è quello di confrontare nel tempo la prestazione cognitiva di

pazienti con MdP che svolgono riabilitazione cognitiva con una certa continuità per verificarne l'efficacia.

1.3 PROCESSO DIAGNOSTICO

Per quanto riguarda la diagnosi della malattia si fa riferimento ai criteri stabiliti dalla Società per i Disordini del Movimento (*Movement Disorder Society - MDS*), secondo cui ci sono due stadi.

Innanzitutto, come descritto da Fereshtehnejad, Zeighami, Dagher e Postuma (2017), si diagnosticano i parkinsonismi, caratteristica centrale della malattia, valutando la presenza di bradicinesia assieme ad almeno rigidità e/o tremore a riposo. Successivamente, si determina come causa dei precedenti sintomi il MdP, con due livelli di certezza diagnostica. Per i criteri enunciati dal gruppo di Tolosa et al. (2006), il MdP clinicamente riconosciuto richiede presenza di tremore a riposo, responsività a somministrazione di Levodopa, o l-DOPA, precursore della dopamina, discinesia dovuta a somministrazione di l-DOPA, presenza di perdita di olfatto e, infine, assenza di altri sintomi non esclusivi per il MdP (come per esempio oftalmoplegia, difficoltà nei movimenti volontari degli occhi e sindrome del lobo frontale caratteristici della paralisi sopranucleare progressiva). Secondo Tolosa et al. (2006), inoltre, la diagnosi per un caso di MdP probabile richiede assenza di criteri di esclusione assoluta (ovvero sintomi esclusivi e caratteristici solo del MdP) e presenza di altri sintomi che non sono comuni ad altri tipi di neurodegenerazione, come per la paralisi sopranucleare progressiva o le demenze da corpi di Lewy.

Il testing genetico non è parte del processo diagnostico ma, poiché l'aspetto genetico è responsabile in piccola parte, si utilizza solo quando il paziente ha precedenti casi in famiglia, una forma precoce o specifiche caratteristiche cliniche nel presentare i sintomi (come mutazioni di geni correlati all'alfa sinucleina o responsività precoce a trattamento con l-DOPA).

Sono diversi gli strumenti impiegati per verificare la capacità di identificare gli odori in pazienti con MdP, utilizzare testing per la funzionalità dell'olfatto potrebbe rivelarsi un prezioso strumento per la diagnosi nel caso di MdP.

Un grande problema legato alla diagnosi, invece, è il fatto di rilevare la presenza della malattia quando i sintomi diventano visibili e il paziente cerca aiuto, ma in quel momento

già il 70-80% circa dei neuroni dopaminergici sono spesso morti. La durata della fase presintomatica (o tempo d'incubazione) è variabile e può dipendere dalla causa scatenante la malattia (genetica, età, precedenti danni cerebrali o storia di traumi cranici). La diagnosi differenziale è impegnativa poiché i principali sintomi del MdP sono presenti in altri disturbi neurodegenerativi o sotto forma di parkinsonismi secondari dovuti a droghe, tossine o traumi cranici.

1.4 TRATTAMENTO

Questa malattia è sempre più diffusa e ad oggi non è ancora curabile, incide negativamente sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro caregiver, a causa dei disagi dovuti sia ai deficit motori che delle funzioni frontali. È molto importante, perciò, avere sempre più consapevolezza delle conseguenze che comporta per poter rallentare, sebbene ancora non del tutto, il declino cognitivo e migliorare per quanto possibile il decorso ai pazienti, mettendo a punto terapie mirate ed efficaci.

L'approccio terapeutico riportato da Armstrong e Okun (2020) è vario e dipende dall'età del paziente, dallo stadio della malattia, dai sintomi problematici e dal bilancio rischi/benefici del trattamento.

Sono sette le più diffuse cure farmacologiche sviluppate per la malattia. Le principali includono l-DOPA, agonisti della dopamina, inibitori delle monoamino ossidasi di tipo B (MAO-B), anticolinergici e sono utilizzate a partire dalla fase iniziale di trattamento. I MAO-B, nello specifico, agiscono a livello del metabolismo dopaminergico per stabilizzare fluttuazioni motorie dovuto alla prolungata assunzione di l-DOPA.

Contestualmente però questo approccio può portare a problemi comportamentali come psicosi, allucinazioni, problemi di controllo degli impulsi.

Come terapia medica, troviamo tra le più utilizzate per questa malattia la stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation* - DBS). Come descrivono Williams e Okun nel 2013, la DBS si basa sul fatto che stimolazioni elettriche ad alta frequenza (100-200 Hz), emesse tramite un elettrodo inserito chirurgicamente nel tessuto cerebrale, possano colpire determinate aree cerebrali senza effettivamente danneggiarne i tessuti. La tecnica per il MdP prevede che l'elettrodo sia impiantato nel nucleo subtalamico, nel globus

pallidus o nel nucleo intermedio ventrale, vedi Figura 1, per contro-agire e bloccare gli impulsi dei segnali che darebbero vita a sintomi motori problematici.

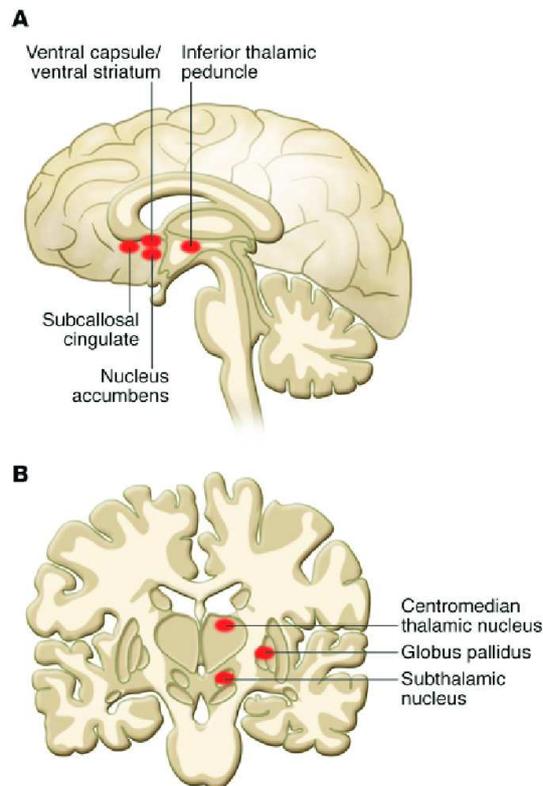


Figura 1: Schema generale dei *target* nella DBS. (A) Visione sagittale del cervello che include la capsula ventrale, il nucleo striato ventrale, il cingolato subcallosale e il peduncolo talamico inferiore. (B) Visione coronale del cervello che riporta il globus pallidus, il nucleo talamico centromediano e quello subtalamico (Williams & Okun, 2013).

È stimato che circa il 5% dei pazienti riportò miglioramenti con questa tecnica, dal momento che la DBS aiuta a ridurre il tremore, la bradicinesia, la rigidità muscolare e a diminuire l'apporto di farmaci. Oltre a questo, la DBS è un valido approccio perché reversibile, non comporta distruzione di tessuto cerebrale e può essere controllata e modificata. Questa è dunque una terapia sperimentalmente approvata per trattare oscillazioni motorie e discinesia in pazienti con morbo di Parkinson.

Generalmente, i candidati ideali per il trattamento con DBS soffrono di MDP idiopatico con una eccellente risposta per l-DOPA e complicanze motorie dovute alla cura prolungata. Inoltre, la DBS è raccomandata per pazienti con precoce principio di malattia.

I criteri di esclusione sono invece demenza, acute forme di psicosi e depressione maggiore.

Tolosa et al. (2006), hanno concluso poi come i pazienti trattati con questa tecnica possano ridurre il dosaggio giornaliero di farmaci di circa il 60%. In questo modo la discinesia diminuisce del 60-70% e le fluttuazioni ipocinetiche calano del circa 70% durante la giornata. Grazie a questi vantaggi, diversi trial di controllo hanno verificato che la DBS migliora la qualità di vita dei pazienti con MdP con questi sintomi prevalenti. Questa tecnica invasiva richiede però un alto livello di esperienza interdisciplinare durante il suo processo. Il tasso di mortalità è inferiore allo 0.5% e generalmente il bilancio rischi/benefici è favorevole, soprattutto per merito del grande implemento nella qualità della vita dei pazienti.

Nonostante i numerosi vantaggi, la DBS può esacerbare lo sbilanciamento nel sistema dopaminergico e portare conseguenze rilevanti come apatia, depressione, deficit nel controllo degli impulsi o anche mania, dovute alla stimolazione sui circuiti dei gangli basali limbici.

Tra i trattamenti non farmacologici, invece, risulta utile la promozione della cura personale del paziente attraverso l'educazione riguardo a come reagire e affrontare il disturbo. Altre strategie comprendono esercizio fisico, gruppi di sostegno, logopedia, nutrizione equilibrata per affrontare meglio l'impatto psicofisiologico della malattia e riabilitazione cognitiva. Sarà quindi sempre più necessario mettere a punto interventi di neuroriabilitazione mirati e personalizzati in base alla difficoltà del soggetto, per migliorare la qualità di vita del paziente e il decorso della malattia.

CAPITOLO 2

LA RICERCA

2.1 OBIETTIVI

In questa ricerca, sviluppata grazie all'esperienza di tirocinio presso il centro Fisioguizza, l'obiettivo principale è quello di verificare l'efficacia della terapia riabilitativa neurocognitiva nei pazienti che soffrono di MdP. Abbiamo scelto di considerare i risultati sia a breve che a lungo termine eseguendo 2 follow-up fino a 24 mesi di distanza dalla valutazione iniziale, con lo scopo di ottenere informazioni il più complete possibile sul progredire della malattia e l'effetto che presenta a livello di funzionamento cognitivo nei pazienti.

L'ipotesi iniziale afferma che per il primo gruppo, con prestazione nella norma, al termine del trattamento di riabilitazione cognitiva, le funzioni cognitive del paziente siano mantenute o migliorate; per il secondo, con lieve decadimento, che queste siano mantenute globalmente, con qualche eventuale peggioramento; mentre per il terzo, con demenza, che esse siano peggiorate in modo graduale.

2.2 METODO

Il campione di pazienti su cui condurre l'analisi retrospettiva è stato scelto dalla Dott.ssa A. Marchetto e dal Dott. M. Signorini tra i pazienti del centro medico Fisioguizza di Padova e del GVDR con sede a Cadoneghe.

I criteri di inclusione sono stati: continuità del trattamento cognitivo per almeno 24 mesi consecutivi, diagnosi di MdP senza comorbilità, presenza di valutazione neuropsicologica specifica per MdP in ognuna delle tre fasi del *training* cognitivo.

2.3 PARTECIPANTI

In totale abbiamo considerato 44 pazienti con MdP diagnosticato, i quali sono stati suddivisi in base al livello cognitivo determinato dalla valutazione neuropsicologica in ingresso. Il livello cognitivo si riferisce al grado di deterioramento delle funzioni

cognitive e comprende tre gruppi: pazienti nella norma con assenza di declino cognitivo, pazienti con lieve decadimento cognitivo (*mild cognitive impairment* - MCI), ed infine pazienti con demenza (*Parkinson's Disease Dementia* - PDD).

Ai fini di categorizzare correttamente i pazienti, abbiamo utilizzato i seguenti criteri per diagnosi di MCI in pazienti con MdP (Litvan et al., 2012):

- I deficit cognitivi presenti non interferiscono con il normale funzionamento del soggetto nella vita quotidiana.
- Il deterioramento deve risultare in due test per lo stesso o per differenti domini cognitivi. Questo è osservabile grazie ai test neuropsicologici valutativi quando: il punteggio ottenuto è tra 1 o 2 deviazioni standard (punteggi equivalenti) sotto i limiti di norma in base all'età, scolarità e genere, oppure è presente un significativo calo di prestazione in test ripetuti nel tempo di almeno 1 deviazione standard.

Per differenziare, invece, il gruppo con demenza e MdP:

- I deficit cognitivi presenti interferiscono con il normale funzionamento del soggetto nella vita quotidiana.
- Il declino deve risultare in più di due test per lo stesso o per differenti domini cognitivi. Questo è osservabile quando: il punteggio ottenuto è tra 1,5 o 2 deviazioni standard (punteggi equivalenti) sotto i limiti di norma in base all'età, scolarità e genere.

In questo modo abbiamo ottenuto rispettivamente tre gruppi:

1. gruppo con prestazione nella norma: n.20 pazienti;
2. gruppo con lieve decadimento: n.14 pazienti;
3. gruppo con demenza: n.10 pazienti.

Come si osserva nella Tabella 2, nel primo gruppo, pazienti con prestazione nella norma, l'età media è di 72 anni, con una minima di 59 e massima di 86. Gli anni di scolarità medi dei pazienti sono 13, con un minimo di 5 (livello quinta elementare) e massimo di 18 (laurea universitaria magistrale), mentre quelli medi della malattia (dalla prima diagnosi) sono circa 9, minimo 3 e massimo 18. I pazienti nel gruppo sono 17 maschi e 3 femmine. Nel gruppo con lieve decadimento si è registrata un'età media sempre di 72 anni, con una minima di 66 e massima di 83. La media degli anni di scolarità è pari a 10, con un minimo

di 5 e massimo di 18. Gli anni medi della malattia sono circa 7, minimo 2 e massimo 13. Dei pazienti, 8 sono maschi e 6 femmine.

Il terzo e ultimo gruppo, con demenza, si vede ancora un'età media di 72 anni, con una minima di 65 e massima di 83. Per questi pazienti la media di anni di scolarità è invece di circa 8, con un minimo di 5 e massimo di 13 (diploma di scuola superiore). In media si sono registrati 7 anni di malattia, con minimo di 3 e massimo di 14. Sono presenti 6 maschi e 4 femmine tra i pazienti.

GRUPPO	1. NELLA NORMA	2.LIEVE DECADIMENTO	3.DEMENZA
GENERE	17 M 3 F	8 M 6 F	6 M 4 F
ETA' MEDIA IN ANNI	72 (7,86) <i>range: 59-86</i>	72 (4,37) <i>range: 66-83</i>	72 (5,11) <i>range: 65-83</i>
ANNI SCOLARITA' MEDI	13 (4,10) <i>range: 5-18</i>	10 (4,97) <i>range: 5-18</i>	8 (3,77) <i>range: 5-13</i>
ANNI MALATTIA MEDI (DALLA PRIMA DIAGNOSI)	9 (3,77) <i>range: 3-18</i>	7 (3,59) <i>range: 2-13</i>	7 (3,71) <i>range: 3-14</i>

Tabella 2: Descrittive anagrafiche del campione analizzato. Genere: M=maschi, F=femmine; i valori all'interno delle parentesi corrispondono alla deviazione standard. Il *range* indica il valore minimo e il valore massimo.

2.4 STRUMENTI

Per poter diagnosticare clinicamente il MdP e suddividere in gruppi per livello cognitivo i pazienti, è stato somministrato il protocollo testistico cartaceo della Batteria per l'Esame Neuropsicologico della malattia di Parkinson (BEN-Par; Signorini & Marchetto, 2016).

La BEN-Par è il primo strumento valutativo italiano per il MdP che ne indaga in modo specifico i disturbi cognitivi. Questa batteria diagnostica è stata costruita con lo scopo di fornire sia una discriminazione dei deficit cognitivi nelle diverse fasi della MdP (presintomatica, sintomatica precoce e tardiva) sia una discriminazione fine per quanto riguarda i cambiamenti cognitivi modesti, dovuti a parkinsonismi o a principio di demenza. È anche definita come “batteria di prove di performance neurologica” (Signorini & Marchetto, 2016) ed è una scala valutativa neuropsicologica sviluppata per pazienti con MdP di età massima di 86 anni. L'intera batteria viene svolta individualmente in circa 45-60 minuti ed è volta all'individuare un quadro neuropsicologico completo del paziente tanto sintomatologico quanto eziologico.

La taratura è stata effettuata su un campione di 239 soggetti cognitivamente integri (132 maschi e 161 femmine) dai 34 agli 86 anni, per poi essere aggiustata tramite un ampio campione clinico da popolazione di pazienti con MdP. Lo scoring avviene in circa 15 minuti e presenta punteggi equivalenti standardizzati sul campione di riferimento che vanno da 0 (2 DS sotto la norma) a 4 (1 DS sopra la norma), inoltre, è stato aggiunto anche il riferimento di 1,5 DS sotto la norma per favorire la differenziazione di casi che presentano decadimento cognitivo più avanzato.

La BEN-Par è costituita da 32 *subtest* brevi, 4 sono di apprendimento verbale e visuo-spaziale per indagare deficit mnestici spesso frequenti nei pazienti e indice di demenza, 5 prove motorie per verificare l'organizzazione motoria, 4 attentive per la resistenza all'interferenza, 5 *subtest* per la memoria di lavoro e funzioni esecutive, il test dell'orologio e 6 prove visuo-costruttive, 4 *subtest* per il linguaggio (comprensione, denominazione, fluenze per categoria semantica e astrazione) ed infine 3 prove per gli orientamenti spazio-temporali e personali.

Nella nostra ricerca abbiamo considerato 9 *subtest*, così suddivisi:

- › 4 prove di attenzione: conteggio di lettere, maggiore o minore, conteggio a ritroso, mesi all'indietro;

- › 2 prove di funzioni esecutive: ordine delle lettere, fluenze verbali fonemiche;
- › 2 prove di apprendimento verbale: memoria immediata, memoria differita;
- › 1 prova di linguaggio: fluenze verbali semantiche.

Abbiamo compreso queste 9 prove ed escluso le rimanenti della batteria BEN-Par poiché erano le più pertinenti rispetto al tipo di training cognitivo eseguito nella struttura del GVDR.

I punteggi registrati dal protocollo di scoring BEN-Par (Signorini & Marchetto, 2016) relativi ai risultati di ogni paziente sono stati inseriti all'interno di una tabella Excel.

In seguito alla valutazione, i pazienti hanno svolto la terapia di riabilitazione cognitiva attraverso 4 computer fissi con sistema operativo Windows 8-10 su cui sono stati installati due programmi specifici.

Il primo pacchetto di esercizi neurocognitivi *Cogpack*, installato su 3 computer, comprende 64 esercizi con più di 500 impostazioni differenti in base alla funzione. Gli esercizi richiedono l'uso di una tastiera, casse audio, schermo colorato e mouse. Le categorie di funzioni che vanno a riabilitare sono: visuo-motorie, comprensione, tempi di reazione, vigilanza, linguaggio, memoria, logica, problem solving, numeri, orientamento (*Cogpack*, 2021). Lo scoring di ogni prestazione è automatico e può essere registrato individualmente per ogni paziente.

Il secondo è il programma *SmartBrain-Training*, presente in 3 computer, che presenta un'interfaccia con 20 gruppi di esercizi tra cui scegliere. Per ogni gruppo sono presenti 6 esercizi e in ogni esercizio ci sono 10 livelli di difficoltà crescente. Le funzioni che mira a riabilitare *SmartBrain* sono: movimento e coordinazione oculo-motoria, attenzione, linguaggio, memoria, calcolo, orientamento e logica. Questo programma è consigliato solitamente a pazienti che appartengono al gruppo nella norma o con lieve decadimento, dal momento che l'impegno cognitivo richiesto dalle prove è maggiore rispetto a *Cogpack*.

2.5 PROCEDURA

Inizialmente ai pazienti sono stati somministrati dalla Dottoressa A. Marchetto e dal Dottor M. Signorini, responsabili clinici nelle rispettive due strutture del GVDR, i test

valutativi seguendo la batteria neuropsicologica BEN-Par (Signorini & Marchetto, 2016). Successivamente tutti i pazienti hanno svolto training cognitivo per circa 6-12 mesi consecutivi per poi essere sottoposti nuovamente a valutazione neuropsicologica. Infine, per altri 6-12 mesi questi hanno effettuato cicli di terapia per le funzioni cognitive, ottenendo un'ultima valutazione, 24 mesi dopo quella iniziale.

I dati ottenuti fanno riferimento ai tre momenti in cui è stata eseguita la valutazione:

1. Tempo 1: prima valutazione;
2. Tempo 2: seconda valutazione, fino a 12 mesi dalla valutazione iniziale;
3. Tempo 3: terza valutazione, fino a 24 mesi dalla valutazione iniziale.

A partire dalla prima valutazione, per ogni paziente abbiamo riportato a computer i punteggi grezzi ed evidenziato le aree deficitarie. Sono stati esclusi i pazienti senza una valutazione completa nella batteria di test, quelli che erano stati sottoposti a test differenti dal BEN-Par, che avevano una diagnosi di paralisi sopranucleare progressiva o altre malattie neurodegenerative. Successivamente, facendo riferimento ai criteri di diagnosi riportati in precedenza, abbiamo suddiviso i pazienti nei tre diversi gruppi per livello cognitivo.

In seguito, assieme al gruppo dei clinici presenti, abbiamo delineato un percorso mirato a riabilitare le funzioni risultate più carenti e a mantenere contemporaneamente quelle già ben consolidate. Gli esercizi di *training* sono stati scelti dal clinico di volta in volta e tarati continuamente in base alla prestazione del paziente, così da evitare la ripetizione eccessiva di prove di ragionamento, logica o di strategia poiché il rischio è di incorrere in abitudine. Di contro, gli esercizi attentivi, mnemonici e di calcolo possono essere ripetuti anche come routine quando il paziente non è in grado di svolgere prove con funzioni superiori o quando si vuole puntare al miglioramento. In ogni sessione di *training*, il clinico presente è responsabile dell'esercizio da far svolgere. Prima di ogni *training*, il responsabile sceglie l'esercizio e spiega in modo accurato la consegna al paziente, risponde ad eventuali chiarimenti e non è tenuto in nessun modo ad aiutare il paziente durante il tempo di svolgimento. Inoltre, i pazienti possono utilizzare il computer a disposizione e i suoi accessori solo durante il tempo di svolgimento del compito, in tutti gli altri momenti (scelta dell'esercizio e chiusura) il clinico ne è responsabile.

Dopo circa 6-12 mesi di trattamento, abbiamo inserito in ogni gruppo i punteggi relativi alla seconda valutazione e conseguentemente il training è stato ricalibrato alla luce di nuovi deficit o miglioramenti. La stessa procedura è stata ripetuta dopo un altro ciclo di 6-12 mesi, per la terza e ultima valutazione. Infine, per tutti i tre gruppi creati in base al livello cognitivo abbiamo ottenuto tre valutazioni per paziente. Abbiamo applicato le regole di conversione da punteggi grezzi in punteggi equivalenti, o standardizzati, a seconda dell'età del paziente, della prestazione e del numero di deviazioni standard ottenute, come illustrato nella Tabella A1 dell'appendice.

I RISULTATI

2.6 ANALISI

Il disegno sperimentale che abbiamo utilizzato per le analisi dei dati è di tipo misto: tra i soggetti per quanto riguarda il livello cognitivo, ovvero gruppo con prestazione nella norma, gruppo con lieve decadimento e gruppo con demenza, ed entro i soggetti (prima, seconda e terza valutazione).

La variabile dipendente si riferisce ai punteggi equivalenti di ogni subtest considerato della batteria BEN-Par.

In primo luogo, ho eseguito le analisi descrittive sui punteggi equivalenti del campione. Le variabili considerate sono: la media di ogni prova in ogni gruppo di livello cognitivo per ogni tempo di valutazione, la rispettiva deviazione standard, il minimo e il massimo punteggio.

Ci aspettiamo di osservare alla prima valutazione nei punteggi medi ottenuti dai gruppi, nei diversi *subtest*, un *pattern* preciso: il gruppo con prestazione nella norma otterrà risultati migliori degli altri due, poiché i pazienti in esso non presentano decadimento cognitivo, inoltre, si ipotizza che il gruppo con lieve decadimento avrà prestazioni migliori rispetto al gruppo con demenza, che risulterà il più compromesso.

In secondo luogo, troviamo le statistiche inferenziali. Sui dati abbiamo eseguito l'analisi della varianza (ANOVA), con modello univariato a due vie. Il software utilizzato per le analisi statistiche è Jamovi (*The jamovi project*, 2021). In particolare, l'ANOVA a due vie prevede da una parte l'effetto semplice per livello cognitivo, dall'altra quello per

tempo di valutazione ed infine l'interazione tra livello cognitivo e tempo di valutazione per determinare la direzione della variazione delle medie.

Il valore p , in questo caso, l'abbiamo considerato $<0,05$ per poter rifiutare l'ipotesi nulla di uguaglianza tra tutte le medie. Abbiamo stabilito la normalità del campione tramite il *test* di Shapiro-Wilk ed infine ho completato anche un controllo sulle analisi, risultate significative dall'ANOVA, grazie ad un *test* di confronto Post-Hoc. Per questo ho utilizzato la Correzione di Bonferroni per ogni prova somministrata e considerato i valori: p -Bonferroni pari a $<0,017$ per l'effetto semplice del livello cognitivo e l'effetto semplice del tempo, perché derivante dal valore p -ANOVA di $0,05$ diviso per i tre confronti eseguiti; p -Bonferroni pari a $<.001$ per l'interazione tra il livello cognitivo e il tempo, che comprende 36 confronti.

2.7 RISULTATI

2.7.1 PROVE DI ATTENZIONE

Le prove volte a misurare l'attenzione comprendono 4 *subtest* della BEN-Par. Per ogni prova esaminata è risultato significativo l'effetto semplice del livello cognitivo (le medie dei risultati di ogni prova sono riportate nella Tabella 3).

Per il *subtest conteggio lettere* ($F(2,123) = 17,15$ e $p = <.001$) le medie marginali sono: 2,98 (0,18) per il gruppo con prestazione nella norma, 2,45 (0,22) per quello con lieve decadimento e 1,13 (0,26) per il gruppo con demenza. Il test Post-Hoc riporta differenze significative ($p = <.001$) per il gruppo con prestazione nella norma e con lieve decadimento rispettivamente con quello che presenta demenza, evidenziando una prestazione peggiore in quest'ultimo.

Per il *subtest maggiore o minore* ($F(2,123) = 22,13$ e $p = <.001$) le medie marginali sono: 3,22 (0,15) per il gruppo con prestazione nella norma, 3,07 (0,18) per quello con lieve decadimento e 1,57 (0,21) per il gruppo con demenza. Il test Post-Hoc riporta differenze significative ($p = <.001$) tra il gruppo con prestazione nella norma e quello con demenza, che presenta peggiore prestazione, ed anche tra il gruppo con lieve decadimento e con demenza, ancora con prestazione peggiore.

Nella prova *conteggio a ritroso*, troviamo significativi questi valori: l'effetto semplice per il livello cognitivo ($F(2,123) = 20,90$ e $p = <.001$), quello semplice per il tempo

($F(2,123) = 4,50$ e $p = 0,013$) ed anche l'interazione tra il livello cognitivo e il tempo, ($F(2,123) = 2,92$ e $p = 0,024$), come rappresentato nella Figura 2. Le medie marginali dell'effetto livello cognitivo sono: 3,75 (0,13) per il gruppo con prestazione nella norma, 3,36 (0,16) per quello con lieve decadimento e 2,30 (0,18) per il gruppo con demenza. Del tempo sono: 3,39 (0,16) per il gruppo con prestazione nella norma, 3,26 (0,16) per quello con lieve decadimento e 2,76 (0,16) per il gruppo con demenza. Nel test Post-Hoc viene evidenziato come: il gruppo con prestazione nella norma, alla prima, alla seconda e alla terza valutazione, abbia risultati significativamente diversi ($p = <.001$) rispetto al gruppo con demenza, alla terza valutazione, e il gruppo con lieve decadimento, alla prima e alla seconda valutazione, abbia prestazione significativamente diversa ($p = <.001$) in confronto al gruppo con demenza, alla terza valutazione. In tutti i casi, è il gruppo con demenza che mostra la prestazione peggiore. Per il *subtest mesi all'indietro* ($F(2,123) = 34,26$ e $p = <.001$), infine, le medie marginali sono 3,62 (0,16) per il gruppo con prestazione nella norma, 3,48 (0,22) per quello con lieve decadimento e 1,43 (0,23) per il gruppo con demenza. Il test Post-Hoc riporta differenze significative ($p = <.001$) tra il gruppo con prestazione nella norma e il gruppo con demenza, e ancora per quello con lieve decadimento con il gruppo che presenta demenza, evidenziando una prestazione peggiore in quest'ultimo.

LIVELLO COGNITIVO	NELLA NORMA		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
CONTEGGIO LETTERE	2,85 (1,09)	3,2 (0,89)	2,9 (1,41)
MAGGIORE O MINORE	3,15 (1,14)	3,35 (0,59)	3,15 (0,88)
CONTEGGIO A RITROSO	3,65 (0,93)	3,8 (0,41)	3,8 (0,41)
MESI INDIETRO	3,55 (1,00)	3,65 (0,93)	3,65 (0,93)

LIVELLO COGNITIVO	LIEVE DECADIMENTO		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
CONTEGGIO LETTERE	2,57 (1,50)	2,21 (1,76)	2,57 (1,50)
MAGGIORE O MINORE	3,00 (1,18)	3,07 (1,21)	3,14 (1,10)
CONTEGGIO A RITROSO	3,43 (0,85)	3,57 (0,51)	3,07 (1,38)
MESI INDIETRO	3,21 (1,42)	3,71 (0,47)	3,5 (1,09)

LIVELLO COGNITIVO	DEMENZA		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
CONTEGGIO LETTERE	1,1 (1,45)	1,2 (1,62)	1,1 (1,79)
MAGGIORE O MINORE	1,3 (1,34)	1,8 (1,55)	1,6 (1,78)
CONTEGGIO A RITROSO	3,1 (1,2)	2,4 (1,51)	1,4 (1,84)
MESI INDIETRO	1,9 (1,85)	1,2 (1,75)	1,2 (1,93)

Tabella 3: Medie e relative deviazioni standard dei risultati ottenuti dai pazienti dei tre gruppi alle tre somministrazioni dei *subtest* per l'attenzione: *conteggio lettere, maggiore o minore, conteggio a ritroso, mesi all'indietro* (BEN-Par).

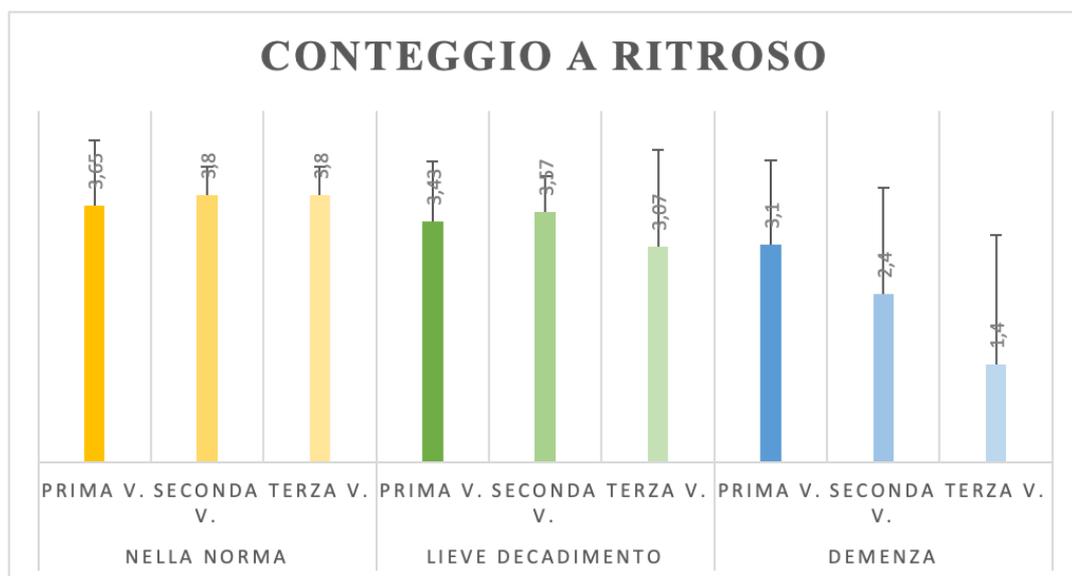


Figura 2: Prova valutativa per l'attenzione *conteggio a ritroso* che ha evidenziato significatività nell'ANOVA sia per i due effetti semplici, livello cognitivo e tempo, che per l'interazione tra questi.

2.7.2 PROVE DI FUNZIONI ESECUTIVE

I 2 *subtest* della BEN-Par considerati per le funzioni esecutive sono: *ordine lettere* e *fluenze verbali fonemiche*, entrambi risultano significativi solo per l'effetto semplice del livello cognitivo. Per quanto riguarda il *subtest ordine lettere* ($F(2,123) = 31,35$ e $p = <.001$), la media marginale per il gruppo con prestazione nella norma è pari a 2,93 (0,14), per il gruppo con lieve decadimento 2,29 (0,17) e per quello con demenza è 1,03 (0,20). Il test Post-Hoc per l'effetto del livello cognitivo ha presentato significatività ($p = 0,010$) nella differenza tra il gruppo con prestazione nella norma e quello con lieve decadimento, suggerendo una prestazione peggiore del secondo, mentre ($p = <.001$) sono risultate significative le differenze tra il gruppo con prestazione nella norma con il gruppo che presenta demenza ed infine tra il gruppo con lieve decadimento e demenza, confermando ancora che quest'ultimo presenta una prestazione peggiore.

Il *subtest fluenze verbali fonemiche* ($F(2,123) = 24,79$ e $p = <.001$) presenta 2,80 (0,14) come media marginale del gruppo con prestazione nella norma, 1,93 (0,17) per il gruppo con lieve decadimento e 1,10 (0,20) in quello con demenza. Dal test Post-Hoc risultano significativi tre confronti: quelle del gruppo con prestazione nella norma con rispettivamente il gruppo che presenta lieve decadimento e quello con demenza ($p = <.001$); la differenza tra il gruppo con lieve decadimento e il gruppo con demenza ($p = 0,006$). In ogni confronto il gruppo con demenza ottiene i punteggi più bassi.

Di seguito sono riportate nella Tabella 4 le medie dei punteggi ottenuti in queste prove ad ogni somministrazione per i tre gruppi.

LIVELLO COGNITIVO	NELLA NORMA		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
ORDINE LETTERE	2,8 (1,06)	3,15 (0,75)	2,85 (0,93)
FLUENZE FONEMICHE	2,55 (1,28)	2,9 (0,79)	2,95 (0,83)

LIVELLO COGNITIVO	LIEVE DECADIMENTO		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
ORDINE LETTERE	2,21 (1,05)	2,36 (1,08)	2,29 (1,33)
FLUENZE FONEMICHE	1,86 (1,10)	2,29 (1,07)	1,64 (1,45)

LIVELLO COGNITIVO	DEMENZA		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
ORDINE LETTERE	1,4 (1,07)	0,8 (1,23)	0,9 (1,37)
FLUENZE FONEMICHE	1,2 (1,23)	1,1 (1,1)	1,00 (1,15)

Tabella 4: Medie e relative deviazioni standard dei risultati ottenuti dai pazienti dei tre gruppi alle tre somministrazioni dei *subtest: ordine lettere e fluenze verbali fonemiche* per le funzioni esecutive (BEN-Par).

2.7.3 PROVE DI APPRENDIMENTO DI PAROLE

Per quanto riguarda la parte mnestica, la prova di *memoria immediata* è significativa per l'effetto semplice del livello cognitivo ($F(2,123) = 23,84$ e $p = <.001$). Le medie marginali in questo caso sono: 2,68 (0,15) per il gruppo con prestazione nella norma, 1,79 (0,18) per quello con lieve decadimento e 0,90 (0,22) per il gruppo con demenza; le medie ottenute ad ogni ripetizione delle prove per l'apprendimento di parole sono illustrate nella Tabella 5. Secondo il test Post-Hoc, le differenze per l'effetto del livello cognitivo sono significative ($p = <.001$) per il gruppo con prestazione nella norma e, rispettivamente, il gruppo che presenta lieve decadimento e quello con demenza e tra il gruppo con lieve decadimento e il gruppo con demenza ($p = 0,006$). Anche per la prova di *memoria differita* è significativo l'effetto semplice del livello cognitivo ($F(2,123) = 25,27$ e $p = <.001$) e le medie marginali sono: 3,20 (0,14) per il gruppo con prestazione normale, 2,36 (0,17) per il gruppo con lieve decadimento e 1,53 (0,20) per quello con demenza. Il test Post-Hoc riporta differenze significative per l'effetto del livello cognitivo ($p = <.001$) per il gruppo con prestazione nella norma e il gruppo che presenta

lieve decadimento, oltre che tra quello con prestazione nella norma e demenza, e tra il gruppo con lieve decadimento e il gruppo con demenza ($p = 0,005$). In tutti i casi il gruppo che presenta demenza è quello con i più bassi risultati e viene evidenziato nelle analisi per la sua significativa prestazione peggiore rispetto agli altri due gruppi.

LIVELLO COGNITIVO	NELLA NORMA		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
MEMORIA IMMEDIATA	2,6 (1,19)	2,85 (1,18)	2,6 (1,27)
MEMORIA DIFFERITA	3,05 (1,1)	3,35 (0,75)	3,2 (0,83)

LIVELLO COGNITIVO	LIEVE DECADIMENTO		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
MEMORIA IMMEDIATA	1,36 (0,84)	2,14 (1,17)	1,86 (1,35)
MEMORIA DIFFERITA	2,14 (1,41)	2,43 (1,28)	2,5 (1,02)

LIVELLO COGNITIVO	DEMENZA		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
MEMORIA IMMEDIATA	1,00 (1,05)	1,00 (1,33)	0,7 (1,06)
MEMORIA DIFFERITA	1,6 (1,17)	1,8 (1,03)	1,2 (1,14)

Tabella 5: Medie e relative deviazioni standard dei risultati ottenuti dai pazienti dei tre gruppi alle tre somministrazioni dei *subtest*: per l'apprendimento di parole *memoria immediata e memoria differita* (BEN-Par).

2.7.4 PROVE DI LINGUAGGIO

Infine, la prova di linguaggio della BEN-Par comprende le *fluenze verbali per categoria semantica*. In questo *subtest* è significativo l'effetto del livello cognitivo ($F(2,123) = 23,04$ e $p = <.001$), le medie marginali corrispondono a 3,12 (0,12) per il gruppo con prestazione nella norma, 2,55 (0,14) per il gruppo con lieve decadimento e 1,77 (0,16) per il gruppo che presenta demenza. Dal test Post-Hoc per questo effetto semplice risulta significativa ($p = 0,006$) la differenza tra il gruppo con prestazione nella norma e quello con lieve decadimento, che presenta una prestazione peggiore; in seguito, la differenza tra il gruppo con prestazione nella norma e il gruppo con demenza ($p = <.001$) e per il gruppo con lieve decadimento e quello con demenza ($p = 0,001$) che in

entrambi i casi si rivela con i punteggi più bassi. Sono poi riportate nella Tabella 6 le medie comprensive dei risultati al *subtest* nei diversi tempi.

LIVELLO COGNITIVO	NELLA NORMA		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
FLUENZE SEMANTICHE	3,1 (0,72)	3,15 (0,67)	3,1 (0,85)

LIVELLO COGNITIVO	LIEVE DECADIMENTO		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
FLUENZE SEMANTICHE	2,29 (1,14)	2,64 (0,63)	2,71 (0,99)

LIVELLO COGNITIVO	DEMENZA		
	PRIMA V.	SECONDA V.	TERZA V.
FLUENZE SEMANTICHE	2,00 (1,05)	1,9 (0,99)	1,4 (1,17)

Tabella 6: Medie e relative deviazioni standard dei risultati ottenuti dai pazienti dei tre gruppi alle tre somministrazioni del *subtest fluenze verbali semantiche* per il linguaggio (BEN-Par).

2.8 CONCLUSIONI

L'ipotesi di partenza descrive il ruolo della riabilitazione neurocognitiva nel trattamento del MdP, i pazienti che effettuano il trattamento dovrebbero ottenere cambiamenti nelle prestazioni rispetto al normale declino dovuto alla malattia, a seconda del loro livello cognitivo iniziale. Prendendo in considerazione le analisi descrittive anagrafiche, possiamo già osservare un chiaro andamento, in queste il dato più rilevante è sicuramente quello degli anni di scolarità medi dei tre gruppi. Notiamo che il più alto grado di scolarità medio è correlato al gruppo con prestazione nella norma, mentre il più basso al gruppo con demenza, con differenza di 5 anni tra la media dei gruppi. Questi risultati offrono una base da cui partire per approfondire il fatto che scolarità e risorse neurocognitive sono in relazione, in particolare nel nostro caso maggiore scolarità implica molto probabilmente minore declino cognitivo o almeno declino cognitivo più lento nella malattia.

Riguardo alle analisi inferenziali svolte, l'ipotesi di ottenere risultati migliori, tra la prima e la terza valutazione, in seguito a terapia cognitiva, per il gruppo con prestazione nella norma e per il gruppo con lieve decadimento non è stata confermata; al contrario, l'ipotesi che prevedeva un peggioramento delle prestazioni per il gruppo con demenza si è

dimostrata valida. La prova per l'attenzione *conteggio a ritroso* è l'unica che riporta significativi l'interazione tra il livello cognitivo e il tempo, l'effetto semplice del livello cognitivo e del tempo. In questo unico caso (nella prova *conteggio a ritroso*) l'interazione potrebbe essere risultato del trattamento cognitivo per il gruppo con prestazione nella norma, che ottiene prestazioni significativamente migliori durante le tre valutazioni rispetto a quello con demenza alla terza valutazione e, similmente, per il gruppo con lieve decadimento, in cui il risultato positivo è presente per le prime due valutazioni rispetto al gruppo con demenza alla terza valutazione. Invece, per i restanti 8 *subtest* della Ben-Par considerati è risultato significativo solo l'effetto semplice del livello cognitivo. A questo proposito possiamo concludere che, data l'assenza di significatività per l'effetto semplice del tempo, non abbiamo riscontrato un miglioramento significativo della prestazione dei pazienti dopo due cicli di riabilitazione neurocognitiva. Nella ricerca condotta da Hely, Reid, Adena, Halliday e Morris (2008) è dimostrato però come la prevalenza di pazienti con MdP e demenza (PDD) sia maggiore all'aumentare dell'età e della durata della malattia del paziente. Secondo questo studio, tra i casi di MdP giovanile la presenza di demenza è rara, per pazienti tra i 40 e 69 anni i casi di demenza sono l'8%, mentre per i pazienti con età compresa tra i 70 e 79 anni quelli che presentano demenza sono il 39%. I risultati ottenuti da Hely et al. (2008) in seguito a somministrazione di terapia farmacologica ai pazienti ma non di training cognitivo, indicano che a distanza di 20 anni dalla prima diagnosi di MdP l'83% dei pazienti alla valutazione neuropsicologica presenta demenza. Osservando, dunque, i risultati della nostra ricerca, notiamo che il gruppo con prestazione nella norma e il gruppo con lieve decadimento mantengono stabilità nei risultati, mentre il gruppo con demenza ottiene un significativo peggioramento durante le tre valutazioni. Questo peggioramento potrebbe trovare una spiegazione sia nel grado iniziale avanzato della malattia, sia dal progredire fisiologico della patologia, che dalla sensibilità di scoring della batteria testistica BEN-Par. Considerando il fatto che i pazienti del gruppo con prestazione cognitiva nella norma e del gruppo con lieve decadimento cognitivo non abbiano ottenuto peggioramenti significativi nelle valutazioni in seguito a trattamento cognitivo, possiamo pensare che la riabilitazione cognitiva effettuata abbia almeno rallentato il progredire del declino cognitivo per questi gruppi.

2.9 LIMITI E PROSPETTIVE FUTURE

Nonostante i risultati ottenuti dalla riabilitazione cognitiva abbiano dimostrato stabilità nel tempo per i pazienti con prestazione iniziale nella norma e i pazienti con lieve decadimento, questo tipo di trattamento andrebbe esplorato più approfonditamente. Tra gli aspetti da tenere in considerazione ci sono anche l'accessibilità al trattamento, non sempre facile, il supporto e l'assistenza adeguati che aiutino il paziente a rispettare l'impegno e la continua aderenza alla terapia, che spesso non è semplice da mantenere nel lungo termine. Inoltre, alcuni limiti presenti in questa ricerca sono la mancanza di un gruppo di controllo e un campione ristretto non bilanciato. Sebbene non abbiamo riscontrato un miglioramento significativo nei pazienti considerati, la presenza di un gruppo di controllo con MdP che non abbia svolto *training* cognitivo e maggiore numerosità di pazienti per ogni gruppo, in numero uguale per età, genere e anni di malattia, garantirebbe maggiore efficacia al disegno di ricerca e maggiore affidabilità dei risultati.

Guardando al futuro, ritengo che la terapia riabilitativa neurocognitiva potrà essere sempre di più uno strumento molto valido per accompagnare il percorso di pazienti con MdP, oltre che pazienti con altre malattie neurodegenerative o che hanno subito traumi o lesioni cerebrali, anche temporanei.

Infine, oltre che ad impiegare questo metodo di trattamento solo per pazienti con deficit neurocognitivi, credo possa essere un ottimo mezzo di prevenzione rispetto al declino cognitivo per tutta la popolazione e un allenamento utile da svolgere regolarmente anche in età giovanile.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA*, 323(6), 548-560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>

Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson Disease. *European Journal of Neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>

Bisiacchi P., & Tressoldi P. (2010). *Metodologia della riabilitazione delle funzioni cognitive nel bambino e nell'adulto*. Roma: Carrocci editore.

Fereshtehnejad, S. M., Zeighami, Y., Dagher, A., & Postuma, R. B. (2017). Clinical criteria for subtyping Parkinson disease: Biomarkers and longitudinal progression. *Brain*, 140(7), 1959–1976. <https://doi.org/10.1093/brain/awx118>

Gómez-Gastiasoro, A., Peña, J., Ibarretxe-Bilbao, N., Lucas-Jiménez, O., Díez-Cirarda, M., Rilo, O., ... & Ojeda, N. (2019). A neuropsychological rehabilitation program for cognitive impairment in psychiatric and neurological conditions: A review that supports its efficacy. *Behavioural Neurology*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/4647134>

Hely, M. A., Reid, W. G. J., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. L. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837-844.

Làdavas, E., & Berti, A. (2020). *Neuropsicologia*. Bologna: il Mulino.

Litvan, I., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., ... & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement disorder society task force guidelines. *Mov Disord*. 27(3), 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>

Marker software gmbh (2021). Cogpack (2021) [Computer software]. Consultato all'indirizzo <http://www.cogpack.com>

Miller, E. K., Freedman, D. J., & Wallis, J. D. (2002). The prefrontal cortex: Categories, concepts and cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London: Biological Sciences*, 357, 1123–1136. <https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1099>

Parker, K. L., Lamichhane, D., Caetano, M. S., & Narayanan, N. S. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease and timing deficits. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7(75), 1-9. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00075>

Parkinson, J. (1817/2002). *An Essay on the Shaking Palsy*. Londra: Sherwood, Neely, and Jones. *Neuropsychiatry Clin. Neuroscience*, 14.

Sanchez-Luengos, I., Balboa-Bandeira, Y., Lucas-Jiménez, O., Ojeda, N., Peña, J., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2021). Effectiveness of cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Personalized Medicine*, 11(5), 429, 1-20. <https://doi.org/10.3390/jpm11050429>

Signorini, M., & Marchetto, A. (2016) *BEN-Par: Batteria per l'esame neuropsicologico della malattia di Parkinson*. Firenze: Hogrefe.

The jamovi project (1.6) (2021) [Computer software]. <https://www.jamovi.org>

Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 5, 75-86.

Williams, N. R., & Okun, M. S. (2013). Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. *Journal of Clinical Investigation*, 123(11), 4546–4556. <https://doi.org/10.1172/JCI68341>

APPENDICE

Movement Disorders Society clinical diagnostic criteria for PD

The essential criterion is parkinsonism defined as: bradykinesia in combination with at least 1 of rest tremor or rigidity

Diagnosis of clinically established PD

- 1) Absence of absolute exclusion criteria
- 2) At least two supportive criteria, and
- 3) No red flags

Diagnosis of clinically probable PD

- 1) Absence of absolute exclusion criteria
 - 2) Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria
- If one red flag is present, there must also be at least 1 supportive criterion

If two red flags, at least 2 supportive criteria are needed

No more than two red flags are allowed for this category

Supportive criteria

- 1) Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response, a dramatic response can be classified as:
 - a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>30% in UPDRS III with change in treatment) or subjectively (clearly documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
 - b) Unequivocal and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing-off.
 - 2) Presence of levodopa-induced dyskinesia
 - 3) Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
 - 4) The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy
-

Absolute exclusion criteria

- 1) Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia or cerebellar oculomotor abnormalities
 - 2) Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
 - 3) Diagnosis of probable behavioural variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria within the first 5 years of disease
 - 4) Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 years
 - 5) Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
 - 6) Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
 - 7) Unequivocal cortical sensory loss, clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia
 - 8) Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
 - 9) Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment, feels that an alternative syndrome is more likely than PD
-

Red flags

- 1) Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 years of onset
 - 2) A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more years unless stability is related to treatment
 - 3) Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria (speech unintelligible most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, nasogastric tube or gastrostomy feeding) within first 5 years
 - 4) Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
 - 5) Severe autonomic failure in the first 5 years of disease. This can include orthostatic hypotension or severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 years of disease (excluding long-standing or small amount stress incontinence in women) that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction
 - 6) Recurrent (>1/year) falls because of impaired balance within 3 years of onset
 - 7) Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 years
 - 8) Absence of any of the common non-motor features of disease despite 5 years' disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behaviour disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary urgency, symptomatic orthostasis), hyposmia or psychiatric dysfunction (depression, anxiety or hallucinations)
 - 9) Otherwise unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathological hyperreflexia (excluding mild reflex asymmetry and isolated extensor plantar response)
 - 10) Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination
-

MIBG, metaiodobenzylguanidine; REM, rapid eye movement; UPDRS, Unified Parkinson Disease Rating Scale.

Figura A1: Criteri diagnostici per Morbo di Parkinson stabiliti dalla Movement Disorder Society (Fereshtehnejad et al., 2017).

55-64 ANNI	> MEDIA	MEDIA	MENO 1DS	MENO 1,5DS	MENO 2DS
PUNTEGGI EQUIVALENTI	4	3	2	1	0
ATTENZIONE					
CONTEGGIO LETTERE	10	10	9		8
MESI INDIETRO	12	12			<12
CONTEGGIO A RITROSO	10	10			9
MAGGIORE O MINORE	10	10	9		8
FUNZIONI ESECUTIVE					
ORDINE LETTERE	40-31	30	23	20	16
FLUENZE VERBALI FONEMICHE	>18	14	11	9	8
APPRENDIMENTO VERBALE					
MEMORIA IMMEDIATA		10	9		8
MEMORIA DIFFERITA		9	6	5	4
LINGUAGGIO					
FLUENZE VERBALI SEMANTICHE	>27	22	17	14	12
65-74 ANNI	> MEDIA	MEDIA	MENO 1DS	MENO 1,5DS	MENO 2DS
PUNTEGGI EQUIVALENTI	4	3	2	1	0
ATTENZIONE					
CONTEGGIO LETTERE	10	9			8
MESI INDIETRO	12	12			11
CONTEGGIO A RITROSO	10	10		9	8
MAGGIORE O MINORE	10	9	8	7	6
FUNZIONI ESECUTIVE					
ORDINE LETTERE	40-29	28	20	16	13
FLUENZE VERBALI FONEMICHE	>16	14	11	9	8
APPRENDIMENTO VERBALE					
MEMORIA IMMEDIATA	12-11	10	9	8	7
MEMORIA DIFFERITA	12-9	8	6	5	4
LINGUAGGIO					
FLUENZE VERBALI SEMANTICHE	>26	21	16	14	12
>75 ANNI	PIU' 1DS	MENO 0,5DS	MENO 1DS	MENO 1,5DS	MENO 2DS
PUNTEGGI EQUIVALENTI	4	3	2	1	0
ATTENZIONE					
CONTEGGIO LETTERE	10	8,5	8	7,5	7
MESI INDIETRO	12	11		10	9
CONTEGGIO A RITROSO	10	9	9		8
MAGGIORE O MINORE	10	9	9		8
FUNZIONI ESECUTIVE					
ORDINE LETTERE	33	20	16	12	7
FLUENZE VERBALI FONEMICHE	15	10	8	6	4
APPRENDIMENTO VERBALE					
MEMORIA IMMEDIATA	11	8	7	6	5
MEMORIA DIFFERITA	10	5	4	3	1
LINGUAGGIO					
FLUENZE VERBALI SEMANTICHE	25	16	13	10	7

Tabella A1: Tavole di conversione in punteggi equivalenti da punteggi grezzi, BEN-Par (Signorini M., Marchetto A., 2016).