



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e
Riabilitazione Neuropsicologica**

**Tesi di laurea Magistrale in Neuroscienze e
Riabilitazione Neuropsicologica**

**Malattia di Parkinson:
confronto dei test di screening
MoCA (8.1) e GEMS**

***Parkinson's Disease: Comparison of Screening Tests MoCA (8.1)
and GEMS***

Relatore:
Prof. Konstantinos Priftis

Laureando:
Luca Vignali
Matricola:
2080309

Anno Accademico: 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO.....	3
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	5
1.1. Cenni storici della Malattia di Parkinson.....	5
1.2. Definizione e caratteristiche principali della PD	5
1.2.1. Segni motori.....	5
1.2.2. Segni non motori.....	7
1.2.3. Deficit cognitivi e manifestazioni psichiatriche	7
1.2.4. Disturbi del sistema nervoso autonomo e deficit sensoriali.....	8
1.3. Le basi neurobiologiche della PD.....	10
1.3.1. Anomalie neuroanatomiche e neurofisiologiche nella PD	10
1.3.2. Le basi genetiche della PD.....	16
1.4. Breve menzione delle metodologie di <i>screening</i> e dei trattamenti	17
1.5. Prevalenza, incidenza e impatto sociale.....	22
1.6. La Neuropsicologia della PD.....	24
1.6.1. L'attenzione	24
1.6.2. Le funzioni esecutive.....	25
1.6.3. La memoria di lavoro.....	26
1.6.4. I disturbi della memoria a lungo termine	27
1.6.5. I disturbi delle funzioni visuospaziali	29
1.6.6. I disturbi linguistici	29
1.6.7. I disturbi aprassici	31
1.6.8. I disturbi della cognizione numerica.....	31
1.7. L'importanza della diagnosi precoce e del monitoraggio cognitivo	32
1.8. Test di screening neuropsicologico nella PD	33
1.9. Obiettivo della ricerca	37
CAPITOLO 2: METODO	39
2.1. Partecipanti	39
2.2. Materiali	40
2.2.1. Il consenso informato.....	40
2.2.2. Il GEMS e il MoCA	41
2.2.2.1. Il GEMS.....	41
2.2.2.2. Il MoCA	45
2.3. Procedura.....	49
2.3.1. Sequenza delle Valutazioni con MoCA, GEMS e S-CRIq.....	50
2.3.2. Durata complessiva del protocollo di valutazione	50
2.3.3. Addestramento e somministrazione dei test.....	51
CAPITOLO 3: RISULTATI.....	53
3.1. Analisi descrittive.....	53
3.2. Analisi inferenziali.....	55
3.2.1. <i>T</i> -test di Student.....	55
3.2.2. <i>Wilcoxon signed rank test</i>	56
3.2.3. Correlazioni.....	57
3.2.4. Regressioni lineari.....	57
3.2.4.1. Predizione MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z versus GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z	58
3.2.4.2. Predizione GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z versus MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z.....	59
3.2.5. Analisi e calcolo dei <i>cut-off</i>	60
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	63
4.1. Discussione.....	63
4.1.1. Riassunto dei risultati	63

4.1.1.1. Confronti tra medie	63
4.1.1.2. Correlazioni e regressioni	64
4.1.1.3. Analisi dei <i>cut-off</i>	65
4.1.2. Limiti dello studio	68
4.2. Conclusioni.....	68
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	73
<i>APPENDICE</i>	97

RIASSUNTO

Il presente lavoro, all'interno del Capitolo 1 (*Introduzione*), esamina la Malattia di Parkinson (PD) nelle sue diverse dimensioni, descrivendola come una patologia neurodegenerativa complessa che coinvolge sia sintomi motori che non motori. Dopo un'introduzione di carattere anatomo-clinico, vengono poi approfonditi gli aspetti neuropsicologici della patologia, con focus sui test utilizzati nella pratica clinica.

Qui viene sottolineato che nella complessa cornice della PD, il monitoraggio cognitivo e l'impiego di test neuropsicologici, giocano un ruolo cruciale nell'offrire una gestione completa e mirata della condizione del paziente (Biundo et al., 2013). Questi strumenti forniscono un'illuminante finestra sulle funzioni cognitive, permettendo così una diagnosi più tempestiva e la personalizzazione del trattamento. Viene poi presentato lo scopo del presente studio, ovvero il confronto dei test di screening MoCA (8.1; *Montreal Cognitive Assessment*; Nasreddine et al., 2005) e il GEMS (*Global Examination of Mental State*; Mondini et al., 2022), nella valutazione dei deficit cognitivi associati alla PD.

Nel Capitolo 2 (*Metodo*) vengono descritte le modalità utilizzate per condurre lo studio. Il campione era composto da 20 pazienti affetti da Malattia di Parkinson idiopatica (11 uomini e 9 donne), reclutati presso la Casa di Cura Villa Margherita a Vicenza. Tutti i partecipanti sono stati valutati in fase "on" per avere dati più veritieri delle loro capacità cognitive. Lo studio prevedeva che fossero sottoposti a una batteria di test cognitivi che includeva il MoCA, il GEMS e l'S-CRIq, previa raccolta del consenso informato.

Nel Capitolo 3 (*Risultati*), le analisi descrittive hanno fornito una panoramica della distribuzione dei punteggi normalizzati per ciascun test. Le analisi inferenziali, come il t-test di Student e il test di Wilcoxon per campioni dipendenti, sono state utilizzate per confrontare i punteggi del MoCA e del GEMS. Il confronto tra i valori ottenuti non ha evidenziato differenze significative. Successivamente, le correlazioni sono state esaminate attraverso il coefficiente Pearson's r e Spearman's ρ , rilevando correlazioni significative. Sono state inoltre sviluppate equazioni di regressione per predire il punteggio del GEMS a partire da quello

del MoCA e viceversa. Infine, sono state condotte le analisi dei *cut-off*. I risultati delle analisi sul MoCA hanno mostrato che 5 pazienti (25%) erano al di sotto del *cut-off*, mentre 15 pazienti (75%) erano al di sopra del *cut-off*. Per il GEMS, 12 pazienti (60%) erano al di sotto del *cut-off*, mentre 8 pazienti (40%) erano al di sopra del *cut-off*. Analizzando come queste categorie si combinano, tra i 5 pazienti al di sotto del *cut-off* del test MoCA, tutti erano anche al di sotto del *cut-off* del GEMS. Tra i 15 pazienti sopra il *cut-off* del MoCA, 7 pazienti erano sotto il *cut-off* del GEMS, mentre 8 pazienti erano sopra il *cut-off* (Tabella 3.6).

Nel Capitolo 4 (*Discussione e conclusioni*), i risultati hanno mostrato una forte correlazione tra i punteggi totali del GEMS e del MoCA, suggerendo un'elevata validità di costruito per entrambi i test. Tuttavia, il MoCA ha dimostrato una maggiore precisione grazie ai *cut-off* basati su percentili. Il GEMS, pur essendo apparentemente più sensibile, utilizza valori di riferimento basati su fattori demografici e biologici, che possono creare discrepanze nei risultati (Tabella 3.6). Complessivamente, entrambi i test si sono rivelati validi, ma il MoCA appare attualmente più preciso per una valutazione del deterioramento cognitivo nella PD, in attesa di ulteriori studi su campioni più estesi per il GEMS.

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1. Cenni storici della Malattia di Parkinson

La storia della patologia conosciuta come malattia di Parkinson (*PD: Parkinson's Disease*) ha origine con la pubblicazione della monografia del 1817, intitolata "*An essay on the shaking paralysis*" (Parkinson, 2002). In questa opera, Parkinson espone le sue osservazioni su sei pazienti affetti da quello che all'epoca veniva definita la "paralisi agitante". Infine, un progresso significativo nella comprensione di questa sindrome, è stato compiuto nel 1872 da Jean Martin Charcot, che coniò il termine PD (Walusinski, 2018).

Nel corso del tempo e grazie all'avanzamento della ricerca scientifica, si è assistito a una progressiva delineazione dei principali elementi di questa patologia. Si presume che la PD sia causata principalmente dalla perdita progressiva di cellule nervose nella parte dell'encefalo che controlla i movimenti volontari. Questo fenomeno è determinato dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra (Damier et al., 1999).

1.2. Definizione e caratteristiche principali della PD

La presentazione clinica della PD si articola attorno a quattro componenti principali. Queste includono i sintomi motori, le alterazioni cognitive, i disturbi comportamentali/neuropsichiatrici e i sintomi correlati a disfunzioni del sistema nervoso autonomo (Leite Silva et al., 2023). La PD si manifesta in modi diversi in ogni individuo. In alcuni pazienti, i sintomi motori possono essere predominanti. Al contrario, in altri pazienti, le alterazioni cognitive o i disturbi comportamentali/neuropsichiatrici possono essere più pronunciati (Armstrong & Okun, 2020).

1.2.1. Segni motori

Le caratteristiche motorie fondamentali della malattia includono il tremore,

la bradicinesia, la rigidità e la flessione del tronco (camptocormia; Melamed & Djaldetti, 2006). Un sistema mnemonico comunemente utilizzato per identificare i principali sintomi motori è TRAP. Questo sta per Tremore (a riposo), Rigidità (caratterizzata talvolta da movimenti a scatti a ruota dentata), Acinesia (o Bradicinesia) e Postura (con andatura chinata e strascicata; Frank et al., 2006). Il tremore a riposo, noto come tremore "a pillole", è più evidente quando la parte del corpo non è coinvolta in un movimento volontario. Questa forma rappresenta la variante più comune della PD. Inizialmente, il tremore tende a essere unilaterale, ma nel tempo può progredire verso una forma bilaterale, manifestandosi in oltre il 70% dei pazienti (Mailankody et al., 2017).

La bradicinesia, o rallentamento dei movimenti, è comunemente descritta dai pazienti come sensazione di stanchezza o debolezza e si manifesta con una minore destrezza manuale, con passi più corti (Berardelli et al., 2001). La rigidità è un sintomo presente in quasi tutti i pazienti affetti da PD; inizialmente può essere unilaterale ma può evolvere con il tempo (Löhle et al., 2009). Durante l'esame fisico obiettivo, la rigidità è spesso caratterizzata da movimenti articolari a "ruota dentata" (Parnetti & Calabresi, 2006). La "ruota dentata" nella PD è un segno clinico di rigidità muscolare, in cui il movimento passivo di un arto è accompagnato da resistenze ritmiche intermittenti, simili agli scatti di una ruota dentata (Wright et al., 2008).

Con il progredire della PD, è probabile che i pazienti manifestino un'instabilità posturale aumentata, con conseguente maggior rischio di cadute (Palakurthi & Burugupally, 2019). Altra caratteristica che può emergere è la "festinazione", durante la quale i pazienti compiono passi rapidi e corti, assumendo un'andatura simile a quelle della corsa (Lichter et al., 2021). Queste includono: l'ipomimia (diminuzione delle espressioni facciali), una diminuzione della frequenza di ammiccamento degli occhi, visione offuscata, alterazioni dello sguardo verso l'alto, distonia, postura chinata, cifosi e scoliosi. Altri sintomi sono andatura strascicata, episodi di "freezing" (momentanea incapacità a muoversi) e disturbi del linguaggio come l'ipofonia (Lichter et al., 2021; Maycas-Cepeda et al., 2021).

1.2.2. Segni non motori

Prima dell'insorgenza dei segni motori tipici della PD, può verificarsi un periodo caratterizzato da manifestazioni non motorie, che possono precedere i segni motori (Pfeiffer, 2016). Queste manifestazioni comprendono costipazione, iposmia (riduzione dell'olfatto), disturbi del sonno, ipotensione ortostatica, depressione, incontinenza urinaria da urgenza e disfunzione erettile. I segni non motori della PD includono anche alterazioni cognitive, alterazioni comportamentali/neuropsichiatriche, insufficienza del sistema nervoso autonomo e disturbi sensoriali (Poewe, 2008).

I segni non motori possono costituire una delle principali sfide per la qualità di vita e la gestione della malattia. Al contrario dei segni motori, spesso i segni non motori non migliorano mediante la terapia dopaminergica (Jain, 2011). È importante notare che la terapia utilizzata nella PD può esacerbare o causare sintomi non motori. Ad esempio, la psicosi, l'ipotensione ortostatica e gli attacchi di sonno possono essere correlati al dosaggio della L-dopa o ai suoi effetti collaterali (Lim & Lang, 2010).

1.2.3. Deficit cognitivi e manifestazioni psichiatriche

La disfunzione cognitiva e la demenza sono comuni nella PD, ma tendono a svilupparsi nel corso del tempo (Caballol et al., 2007). La demenza associata alla PD è di tipo sottocorticale e può manifestarsi con alterazioni della personalità, ritardo psicomotorio e problemi di memoria (Korczyn, 2001). I pazienti spesso incontrano difficoltà nel processo decisionale e nel *multitasking* (Ferreira, 2017). Inoltre, i pazienti possono avere problemi nel recupero della memoria e nella percezione visuospatiale. Questi segni cognitivi tendono a peggiorare con il progredire della malattia.

La demenza di solito si manifesta nelle fasi avanzate della PD (Otero, 2008). La demenza a esordio precoce è spesso associata alla sindrome parkinsoniana, come la demenza a corpi di Lewy (*DLB: Dementia with Lewy Bodies*). I pazienti con PD hanno un rischio sei volte maggiore di sviluppare demenza rispetto alla popolazione generale. Questa incidenza è particolarmente elevata nei pazienti

con una forte storia familiare di PD. La presenza di demenza a esordio precoce può complicare significativamente la gestione della malattia. Questi pazienti richiedono un monitoraggio più attento e un approccio terapeutico mirato (Caballol et al., 2007).

I pazienti affetti da PD possono anche sperimentare psicosi e allucinazioni, con le allucinazioni visive che rappresentano il sintomo psicotico più comune (Diederich et al., 2009). Fino al 40% dei pazienti trattati con farmaci antiparkinsoniani può sviluppare qualche forma di psicosi (Papapetropoulos, 2006). I disturbi dell'umore, come la depressione, l'ansia e l'apatia, sono comuni nei pazienti affetti dalla PD (Starkstein, 2012). Questi deficit sono stati identificati come disturbi non motori più fastidiosi sia nelle fasi iniziali sia in quelle avanzate della malattia (Politis et al., 2010).

1.2.4. Disturbi del sistema nervoso autonomo e deficit sensoriali

I disturbi del sonno sono un'altra importante manifestazione non motoria della PD e interessano fino al 98% dei pazienti affetti (Theofilou, 2012). Tra i segni più comuni si segnalano risvegli mattutini e frequenti risvegli notturni. Il tremore a riposo può contribuire a svegliare il paziente durante il sonno leggero. D'altra parte, la sonnolenza diurna e gli "attacchi di sonno" (episodi di sonno involontario) sono anche problematiche rilevanti (Ondo et al., 2001).

I disturbi o le aberrazioni del sistema nervoso autonomo possono interessare diversi sistemi corporei come: l'ortostasi, la stipsi, la disfagia, le difficoltà urinarie, le disfunzioni sessuali e la scialorrea (eccessiva salivazione). Il rischio di disfunzione aumenta con l'età, la gravità della malattia e l'uso di dosi più elevate di farmaci dopaminergici (Löhle et al., 2009). Le difficoltà urinarie, ad esempio, possono manifestarsi con sintomi come urgenza, frequenza, nicturia (urinazione notturna) e incontinenza da urgenza (Valentino et al., 2018). È importante notare che i problemi di immagazzinamento urinario sono più comuni rispetto alle difficoltà di minzione (Jost, 2013). La perdita di dopamina gioca un ruolo critico in questi disturbi, poiché i recettori della dopamina influenzano i processi sia inibitori sia facilitatori nei centri cerebrali superiori (Damier et al., 1999).

I pazienti con PD e i loro *caregiver* devono essere educati sull'ortostasi e sull'importanza di movimenti più lenti durante il passaggio dalla posizione seduta a quella eretta, per ridurre il rischio di cadute (Heisler et al., 2024). La stitichezza può essere affrontata con una dieta ricca di fibre e un adeguato consumo di acqua (Knudsen et al., 2017). La disfagia, che è la difficoltà a deglutire, e la scialorrea, caratterizzata da una eccessiva produzione di saliva, possono essere trattate con la terapia logopedica (Umemoto & Furuya, 2020). Questa terapia è utile per migliorare il controllo della deglutizione e per ridurre l'accumulo di saliva, aiutando così i pazienti a gestire meglio questi segni.

L'intervento logopedico prevede esercizi specifici e tecniche di riabilitazione che mirano a rafforzare i muscoli coinvolti nella deglutizione e a migliorare il coordinamento neuromuscolare (Jerkić et al., 2021). L'approccio logopedico può portare a miglioramenti significativi nella qualità della vita dei pazienti, riducendo il rischio di complicanze come l'aspirazione di cibo o liquidi nei polmoni (Suttrup & Warnecke, 2016).

Le alterazioni cutanee nella PD, come la seborrea, richiedono un monitoraggio e un trattamento adeguati. La seborrea è una condizione caratterizzata da una produzione eccessiva di sebo, che può portare a pelle grassa e forfora. In pazienti con PD, queste alterazioni cutanee possono essere più pronunciate e necessitano di un'attenzione particolare per prevenire complicazioni (Lumbán-Ramírez et al., 2024). Un monitoraggio regolare permette di identificare tempestivamente eventuali peggioramenti o insorgenze di nuove lesioni cutanee. Un trattamento adeguato può includere l'uso di prodotti specifici per la pelle e terapie mediche. Questo è essenziale per gestire i sintomi e migliorare la qualità della vita del paziente. Una cura adeguata della pelle può prevenire infezioni e altri problemi cutanei. Questi problemi potrebbero complicare ulteriormente il quadro clinico (Tomic et al., 2022).

La PD può influenzare anche i processi di guarigione della pelle attraverso i microRNA, piccole molecole di RNA non codificante che regolano l'espressione genica. Questi microRNA possono alterare la risposta infiammatoria e la rigenerazione cellulare, rallentando la capacità della pelle di ripararsi efficacemente dopo danni o lesioni (Prasad, 2017). Questo effetto può

complicare ulteriormente la gestione delle alterazioni cutanee nei pazienti con PD, rendendo ancora più importante un'adeguata cura della pelle e un monitoraggio continuo (Knudsen et al., 2017).

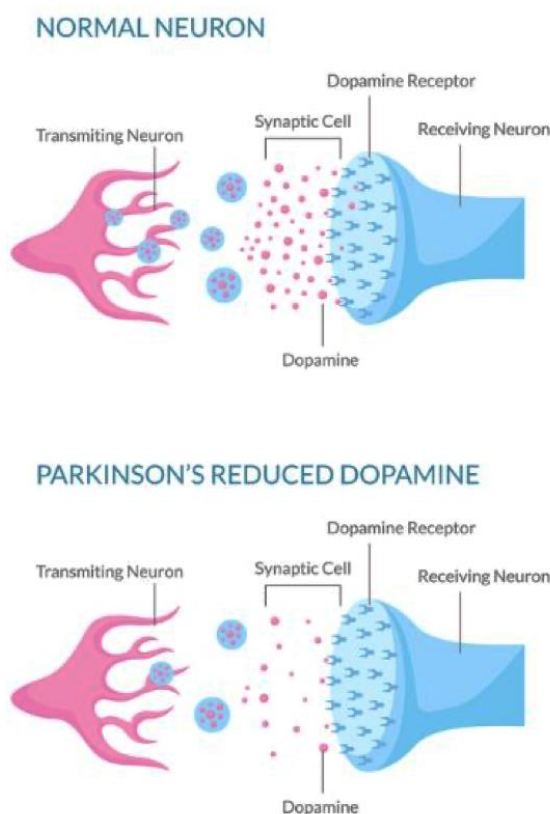
Altri segni non motori della PD includono la disfunzione olfattiva e i sintomi sensoriali di dolore. La disfunzione olfattiva, o iposmia, è comune nella PD e può essere rilevata tramite specifici test olfattivi. Il dolore sensoriale può essere causato da distonia, deformità articolari o altri processi patologici correlati alla malattia (Cury et al., 2016). Il dolore cronico può significativamente influenzare la qualità della vita dei pazienti con PD e richiede un'adeguata gestione (Sui et al., 2019).

1.3. Le basi neurobiologiche della PD

1.3.1. Anomalie neuroanatomiche e neurofisiologiche nella PD

Le caratteristiche distintive a livello strutturale della PD, includono la perdita di neuroni in specifiche aree della substantia nigra e l'accumulo diffuso di proteine intracellulari (Dijkstra et al., 2014). La perdita di neuroni dopaminergici nella substantia nigra e la deposizione di α -sinucleina nei neuroni non sono specifiche solo per la PD. Queste due principali condizioni insieme però rappresentano una diagnosi semi-definitiva di PD idiopatica (Damier et al., 1999; Figura 1.1).

Figura 1.1. La figura mostra la differenza tra un neurone normale e uno affetto dal Parkinson, evidenziando la ridotta produzione di dopamina. (*Photobiomodulation for Parkinson's Disease*, n.d. <https://neuronic.online/pages/light-therapy-for-parkinsons-disease>).



L'atrofia macroscopica dell'encefalo non è tipica della PD; piuttosto, la degenerazione neuronale colpisce solo specifici tipi di neuroni all'interno di particolari regioni cerebrali (Fearnley & Lees, 1991). Nelle fasi iniziali della malattia, la perdita di neuroni dopaminergici è confinata principalmente alla substantia nigra ventrolaterale (Fearnley & Lees, 1991). La perdita precoce di questi neuroni dopaminergici suggerisce che la degenerazione inizia prima dell'insorgenza dei sintomi motori, come supportato da studi clinico-patologici recenti (Dijkstra et al., 2014).

Un'altra neuropatologia coinvolta nella PD è la deposizione anomala di α -sinucleina nel citoplasma di alcuni neuroni in diverse regioni cerebrali (Poewe et al., 2017). Questa patologia da α -sinucleina provoca una perdita significativa di cellule nigrali, con conseguente riduzione della dopamina striatale. La diminuzione di dopamina porta a un aumento netto dell'output inibitorio dal globus pallidus interno al talamo, il che ha un effetto indiretto sulla corteccia. Questo

meccanismo sopprime l'inizio dei movimenti, causando le manifestazioni motorie tipiche della PD (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Come già accennato, i segni motori della malattia di Parkinson includono tremore a riposo, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale. La riduzione della dopamina, centrale nella patogenesi di questi sintomi, riveste un ruolo cruciale nella modulazione del movimento, influenzando in modo diretto il controllo motorio dei pazienti affetti (Löhle et al., 2009). La perdita progressiva di neuroni dopaminergici nell'encefalo rende sempre più difficile il controllo motorio. I risultati degli studi hanno suggerito che l'accumulo di α -sinucleina potrebbe essere il risultato di un fallimento nei meccanismi di degradazione proteica, come l'autofagia (Bu et al., 2020). La comprensione di questi processi patogenetici è fondamentale per sviluppare terapie che possano rallentare o arrestare la progressione della malattia.

Attualmente, i trattamenti mirano principalmente ad alleviare i sintomi, ma non arrestano la neurodegenerazione sottostante (Cheong et al., 2019). La ricerca continua a esplorare nuove vie terapeutiche che possano interferire con l'accumulo di α -sinucleina o ripristinare i livelli di dopamina. Il futuro delle terapie per la PD potrebbe risiedere in approcci che combinano neuroprotezione e neurorestaurazione (Olanow et al., 2017). La gravità della bradicinesia e della rigidità nei pazienti affetti dalla PD è stata correlata alla perdita di cellule nigrali e ai ridotti livelli di dopamina striatale (Jellinger, 2009). Questi cambiamenti possono essere osservati anche nei pazienti vivi utilizzando tecniche di neurovisualizzazione nucleare. Queste misurano l'assorbimento di dopamina radiomarcata nello striato o ligandi traccianti che si legano al trasportatore della dopamina (Brooks & Pavese, 2011).

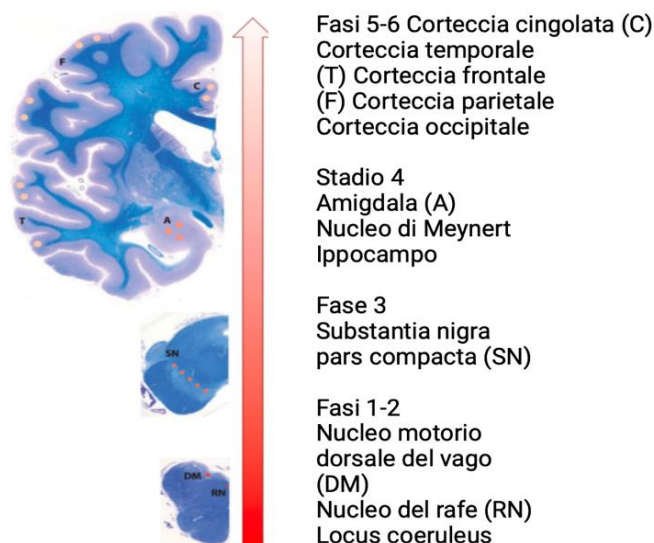
È stato riconosciuto che la patologia da α -sinucleina, tipica della PD, si estende oltre la substantia nigra, coinvolgendo diverse aree del sistema nervoso (Shulman et al., 2011). Questa diffusione patologica è stata descritta mediante l'osservazione di accumuli di α -sinucleina. Tale proteina è presente prevalentemente nei nervi cutanei periferici, nel sistema nervoso autonomo, nel sistema nervoso enterico, nel midollo spinale e nel tronco encefalico inferiore

(Recasens & Dehay, 2014). Inoltre, la patologia interessa anche le strutture limbiche, come l'amigdala e l'ippocampo, e si estende alla neocorteccia.

È importante notare che la patologia da α -sinucleina non colpisce solo i neuroni dopaminergici della substantia nigra, ma coinvolge anche altri tipi di cellule non dopaminergiche. Tra queste, vi sono i neuroni noradrenergici del locus coeruleus, una piccola regione del tronco encefalico che produce noradrenalina e modula la risposta allo stress e l'attenzione (Isaias et al., 2012). Inoltre, sono coinvolte le proiezioni serotoninergiche dei nuclei del rafe e le cellule acetilcolinergiche dell'encefalo anteriore basale, in particolare nel nucleo di Meynert (Tagliavini et al., 1984). Questo coinvolgimento multi-sistemico può contribuire a sintomi autonomici, come l'ipotensione ortostatica, e a disturbi cognitivi e comportamentali, rendendo necessarie strategie terapeutiche più complesse e mirate (Chaudhuri & Schapira, 2009).

Braak et al. (2003) hanno proposto una stadiazione per la patologia della PD. Secondo questa stadiazione, la patologia inizia nel sistema nervoso autonomo enterico e periferico e nel bulbo olfattivo. Successivamente, la patologia si diffonde stereotipicamente dalle regioni caudali a quelle rostrali (Braak et al., 2003). La patologia coinvolge il tronco encefalico inferiore e progredisce fino alle aree neocorticali. L' α -sinucleina non appare nella substantia nigra del mesencefalo fino alle fasi avanzate (Figura 1.2). Gli stadi di Braak si adattano alle manifestazioni prodromiche. Queste includono l'iposmia, legata al bulbo olfattivo, la stipsi, legata al sistema nervoso enterico, e i disturbi del sonno, collegati alla formazione reticolare del tronco encefalico (Errante et al., 2013).

Figura 1.2. L'immagine mostra gli stadi di Braak nella progressione della PD, descrivendo la distribuzione dei neuriti e dei corpi di Lewy, dal midollo allungato alla substantia nigra e, infine, alle aree corticali superiori. Gli stadi indicano il coinvolgimento progressivo di diverse aree cerebrali (Shulman et al., 2011).



Oltre alla PD, altri disturbi parkinsoniani come la DLB e l'atrofia sistemica multipla (*MSA: Multiple System Atrophy*) sono associati alla patologia da α -sinucleina, classificati come α -sinucleinopatie (Kao et al., 2009). Clinicamente, la DLB si manifesta con parkinsonismo e sviluppo precoce della demenza, spesso accompagnati da allucinazioni visive e fluttuazioni dell'attenzione. Dal punto di vista patologico, la DLB mostra una diffusa deposizione di α -sinucleina, coinvolgendo principalmente la neocorteccia (McKeith et al., 2005). L'MSA è un disturbo più rapidamente progressivo caratterizzato da un'importante disfunzione del sistema nervoso autonomo. I pazienti con MSA presentano incontinenza urinaria e intolleranza ortostatica, oltre al parkinsonismo e/o alla cerebropatia. Anche in questo caso, si osserva una patologia da inclusione di α -sinucleina (Kim et al., 2015).

Oltre alle α -sinucleinopatie, ci sono anche tauopatie, caratterizzate dalla presenza di tau, una proteina associata al microtubulo neuronale. La tau, come l' α -sinucleina, è una proteina che può aggregarsi anormalmente all'interno dei neuroni, formando inclusioni patologiche intracitoplasmatiche (Zhang et al., 2018). Queste inclusioni, note come grovigli neurofibrillari nel caso della tau e corpi di Lewy nel caso dell' α -sinucleina, sono strettamente associate alla

neurodegenerazione. L'accumulo di tali aggregati proteici interferisce con le funzioni cellulari normali, compromettendo il trasporto intracellulare e conducendo alla disfunzione e alla morte neuronale (Yekhlief et al., 2003).

Questi disturbi mostrano la presenza di tauopatie, che sono malattie neurodegenerative caratterizzate dall'accumulo anomalo della proteina tau nelle cellule cerebrali. Esempi di tauopatie includono la CBD (*Corticobasal Degeneration*) e la PSP (*Progressive Supranuclear Palsy*), che sono caratterizzati da segni come difficoltà motorie, problemi cognitivi e alterazioni comportamentali (Dickson, 2001). Questi indizi sono fondamentali per comprendere la patogenesi dei disturbi del movimento. Inoltre, aiutano a capire meglio le neurodegenerazioni associate. La presenza di tauopatie in questi disturbi è particolarmente rilevante. Questo perché fornisce ulteriori dettagli sul meccanismo delle malattie neurodegenerative (Ballatore et al., 2007).

La CBD e la PSP sono entrambe condizioni neurodegenerative caratterizzate dalla presenza di aggregati proteici di tau nelle cellule nervose (Swallow & Counsell, 2023). Queste tauopatie possono essere inizialmente difficili da distinguere clinicamente dalla PD poiché condividono alcune caratteristiche sintomatiche, ma nel tempo sviluppano caratteristiche distintive e rispondono difficilmente alla terapia con dopamina. È interessante notare che la tau è principalmente associata alla malattia di Alzheimer (*AD: Alzheimer's Disease*), dove forma grovigli neurofibrillari insieme alle placche amiloidi. Tuttavia, è stato osservato che la patologia tau può anche essere coinvolta in altri disturbi, come il parkinsonismo (Shulman et al., 2011).

È importante sottolineare che non tutte le forme di parkinsonismo sono causate dalla presenza patologica tau o α -sinucleina. In alcuni casi, la perdita di cellule nervose e altre anomalie possono essere osservate senza la presenza di queste proteine, come nel parkinsonismo vascolare (Bonuccelli & Logi, 2015). La comprensione di come le diverse patologie contribuiscano alle sindromi parkinsoniane può essere fondamentale per sviluppare trattamenti più efficaci e comprendere meglio i meccanismi di vulnerabilità cellulare all'interno della substantia nigra. Inoltre, dato che spesso si osservano patologie miste nei pazienti anziani, è importante studiare come queste patologie possano interagire

e influenzare l'insorgenza e la progressione della PD in un singolo individuo (Monin et al., 2019)

1.3.2. Le basi genetiche della PD

Le anomalie genetiche associate alla PD sono diverse e comprendono mutazioni in vari geni. Una delle mutazioni più comuni associate alla PD familiare è denominata PARK8, che si trova sul cromosoma 12q12 che codifica la proteina LRRK2 (Paisán-Ruíz et al., 2004). Questa proteina è ubiquitammentemente espressa nel SNC (sistema nervoso centrale) e le mutazioni in LRRK2 sono associate a una forma autosomica dominante di parkinsonismo (Alcalay et al., 2010).

Altre mutazioni genetiche rilevanti includono quelle nel gene PARK2, che codifica per la "*parkin*", una ubiquitina-proteina ligasi E3 dipendente da E2. Le mutazioni del PARK2 causano un parkinsonismo autosomico recessivo, caratterizzato da un esordio solitamente precoce e un progresso lento (Alcalay et al., 2010). Le mutazioni nel gene PINK1 (PARK6) e DJ-1 (PARK7) sono anche associate a forme ereditarie di parkinsonismo con caratteristiche simili a quelle giovanili. Inoltre, le mutazioni nel gene della glucocerebrosidasi (GBA) possono causare la malattia di Gaucher, un disturbo autosomico recessivo (Klein & Westenberger, 2012).

I portatori eterozigoti di mutazioni GBA presentano un aumentato rischio di sviluppare PD idiopatica. Inoltre, i pazienti affetti da mutazioni GBA tendono ad avere maggiori difficoltà cognitive (Oeda et al., 2015). È interessante notare che in alcuni pazienti con PD idiopatica sono state riscontrate singole mutazioni eterozigote nel gene PRKN, accompagnate, all'autopsia, da corpi di Lewy. Tale riscontro suggerisce una possibile connessione tra questa mutazione e la PD tipica dell'adulto (Gan-Or et al., 2008).

In sintesi, le mutazioni genetiche giocano un ruolo significativo nello sviluppo e nella progressione della PD. La comprensione di queste anomalie può fornire importanti indicazioni per lo sviluppo di terapie mirate e per la comprensione dei meccanismi patogenetici sottostanti alla malattia. Alcuni gruppi etnici presentano una prevalenza distintiva. Per esempio, la mutazione, G2019S,

è più frequente tra gli ebrei ashkenaziti (18,3% delle persone affette da PD) e i berberi dell'Africa del Nord (39% delle persone affette da PD) (Monin et al., 2019).

1.4. Breve menzione delle metodologie di *screening* e dei trattamenti

L'approccio terapeutico più comune per la PD si concentra sull'aumento dei livelli di dopamina nel SNC. Questo viene spesso ottenuto attraverso la somministrazione del precursore della dopamina, la levodopa (L-DOPA), che viene successivamente convertita in dopamina dalla DOPA decarbossilasi (Poewe et al., 2017). Tuttavia, quando la L-DOPA viene somministrata, per via orale, la maggior parte della dose viene convertita in dopamina a livello periferico, causando effetti collaterali come vomito, nausea, aritmia e ipotensione posturale (Huot et al., 2013).

Per ridurre questi effetti collaterali, la L-DOPA viene generalmente co-somministrata con un inibitore periferico della DOPA-decarbossilasi come la carbidopa. Questa aumenta i livelli di *prodrug* di levodopa nel SNC e riduce gli effetti collaterali periferici. La carbidopa è una sostanza somministrata in forma inattiva o parzialmente attiva che viene metabolizzata nell'organismo per diventare un farmaco attivo (Rinne et al., 1972). Tuttavia, l'uso cronico di L-DOPA è associato a effetti collaterali motori come la discinesia. Il deterioramento della funzione alla fine della dose e il fenomeno *on/off*, che è il passaggio tra periodi di mobilità e immobilità. Si ritiene che questi segni motori siano dovuti alla stimolazione dopaminergica pulsatile causata dalla breve emivita della dopamina o della levodopa (Poewe et al., 2017).

Per affrontare questi problemi, sono stati sviluppati agonisti della dopamina con una durata d'azione più lunga, che sono preferiti per trattare i sintomi iniziali della PD. Alcuni degli agonisti più comuni includono l'apomorfina, la bromocriptina, il pramipexolo, il ropinirolo e la rotigotina (Lees, 1993). Questi farmaci hanno una migliore affinità per i recettori della dopamina di tipo D2-like rispetto ai sottotipi di recettori D1-like.

Oltre ai recettori della dopamina, sono coinvolti anche i recettori monoaminergici, come i recettori adrenergici e i recettori della serotonina (Poewe et al., 2017). Ad esempio, il talipexolo, un agonista dei recettori D2, ha anche una parziale attività agonistica verso il recettore adrenergico alfa-2, il che può causare effetti sedativi (Hisahara & Shimohama, 2011). Tuttavia, l'antagonismo verso i recettori adrenergici (soprattutto alfa-2) e/o i recettori della serotonina può conferire proprietà anti-discinetiche che possono contribuire ad alleviare i sintomi motori della PD (Perez-Lloret & Rascol, 2016).

Gli agonisti della dopamina, ad eccezione dell'apomorfina, hanno emivite più lunghe della dopamina. Spesso sono somministrati come terapia di prima linea nelle prime fasi del decorso della PD. Infine, gli agonisti della dopamina possono essere usati come terapia combinata con la L-DOPA per ridurre le complicanze motorie farmacologiche (Oertel, 2017).

Un altro approccio terapeutico per prolungare l'efficacia della terapia nella PD è l'inibizione degli enzimi coinvolti nel catabolismo della dopamina (Burkhard et al., 2001). Le monoamino ossidasi (MAO) sono enzimi mitocondriali presenti in due isoforme: MAO-A e MAO-B. Le MAO-A degradano la dopamina nei neuroni dopaminergici presinaptici, mentre le MAO-B svolgono lo stesso ruolo nei neuroni postsinaptici (Riederer & Laux, 2011). Analogamente, la catecol-O-metiltransferasi (COMT) è un enzima citoplasmatico che partecipa al catabolismo della dopamina (Salamon et al., 2022). Gli inibitori selettivi e irreversibili delle MAO-B, come la rasagilina e la selegilina, sono impiegati per prevenire la degradazione della dopamina da parte di questo enzima. Questi farmaci vengono somministrati come monoterapia nelle fasi iniziali della PD o in combinazione con la L-DOPA nelle fasi più avanzate (Riederer & Laux, 2011).

Gli antagonisti non selettivi dei recettori muscarinici dell'acetilcolina sono utilizzati per la gestione dei segni della PD. L'acetilcolina è coinvolta nella regolazione del movimento. Uno squilibrio tra acetilcolina e dopamina, nello striato, è stato ipotizzato come causa dei segni motori della PD (Ogawa et al., 2014). Gli agenti anticolinergici più utilizzati includono la benzotropina, il trietilfenidile e il biperiden, che sono efficaci nel migliorare i sintomi lievi di tremore e rigidità (Brocks, 1999).

Gli agenti anticolinergici utilizzati nel trattamento della PD non sono selettivi per un particolare sottotipo di recettore muscarinico, ma mostrano un'affinità preferenziale verso il recettore M1 (Xiang et al., 2012). Il biperiden, ad esempio, è noto per avere tale affinità. Inoltre, la benztropina può anche agire come antagonista del recettore dell'istamina 1 e inibitore del trasportatore della dopamina, contribuendo così a migliorare la trasmissione dopaminergica (Kostelnik et al., 2017).

Altri farmaci utilizzati nel trattamento della PD includono l'amantadina, un antagonista del recettore del glutammato N-metil-D-aspartato (NMDA). Questo farmaco è efficace nel ridurre la discinesia indotta dalla levodopa. Inoltre, l'amantadina migliora i segni della PD, bloccando l'iperattività glutammatergica associata alla patologia (Crosby et al., 2003).

La memantina è un altro antagonista del recettore NMDA che ha effetti neuroprotettivi (Litvinenko et al., 2010). La memantina inibisce l'iperattivazione della microglia. Inoltre, riduce il rilascio di sostanze proinfiammatorie, fornendo così un effetto antinfiammatorio nei confronti delle cellule neuronali (Wu et al., 2009).

Oltre ai segni motori, è importante gestire anche i sintomi non motori della PD, come il deterioramento cognitivo, il sonno disturbato, il dolore e i sintomi neuropsichiatrici (Chaudhuri & Schapira, 2009). Alcuni farmaci comuni utilizzati per questi scopi includono: la rivastigmina, la clozapina e il domperidone. La rivastigmina è utile per migliorare i sintomi della demenza. La clozapina viene impiegata come agente antipsicotico atipico (Trosch et al., 1998). Infine, il domperidone viene usato per la stitichezza. Quest'ultimo è un antagonista periferico selettivo del recettore D2, per contrastare l'anoressia, la nausea e il vomito causati dalla terapia con L-DOPA o dopamino-agonisti (Barboza et al., 2015).

Un altro aspetto importante nel trattamento della PD è la via di somministrazione dei farmaci. Le disfunzioni gastrointestinali sono comuni in tutti gli stadi della PD, il che può compromettere l'assorbimento gastrointestinale dei farmaci orali e portare a risposte terapeutiche variabili (Nyholm & Lennernäs, 2008). Pertanto, in alcuni casi, potrebbe essere necessario considerare

alternative come la somministrazione transdermica o la somministrazione parenterale per garantire un'efficacia ottimale del trattamento (Fasano et al., 2015).

Negli sforzi recenti per trovare terapie alternative non orali per la PD, diversi approcci sono stati sviluppati per superare le limitazioni farmacocinetiche associate alla somministrazione per via orale dei farmaci (Ray Chaudhuri et al., 2016). Alcune di queste alternative includono:

- *Apomorfina sottocutanea tramite infusione.* L'apomorfina, un agonista della dopamina, può essere somministrata per via sottocutanea tramite infusione continua. Questo metodo di somministrazione permette una rapida assunzione del farmaco e un controllo più preciso dei livelli di dopamina nel corpo (Frankel et al., 1990).
- *Vie di somministrazione transdermica, buccale e inalatoria.* Sono in fase di sviluppo vie alternative di somministrazione dei farmaci per la PD, tra cui cerotti transdermici, formulazioni buccali e inalatori. Queste vie di somministrazione offrono la possibilità di circumnavigare il tratto gastrointestinale, migliorando l'assorbimento del farmaco e riducendo potenzialmente gli effetti collaterali gastrointestinali (Md et al., 2011).
- *Infusione intra-giunale di gel intestinale di L-DOPA e carbidopa.* Una combinazione di L-DOPA e carbidopa può essere somministrata per infusione intra-giunale sotto forma di gel intestinale. Questo approccio mira a fornire una consegna costante dei farmaci direttamente nell'intestino, consentendo un migliore controllo dei sintomi motori della PD (Antonini et al., 2016).
- *Infusione sottocutanea di L-DOPA.* La somministrazione sottocutanea di L-DOPA è un'altra strategia in fase di sperimentazione clinica. Questo metodo potrebbe offrire un'alternativa efficace alla somministrazione orale, consentendo un assorbimento più prevedibile e una maggiore durata dell'effetto terapeutico (Frankel et al., 1990).

Questi approcci terapeutici alternativi hanno il potenziale per migliorare le strategie di trattamento per la PD, nelle fasi sia precoci sia avanzate della

malattia. Migliorare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento è fondamentale per garantire risultati ottimali per i pazienti affetti da PD (Cheong et al., 2019).

Per le malattie complesse come la PD, i farmaci che agiscono su un singolo bersaglio potrebbero non essere sufficienti a compensare le molteplici vie fisiopatologiche coinvolte. Pertanto, si è suggerito che i farmaci che agiscono su più bersagli fisiopatologici potrebbero essere un'opzione più efficace per gestire la progressione della malattia (Youdim, 2010). Gli approcci *multitarget* possono essere classificati in due categorie principali:

- *Polifarmacia*: questo approccio coinvolge la combinazione di diverse entità farmacologiche, ciascuna delle quali agisce su diversi bersagli fisiopatologici della malattia. I farmaci sono comunemente somministrati insieme come cocktail o coformulati in una singola preparazione farmaceutica (Zerkak & Dougados, 2004).
- *Polifarmacologia*: in questo approccio, un singolo farmaco agisce su più bersagli fisiopatologici della malattia. Questo singolo farmaco, noto anche come ligando polifarmacologico, è progettato per modulare contemporaneamente due o più bersagli specifici di interesse (Cj, 2011).

Sebbene entrambi gli approcci abbiano vantaggi e svantaggi, la polifarmacologia offre il potenziale vantaggio di ridurre il rischio di effetti collaterali indesiderati associati all'uso di più farmaci (Cj, 2011). Utilizzando un solo ligando polifarmacologico anziché più ligandi, si può ridurre la probabilità di interazioni farmaco-farmaco e di tossicità combinata. Tuttavia, la progettazione di ligandi polifarmacologici richiede una conoscenza approfondita delle vie fisiopatologiche coinvolte nella malattia e una precisa modulazione dei bersagli specifici. In conclusione, gli approcci *multitarget*, come la polifarmacologia, offrono un'interessante prospettiva per lo sviluppo di terapie più efficaci e sicure per la PD (Morphy & Rankovic, 2005).

La progettazione di farmaci che agiscono su più bersagli proteici, noti come ligandi polifarmacologici, offre diversi vantaggi rispetto ai farmaci che mirano a un singolo bersaglio. Uno dei principali vantaggi è la riduzione della sensibilità alla resistenza dovuta a mutazioni nel sito attivo del bersaglio (Metz & Hajduk, 2010). Quando un farmaco ha come bersaglio una sola proteina, le mutazioni nel

sito attivo possono ridurre significativamente l'affinità di legame e l'efficacia del composto. Tuttavia, la resistenza a un farmaco che agisce su più proteine richiederebbe la comparsa di mutazioni concomitanti in più bersagli proteici, un evento improbabile (Butini et al., 2016).

1.5. Prevalenza, incidenza e impatto sociale

I risultati di studi europei sulla mortalità hanno evidenziato una riduzione dell'aspettativa di vita nei pazienti affetti da Parkinson (PD), con un impatto più significativo nei soggetti che sviluppano la malattia in giovane età (Ishihara et al., 2007). In particolare, nei pazienti diagnosticati tra i 25 e i 39 anni, l'aspettativa di vita media si è ridotta a 38 anni, rispetto ai 49 anni della popolazione generale. Per coloro che hanno un esordio della malattia tra i 40 e i 64 anni, la vita media è stata di 21 anni, contro i 31 anni della popolazione sana. Infine, nei pazienti con esordio a 65 anni o più, l'aspettativa di vita media è stata di 5 anni, significativamente inferiore rispetto ai 9 anni della popolazione generale della stessa fascia di età.

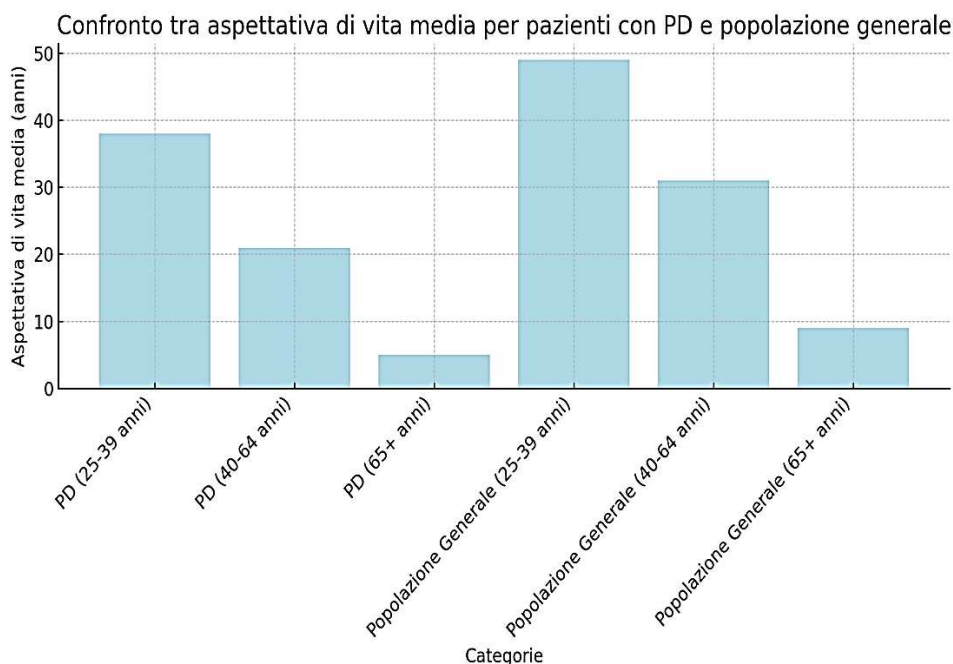
Altri fattori predittivi di eccesso di mortalità nella PD includono la gravità della malattia, comunemente valutata con la scala di Hoehn e Yahr (1967), la presenza di demenza e l'età all'arruolamento, cioè l'età del paziente nel momento in cui entra a far parte di uno studio sulla PD. Levy et al. (2002) hanno confermato che l'insorgenza della demenza nei pazienti con PD è associata a un aumento della mortalità, anche dopo aver migliorato la gravità dei segni motori. I risultati degli studi sulle cause di morte nei pazienti con PD hanno indicato che la polmonite rappresenta la causa di morte più significativa rispetto ai pazienti non affetti da PD (D'Amelio et al., 2006). Altre condizioni possibilmente correlate alla PD, come la cachessia e la "debolezza dovuta all'età avanzata", sono state identificate come significative cause di morte (D'Amelio et al., 2006).

Per quanto riguarda le stime sull'incidenza globale della PD, variano da 5 a oltre 35 nuovi casi per 100.000 individui all'anno. Questa variabilità potrebbe essere dovuta alle differenze nella composizione demografica delle popolazioni studiate o alle metodologie di ricerca impiegate (Twelves et al., 2003). La PD si manifesta raramente prima dei 50 anni, ma l'incidenza aumenta notevolmente,

da 5 a 10 volte, tra la sesta e la nona decade di vita. La prevalenza globale della malattia, stimata complessivamente al 0,3%, cresce significativamente con l'avanzare dell'età, raggiungendo il 3% nelle persone oltre gli 80 anni (Carluccio, 2020; Figura 1.2).

I fattori geografici e razziali spesso mostrano correlazioni complesse, rendendo difficile determinare il contributo relativo di ciascuno al rischio di sviluppare la PD. In alcune popolazioni, come in e tra le popolazioni Inuit, Alaska Native e Native Americane, è stata osservata un'incidenza elevata della malattia. Tale incidenza è probabilmente correlata a fattori genetici, stili di vita ed esposizione a inquinanti ambientali persistenti (Gordon et al., 2012). Le interazioni tra fattori genetici e ambientali giocano un ruolo significativo nel rischio di sviluppare la PD sporadica. Si riscontra un'incidenza più alta tra coloro esposti a pesticidi e lesioni cerebrali traumatiche, e un'incidenza inferiore tra fumatori o consumatori di caffeina (Ascherio & Schwarzschild, 2016).

Figura 1.2. Il grafico che confronta l'aspettativa di vita media tra i pazienti con PD nelle diverse fasce di età e la popolazione generale. Le categorie rappresentano i gruppi di età e lo stato di salute, evidenziando la differenza tra i due gruppi. Elaborato da Luca Vignali con Excel (2024; Twelves et al., 2003).



1.6. La Neuropsicologia della PD

Lievi compromissioni cognitive sono frequentemente riscontrate già nei pazienti affetti da PD a esordio, ossia al momento della comparsa dei sintomi motori che portano alla diagnosi. Queste compromissioni riguardano, soprattutto, la memoria e le funzioni esecutive (Aarsland et al., 2003). In aggiunta alla sintomatologia motoria, i pazienti con PD manifestano anche rallentamento psicomotorio, caratterizzato da una ridotta velocità di elaborazione delle informazioni e tempi di reazione prolungati (de Frias et al., 2007). La diminuzione dei livelli di dopamina a livello striatale provoca un'alterazione dei circuiti frontostriatali, specialmente del circuito dorsolaterale, nelle fasi iniziali della malattia (Shulman et al., 2011). Per quanto riguarda le alterazioni neuropsicologiche nei pazienti affetti da PD si riscontrano vari deficit che prenderemo in esame successivamente.

1.6.1. L'attenzione

I deficit dell'attenzione sono caratterizzati dall'incapacità del paziente di concentrarsi e mantenere l'attenzione volontaria o automatica, e dalla tendenza alla distrattibilità (Zgaljardic et al., 2006). In particolare, i pazienti mostrano difficoltà nel dirigere volontariamente l'attenzione verso stimoli ed eventi rilevanti, e fanno fatica a spostare alternativamente l'attenzione da un'attività all'altra (Botha & Carr, 2012). I pazienti affetti da PD generalmente mostrano prestazioni deficitarie in prove di attenzione selettiva, dove devono selezionare le informazioni pertinenti al compito tra più stimoli e inibire quelle che interferiscono (Test di Stroop; Gurvich et al., 2007; Stroop, 1935). Inoltre, si evidenziano deficit anche in prove di attenzione divisa, dove le risorse attentive sono richieste per svolgere più compiti contemporaneamente, come nel *Trail Making Test* (Muslimovic et al., 2005).

1.6.2. Le funzioni esecutive

Prima di trattare dei deficit delle funzioni esecutive è necessario descrivere cosa queste rappresentano. Il termine "funzioni esecutive" è utilizzato per descrivere un insieme di processi psicologici necessari per mettere in atto comportamenti adattativi e orientati verso obiettivi (Koziol & Lutz, 2013). Questi processi includono operazioni di alto livello come la pianificazione, la risoluzione dei problemi, la flessibilità cognitiva, l'autocontrollo, il monitoraggio degli errori, l'inibizione delle risposte automatiche e a correzione degli errori (Alvarez & Emory, 2006). Tutti questi processi consentono all'individuo di coordinare le attività necessarie per raggiungere un obiettivo: formulare intenzioni, sviluppare e implementare piani d'azione e, infine, monitorare le prestazioni e gli esiti (Gilbert & Burgess, 2008).

Rispetto al gruppo di controllo, i pazienti con PD hanno prestazioni inferiori nei test classici usati per la valutazione delle funzioni esecutive, come il *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST; Grant & Berg, 1948; come citato in Muslimovic et al., 2005). Il WCST valuta la capacità delle persone di adattare le strategie in base a indicazioni esterne, la flessibilità strategica, la perseverazione in comportamenti errati e l'incapacità di mantenere o modificare le strategie cognitive (Greve, 2001).

Un altro test è la Torre di Londra (Shallice, 1982; come citato in Altgassen et al., 2007), che valuta le abilità di pianificazione necessarie per spostare alcune pedine da una configurazione iniziale a una finale senza violare le regole prestabilite. Un deficit, infine, nella capacità di recuperare attivamente materiale verbale dal proprio lessico interno si traduce infine in prestazioni inferiori nei pazienti con PD anche nei test di fluency verbale, sia fonologica sia semantica (Dubois & Pillon, 1997).

La sindrome disesecutiva nei pazienti affetti da PD è caratterizzata da una ridotta capacità di produzione, frequenti perseverazioni e difficoltà nel rispetto delle regole (Gentili et al., 2015.). Questi pazienti mostrano prestazioni inferiori rispetto ai controlli anche in test che richiedono pensiero controintuitivo e capacità di stimare, come la Stima dei Tempi e dei Pesi e il *Cognitive Estimation Task*.

Il test di stima dei tempi e dei pesi valuta la capacità di stimare correttamente intervalli di tempo e il peso di oggetti, misurando la percezione sensoriale. È usato per identificare difficoltà cognitive in individui con disturbi neurologici. Il *Cognitive Estimation Task* (CET), invece, richiede ai pazienti di fare stime su grandezze o durate in situazioni che non possono essere risolte con conoscenze dirette (Cipolotti et al., 2018).

1.6.3. La memoria di lavoro

Il modello della memoria di lavoro, proposto da Baddeley e Hitch (1974) descrive un sistema con capacità limitata che temporaneamente mantiene attive e manipola le informazioni. La memoria di lavoro permette di supportare i processi cognitivi umani, fornendo un'interfaccia tra percezione, memoria a lungo termine e azione (Baddeley & Hitch, 1974). I risultati di studi di neurovisualizzazione funzionale hanno evidenziato il coinvolgimento della corteccia prefrontale, in particolare della porzione dorsolaterale, nei processi di memoria di lavoro (Narayanan et al., 2005).

Nella PD si riscontrano deficit nella memoria di lavoro, sia verbale che spaziale (Gurvich et al., 2007), e queste funzioni possono essere esaminate tramite prove specifiche. I test come il *digit span* per la memoria verbale e il *Corsi block-tapping* test per quella visuospatiale analizzano la capacità di ricordare informazioni a breve termine e di processare stimoli visivi o linguistici (Kessels et al., 2000). Queste valutazioni evidenziano spesso difficoltà nei pazienti con Parkinson, risultando utili per monitorare i deficit cognitivi legati alla malattia. I pazienti con PD mostrano deficit soprattutto nelle condizioni che richiedono la manipolazione delle informazioni, rispetto a quelle che richiedono solo il mantenimento dell'informazione (Faglioni et al., 1997).

Graceffa et al. (1999) hanno proposto che il funzionamento del Loop Articolatorio, che fa parte del modello di memoria di lavoro di Baddeley e gestisce la ripetizione e l'elaborazione di informazioni verbali, dipenda dal livello di attenzione richiesto dal compito. Secondo Altgassen et al. (2007), la PD compromette l'efficienza del Buffer Episodico (che integra informazioni da diverse fonti) e dell'Esecutivo Centrale (che dirige l'attenzione e coordina le attività

cognitive), ma non influisce sulla capacità di immagazzinare informazioni verbali o visuospatiali. Per esempio, le difficoltà riscontrate nel test della Torre di Londra, legate alla pianificazione, sono attribuite a un deficit del Buffer Episodico, che compromette l'integrazione tra la memoria a breve termine e quella a lungo termine (Kudlicka et al., 2011).

1.6.4. I disturbi della memoria a lungo termine

I disturbi della memoria a lungo termine sono frequentemente osservati nei pazienti affetti da PD, già nelle fasi iniziali della malattia (Aarsland et al., 2003). Oltre alle evidenti alterazioni della memoria di lavoro, i pazienti con PD mostrano meno deficit nell'apprendere nuove informazioni rispetto ai pazienti con AD (Levy et al., 2002). In passato, si riteneva che i pazienti con disfunzione frontostriatale, come quelli con PD, avessero migliori prestazioni nei test di memoria di riconoscimento rispetto ai test di richiamo libero. Ciò suggeriva un'integrità nel processo di codifica/immagazzinamento e una compromissione nel processo di recupero (Dubois & Pillon, 1997). Tuttavia, questa ipotesi è stata recentemente criticata da diversi studi che hanno evidenziato profili di memoria differenti nei pazienti con PD (Zizak et al., 2005).

Uno studio condotto su 63 pazienti con PD (Weintraub et al., 2004), che erano allo stesso stadio, ha individuato tre sottogruppi distinti. Il primo con prestazioni normali e pochi errori di intrusione nel richiamo libero, il secondo con difficoltà di immagazzinamento e il terzo con difficoltà di recupero. Entrambi i gruppi con deficit di immagazzinamento e di recupero hanno mostrato prestazioni inferiori nel richiamo libero rispetto al primo gruppo. Nonostante ciò, è stato osservato un miglioramento significativo nei test di riconoscimento nei pazienti con deficit di recupero. Questi risultati indicano differenze nelle modalità di memoria tra i sottogruppi, sottolineando l'importanza di valutare diverse componenti della memoria nella valutazione clinica dei pazienti con tali disturbi cognitivi.

I risultati di altri studi hanno confermato che sia le prestazioni nei test di recupero libero sia le prestazioni nei test di riconoscimento sono compromesse in misura simile nei pazienti con PD (Higginson et al., 2005). Whittington et al.

(2006) hanno riportato deficit simili nei pazienti con PD nei test di riconoscimento, richiamo libero e memoria prospettica. In conclusione, i pazienti con PD non presentano un profilo classico di disturbi di memoria (ad es. AD), ma possono mostrare deficit specifici nei singoli processi coinvolti nella memorizzazione delle informazioni.

È importante comprendere il ruolo dell'asimmetria della disfunzione dopaminergica, che è maggiore nel lato in cui si manifestano i sintomi motori, in relazione a numerose funzioni cognitive che presentano correlati neurali asimmetrici (Habib et al., 2003). In passato, si credeva che il deficit di memoria nei pazienti con PD fosse principalmente dovuto a difficoltà di recupero, di fatti, questo processo è stato particolarmente studiato in questa popolazione clinica. Numerosi studiosi (Whittington et al., 2000) si sono concentrati sul recupero facilitato, investigando i meccanismi che portano al riconoscimento di un elemento come nuovo o come già incontrato in precedenza.

Il riconoscimento di un elemento può avvenire in modo vivido (*recollection*), con dettagli sul contesto in cui è stato incontrato, oppure in modo più intuitivo (*familiarity*), senza una vera e propria consapevolezza del contesto in cui l'elemento è apparso in precedenza (Jacoby, 1991). Davidson (2006) ha esaminato il processo di riconoscimento attraverso diverse procedure sperimentali. Questo autore ha evidenziato che, nei pazienti con PD, la modalità di riconoscimento tramite *familiarity* è significativamente compromessa, mentre la modalità di *recollection* rimane relativamente integra (Davidson et al., 2006).

Uno dei metodi utilizzati per esplorare il ricordo e la familiarità è stato l'effetto specchio della frequenza delle parole (Glanzer & Adams, 1985). Questo fenomeno si manifesta in un compito di memoria di riconoscimento "sì-no" a sonda singola. Un altro approccio utilizzato è stato chiedere ai partecipanti di descrivere la propria esperienza soggettiva durante il compito. I risultati hanno evidenziato che è la modalità di riconoscimento attraverso *familiarity* a essere particolarmente deficitaria nei pazienti con MP, mentre la modalità di *recollection* è molto più integra (Baddeley et al., 2001).

1.6.5. I disturbi delle funzioni visuospatiali

I disturbi delle funzioni visuospatiali sono frequentemente riportati in letteratura, ad esempio nel Test di Giudizio di Orientamento di Linee di Benton, che valuta la capacità di percepire e giudicare l'orientamento delle linee, misurando abilità come l'elaborazione spaziale e la percezione visiva (Muslimovic et al., 2005). Questo test è particolarmente utile per identificare deficit associati a lesioni cerebrali o malattie neurodegenerative. Molti test di questo tipo sono basati sul tempo o coinvolgono fattori di pianificazione e destrezza motoria, richiedendo ai pazienti non solo precisione visuospatiala ma anche una coordinazione motoria efficace. Quindi, anche i deficit esecutivi possono influenzare negativamente le prestazioni in tali prove, come ad esempio nella Copia della Figura Complessa di Rey (Meyers & Meyers, 1995). Questo test richiede ai pazienti di copiare e successivamente riprodurre a memoria una figura complessa. Valuta abilità come la pianificazione spaziale e la memoria visiva, risultando utile per individuare deficit cognitivi in pazienti con lesioni cerebrali o disturbi neurodegenerativi (Meyers & Meyers, 1995).

Tuttavia, i risultati di alcuni studi recenti (Mosimann et al., 2004) hanno confermato l'esistenza di un deficit specifico della percezione visiva, nella PD avanzata, indipendente dal deficit esecutivo. Questo deficit è attribuito a una degenerazione neuronale a livello retinico, sottocorticale e corticale (Parnetti & Calabresi, 2006). È importante notare che la presenza di un marcato deficit visuospatiala è considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di allucinazioni visive (Diederich et al., 2009).

1.6.6. I disturbi linguistici

Il linguaggio risulta raramente alterato nella PD, sia nei pazienti dementi sia in quelli non dementi (Emre, 2003). Come menzionato in precedenza, i pazienti con PD presentano spesso deficit di fluenza verbale (Henry & Crawford, 2004), che possono essere interpretati come segni della disfunzione esecutiva piuttosto che come un deficit primario del linguaggio. Infatti, la generazione efficace di

parole richiede capacità intatte di pianificazione e ricerca sistematica nella memoria semantica (Squire & Zola, 1998).

Alcuni pazienti affetti da PD possono presentare difficoltà nella denominazione di oggetti o azioni (Cardona et al., 2021). Studi condotti su un campione di pazienti con PD iniziale hanno individuato un sottogruppo, corrispondente al 9% dei pazienti studiati, che mostra prestazioni compromesse nel Test di Denominazione di Boston, una prova neuropsicologica che misura la capacità di riconoscere e nominare oggetti a partire da immagini. Questo test è spesso utilizzato per valutare il linguaggio e le funzioni cognitive legate all'accesso lessicale, risultando sensibile a deficit linguistici associati a patologie neurodegenerative come il Parkinson (Kaplan et al., 2016). Questi risultati hanno evidenziato variazioni nelle capacità linguistiche e cognitive tra i pazienti con PD, sottolineando l'importanza di valutazioni neuropsicologiche specifiche (Muslimovic et al., 2005).

Cotelli et al. (2007) hanno rilevato un deficit di denominazione sia per gli oggetti sia per le azioni, nei pazienti con PD rispetto ai controlli. È interessante notare che in questo studio la denominazione delle azioni risultava più compromessa rispetto a quella degli oggetti (Cotelli et al., 2007). Questo fenomeno è stato riscontrato anche in altre forme di parkinsonismo associato a demenza di tipo sottocorticale, come la CBD (Silveri & Ciccarelli, 2007). Questi risultati hanno suggerito che l'elaborazione delle informazioni lessicali/semantiche relative alle azioni dipende anche dall'integrità del sistema motorio.

I pazienti con PD possono sperimentare difficoltà nella comprensione delle frasi (Skeel et al., 2001). Tali difficoltà possono essere attribuite a diverse cause. La scarsa flessibilità cognitiva, ad esempio, rende difficile per i pazienti con PD comprendere le frasi relative (Graceffa et al., 1999). Un altro fattore significativo è il deficit nella memoria di lavoro verbale, il quale può influenzare negativamente la capacità di comprendere le subordinate, nelle frasi più complesse e lunghe (Baddeley, 1992). Questi aspetti sottolineano l'importanza di considerare diversi aspetti cognitivi nella valutazione e nella gestione dei pazienti con PD per ottimizzare le strategie di intervento e migliorare la qualità della loro vita.

1.6.7. I disturbi aprassici

I disturbi aprassici sono riportati nella PD, ma meno rispetto ad altre malattie (Emre, 2003). Per esempio, un quadro di aprassia ideomotoria è identificato nel 27% dei pazienti con PD rispetto al 75% dei pazienti con PSP (Leiguarda et al., 1997). L'errore più frequente nei pazienti con PD riguarda l'organizzazione spaziale delle azioni. Nessun paziente mostra deficit nei compiti che coinvolgono gesti intransitivi. Al contrario, si osservano difficoltà nel riconoscimento delle pantomime e si manifesta un quadro di aprassia bucco-facciale (Ruggeri, 2014). Il grado di deficit aprassico, valutato tramite test specifici, è strettamente correlato al deterioramento cognitivo generale, con un'attenzione particolare alla disfunzione esecutiva.

È importante notare che generalmente non vi è una correlazione tra i punteggi nei test di valutazione dell'aprassia e i punteggi delle scale che misurano la disabilità motoria, come l'*Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS; Goetz, 2010). Ciò suggerisce che l'aprassia ideomotoria non può essere spiegata dalla disabilità motoria associata alla PD e che questi aspetti possono essere indagati in modo indipendente (Zadikoff & Lang, 2005). Quencer et al. (2007) hanno mostrato che i pazienti con PD presentano deficit, rispetto ai controlli, in un compito di rotazione, con le dita, di una moneta. Anche se capaci di compiere un tale gesto motorio, i pazienti falliscono. Pertanto, sembra che questo quadro di aprassia degli arti non sia attribuibile alla sindrome acinetico-rigida della PD (Quencer et al., 2007).

1.6.8. I disturbi della cognizione numerica

Zamarian et al. (2006) hanno suggerito che il deficit esecutivo nella PD possa influenzare anche le funzioni cognitive legate al calcolo aritmetico. In uno studio su 15 pazienti non dementi con PD e controlli, sono stati valutati compiti di abilità numerica. I pazienti con PD hanno mostrato difficoltà nel calcolo mentale e nello *span* di calcolo rispetto ai controlli, mentre non sono emersi problemi nel processamento della quantità o nella transcodifica numerica. Questi risultati indicano una specificità nelle difficoltà numeriche nei pazienti con PD,

sottolineando l'importanza di una valutazione dettagliata per ottimizzare la gestione clinica della malattia (Zamarian et al., 2006). I deficit numerici, tuttavia, sono considerati prevalentemente secondari alle difficoltà primarie di memoria di lavoro e alla sensibilità all'interferenza, come osservato nei pazienti con PD (Tamura et al., 2003).

1.7. L'importanza della diagnosi precoce e del monitoraggio cognitivo

Un intervento precoce nella PD preserva neuroni, riduce sintomi e rallenta la malattia; migliora la qualità della vita dei pazienti. Trattamenti tempestivi sono cruciali per migliorare l'*outcome* clinico e socioeconomico complessivo (Murman, 2012). Tuttavia, un trattamento precoce si basa su una diagnosi precoce e, come già sottolineato, la diagnosi e il trattamento precoci della PD possono essere difficili da ottenere (Tinelli et al., 2016). Pertanto, quando emergono i segni motori, il danno neurologico significativo e i cambiamenti strutturali distruttivi hanno già avuto luogo.

La diagnosi di PD, con mezzi convenzionali, identifica una malattia già avanzata e qualsiasi possibilità di ritardare la progressione della malattia può essere già fuori portata. Anche se la diagnosi della PD si basa ancora prevalentemente sull'osservazione clinica dei segni motori, come tremori, rigidità e bradicinesia, negli ultimi anni è stato riconosciuto l'importante ruolo dei sintomi non motori (Leite Silva et al., 2023). Questi sintomi, che possono includere disturbi del sonno, perdita dell'olfatto, depressione e stipsi, compaiono molto prima che i classici sintomi motori si manifestino e possono fornire indicazioni precoci sulla presenza della malattia (Chaudhuri & Schapira, 2009). Oltre a ciò, nuove tecniche diagnostiche, come la neurovisualizzazione cerebrale avanzata e l'uso di biomarcatori, stanno emergendo per supportare una diagnosi più precoce e accurata.

Il dibattito sull'ottimale gestione della PD continua a evolversi e uno dei temi centrali è l'importanza del trattamento precoce. Spesso l'attenzione è focalizzata sui sintomi motori, come tremori e difficoltà motorie evidenti, che caratterizzano

gli stadi avanzati della malattia (Mailankody et al., 2017). Tuttavia, l'enfasi sul trattamento precoce solleva interrogativi cruciali sul potenziale di migliorare significativamente gli esiti clinici e la qualità della vita dei pazienti.

Il trattamento precoce nella PD presenta una serie di vantaggi chiave che vanno oltre la semplice gestione dei segni motori. In primo luogo, si ritiene che l'inizio tempestivo della terapia possa contribuire a ridurre i segni motori, come tremori e rigidità, ma anche a mitigare i sintomi non motori (Tinelli et al., 2016). Ciò può tradursi in un miglioramento complessivo della qualità della vita del paziente. I pazienti non trattati o sotto-trattati possono sperimentare un rapido deterioramento dei sintomi e una significativa riduzione della qualità della loro vita (Rees et al., 2018).

Intervenire precocemente potrebbe contribuire a stabilizzare la condizione del paziente e a ritardare la manifestazione di sintomi più gravi. Tuttavia, affrontare la PD, in uno stadio precoce, non è privo di sfide. Una di queste è rappresentata dalla necessità di identificare precocemente la malattia, spesso mimetizzata da altri disturbi o perché i sintomi lievi e non specifici. Inoltre, esistono questioni legate alla definizione di "trattamento precoce" e ai criteri che dovrebbero guidare la decisione terapeutica (Tinelli et al., 2016)

1.8. Test di screening neuropsicologico nella PD

Nella complessa cornice della PD, il monitoraggio cognitivo e l'impiego di test neuropsicologici giocano un ruolo cruciale nell'offrire una gestione completa e mirata della condizione del paziente (Biundo et al., 2013). Questi strumenti forniscono un'illuminante finestra sulle funzioni cognitive del paziente, permettendo così una diagnosi più tempestiva, la personalizzazione del trattamento, una valutazione accurata dell'efficacia terapeutica e una pianificazione assistenziale ottimale. I test neuropsicologici sensibili possono rilevare sottili variazioni nelle funzioni cognitive, consentendo una diagnosi precoce e l'avvio tempestivo di interventi mirati (Zucchella et al., 2018).

Identificare e trattare precocemente i sintomi cognitivi può contribuire a rallentare il loro deterioramento e migliorare il quadro clinico generale del paziente. Una valutazione dettagliata delle funzioni cognitive attraverso test

neuropsicologici fornisce una base solida per la pianificazione di un trattamento personalizzato (Janvin et al., 2003). Ad esempio, se i test indicano una ridotta capacità di memoria di lavoro, potrebbe essere consigliabile integrare strategie cognitive specifiche nel regime terapeutico del paziente. Il monitoraggio regolare delle funzioni cognitive, attraverso test neuropsicologici, consente una valutazione continua dell'efficacia del trattamento (Zucchella et al., 2018).

I cambiamenti nel punteggio dei test nel corso del tempo possono fornire preziose informazioni sull'andamento della malattia e sull'effetto delle terapie utilizzate. Conoscere le specifiche sfide cognitive del paziente consente di adattare le strategie di assistenza per soddisfare le sue esigenze uniche. Ad esempio, se il paziente mostra difficoltà nella pianificazione e nell'esecuzione di compiti complessi, potrebbe essere necessario fornire un supporto aggiuntivo per svolgere attività quotidiane o per mantenere la sicurezza (Harvey, 2012).

I test neuropsicologici non solo forniscono una valutazione delle funzioni cognitive, ma anche un'indicazione del rischio di complicazioni associate. I sintomi cognitivi, come la ridotta capacità di attenzione e l'impulsività, possono aumentare il rischio di cadute e altri incidenti (Janvin et al., 2003). Il monitoraggio regolare consente di identificare i pazienti a rischio e di adottare misure preventive per mitigare tali rischi, migliorando così la sicurezza e il benessere complessivo del paziente. In conclusione, il monitoraggio cognitivo attraverso test neuropsicologici rappresenta una pietra miliare nella gestione della PD (Zucchella et al., 2018).

Questi strumenti forniscono dati oggettivi e dettagliati sulle funzioni cognitive del paziente, consentendo una diagnosi precoce, una pianificazione terapeutica mirata, una valutazione continua dell'efficacia del trattamento e una pianificazione assistenziale ottimale. Integrare il monitoraggio cognitivo nella gestione globale della PD non solo migliora la qualità della vita del paziente, ma contribuisce anche a ridurre il rischio di complicazioni e a garantire un trattamento più efficace e personalizzato (Roebuck-Spencer et al., 2017).

Tra i test neuropsicologici quelli che valuteremo sono i test di *screening*. Questi test mirano a identificare rapidamente e con precisione lo stato cognitivo di una persona e sono essenziali sia per scopi clinici sia per la ricerca. In molti

servizi sanitari, conoscere lo stato cognitivo "globale" di un paziente può essere estremamente utile a fini diagnostici e prognostici (Block et al., 2017). I deficit cognitivi possono essere il segno di un disturbo neurologico primario, ma possono anche essere il risultato di effetti indiretti di altre patologie sul funzionamento dell'encefalo.

In alcuni casi, un quadro sintetico del funzionamento cognitivo del paziente può essere utile per definire meglio la diagnosi o per adattare il trattamento. Tuttavia, poiché una valutazione neuropsicologica approfondita non è sempre necessaria o possibile, brevi *screening* cognitivi sono spesso una scelta ottimale nella ricerca e nei servizi clinici (Malloy et al., 1997). Un'altra ragione per preferire i test di *screening* neuropsicologico ai test più lunghi è il fatto che i pazienti potrebbero non essere in grado di far fronte alle richieste di un'intera valutazione neuropsicologica. I test di *screening* possono fornire un quadro sintetico della cognizione, piuttosto che un quadro disomogeneo di diverse funzioni cognitive (Riello et al., 2021).

Un limite dei test di *screening* neuropsicologico è che, sebbene comunemente utilizzati per diverse patologie, sono stati sviluppati per popolazioni cliniche specifiche. Ad esempio, il *Mini-Mental State Examination* (MMSE; Folstein et al., 1975) è stato originariamente focalizzato sulla demenza di tipo AD. Il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) è uno strumento sviluppato per rilevare il deterioramento cognitivo lieve (MCI), essendo particolarmente sensibile nella valutazione di pazienti con questa condizione. Il MoCA si somministra in circa 10 minuti utilizzando carta e penna e valuta molteplici domini cognitivi, tra cui memoria (immediata e differita), abilità visuo-spaziali, funzioni esecutive, calcolo, attenzione, concentrazione, memoria di lavoro, linguaggio e orientamento temporale e spaziale. È stato dimostrato che il MoCA ha una maggiore sensibilità rispetto al MMSE, soprattutto per individuare casi precoci di deterioramento cognitivo.

I risultati di numerosi studi hanno sottolineato la sua utilità in diverse condizioni neurologiche, tra cui la PD la sclerosi multipla e l'epilessia. Ad esempio, Dalrymple-Alford et al. (2010) hanno esaminato la capacità del MoCA di distinguere tra pazienti con PD e differenti livelli di compromissione cognitiva,

evidenziando un'elevata sensibilità (81%) nel rilevare demenza da PD (PD-D) e (90%) per MCI da PD (PD-MCI). Anche Vásquez et al. (2019) hanno rilevato che il MoCA ha identificato anomalie cognitive nell'80% dei pazienti, nonostante punteggi normali al MMSE, suggerendo che il MoCA sia un test più sensibile per il rilevamento precoce del MCI.

Hoops et al. (2009) hanno confrontato il MoCA con il MMSE su 132 partecipanti con PD. I risultati hanno mostrato che circa un terzo dei partecipanti aveva disturbi cognitivi, con punteggi medi più bassi al MoCA (25) rispetto al MMSE (28.1). Sebbene entrambi i test abbiano una validità discriminante simile, il MoCA si è rivelato superiore come strumento di screening per MCI e demenza, anche se è necessaria una conferma con test neuropsicologici più approfonditi, data la specificità non ottimale del MoCA. Questo ne conferma l'utilità nella pratica clinica per la diagnosi precoce di declino cognitivo.

Al contrario, altri test di screening sono adatti a un'ampia gamma di patologie, come il *Global Examination of Mental State* (GEMS), sviluppato da Mondini et al. (2022), che si distingue per la sua flessibilità di somministrazione, con versioni in presenza (GEMS), telefoniche (Tele-GEMS) e autosomministrate a distanza (Auto-GEMS). Il GEMS include due versioni parallele, GEMS-A e GEMS-B, progettate per evitare l'effetto-pratica e garantire l'affidabilità dei punteggi nelle somministrazioni ripetute, rendendolo un valido strumento per la valutazione di diverse patologie neurologiche.

Un problema comune dei test di *screening* è che il loro punteggio globale deriva dalla somma di tutti gli item di ogni sottocompito, ma non viene attribuito lo stesso peso al punteggio globale per tutti i sottocompiti cognitivi. Per esempio, nel MMSE (Folstein et al., 1975), il punteggio totale è 30, dove 10 punti (un terzo) sono assegnati all'orientamento (nello spazio e nel tempo), mentre solo 1 punto è destinato all'aprassia costruttiva. Un altro esempio è il MoCA (Nasreddine et al., 2005) in cui 6 punti sono attribuiti alla sezione visuospatiale/esecutiva, mentre 3 punti sono attribuiti alla sezione di denominazione.

1.9. Obiettivo della ricerca

Il presente studio ha avuto l'obiettivo di confrontare, per la prima volta, la prestazione dei pazienti con PD o parkinsonismi atipici al MoCA (versione 8.1; Dapor et al., 2024) e al GEMS (Mondini et al., 2022). Il GEMS, pur mostrando potenziale valutativo, è stato valutato in un unico studio specifico per il PD (Mondini et al., 2022). I risultati hanno suggerito che il GEMS è efficace nel distinguere i pazienti con PD dai controlli sani. Ciononostante, si tratta di un unico studio; inoltre, mancano altri studi di confronto tra il GEMS e altri test di screening neuropsicologica (ad es. MoCA). Quindi, sono necessarie ulteriori ricerche per confermare la sua efficacia.

Al contrario, il MoCA è stato validato in numerosi contesti clinici, dimostrandosi uno strumento affidabile. Studi come quello di Castelli et al. (2024) hanno mostrato l'efficacia del MoCA nel rilevare deficit cognitivi, soprattutto nei domini esecutivo e attentivo, sebbene ci fossero presenti alcune limitazioni anche nel dominio visuospatiale e mnesico. Hendershott et al. (2017) hanno confermato la capacità delle sottosezioni del MoCA di individuare deficit specifici, con una maggiore sensibilità nelle funzioni esecutive rispetto a quelle visuospatiali e di memoria. Inoltre, studi internazionali condotti in Iran, Brasile (Emsaki et al., 2011; Koshimoto et al., 2023) e Italia (D'Iorio et al., 2023) hanno ulteriormente supportato il ruolo del MoCA nel distinguere tra demenza e deterioramento cognitivo lieve. Il MoCA si è anche mostrato superiore al MMSE per la diagnosi precoce del deterioramento cognitivo, soprattutto nelle funzioni visuospatiali e di attenzione, e più sensibile nel rilevare il declino cognitivo post-intervento nei pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale profonda (*DBS: Deep Brain Stimulation*).

Riassumendo, nel presente studio abbiamo confrontato per la prima volta la prestazione, al GEMS e al MoCA, di pazienti affetti da PD e da parkinsonismi atipici. Inizialmente, abbiamo indagato la validità di costruito indagando se le prestazioni dei pazienti nei due test erano correlate positivamente. Infatti, una correlazione positiva era attesa, qualora i due test misurassero funzioni cognitive simili. In seguito, abbiamo testato se le prestazioni dei pazienti al GEMS potevano predire le loro prestazioni al MoCA e viceversa. Infine, abbiamo

esplorato quale dei due test era più sensibile nel rilevare segni di disfunzione cognitiva nei pazienti con PD o parkinsonismi atipici.

CAPITOLO 2: METODO

2.1. Partecipanti

I partecipanti sono stati selezionati in base alla diagnosi di PD o parkinsonismi atipici durante la loro degenza presso la casa di cura Villa Margherita-Vicenza (febbraio-giugno, 2024), effettuata mediante la scala UPDRS (Goetz, 2010) che valuta i sintomi motori e non motori della PD. La UPDRS è suddivisa in quattro sezioni: aspetti non motori, attività quotidiane, sintomi motori e complicazioni motorie. Sono stati testati 21 pazienti, ma uno ha dovuto ritirarsi per motivi personali. Il campione finale della ricerca comprendeva 20 pazienti (11 uomini e 9 donne). Tutti i partecipanti sono stati valutati in fase “on”.

Sebbene il campione potesse includere pazienti con PD o parkinsonismi atipici, alla fine tutti i pazienti erano affetti da PD idiopatico. Sul campione di 20 partecipanti sono state condotte delle analisi descrittive con il software JASP (versione: 0.17.1; JASP Team, 2024; Tabella 2.1). Le fasce d'età dei partecipanti variavano dai 56 agli 81 anni, con un'età media di 72.15 anni, con *SD* di 5.244. La scolarità media dei partecipanti era di 11.35 anni con *SD* di 4.196, con un *range* che andava da un minimo di 5 anni a un massimo di 18 anni. Per quanto riguarda la dominanza manuale, tutti i partecipanti hanno dichiarato di essere destrimani.

Ogni partecipante ha fornito il proprio consenso informato, e lo studio è stato approvato dal Comitato etico della ricerca psicologica. Questo ha permesso il rispetto delle normative etiche e la tutela dei diritti dei partecipanti in funzione della Dichiarazione di Helsinki. Sono stati esclusi tassativamente partecipanti con presenza di malattie neurologiche cumulative alla PD (come ictus, traumi cranici, epilessia, tumori cerebrali, infezioni cerebrali) o psichiatriche (come depressione, disturbo bipolare, mania, d'ansia, disturbi di personalità, alimentari o psicotici) che potessero rendere non valida la valutazione.

È stato doveroso escludere chiunque rientrasse in una di queste casistiche anche se dichiarato successivamente o in fase di reclutamento. In conclusione, il campione analizzato offre una panoramica bilanciata delle caratteristiche

demografiche e cliniche dei partecipanti affetti da PD. Questo ha permesso di ottenere una base solida per l'analisi dei dati e le conclusioni dello studio. La varietà nelle età e nella scolarità, insieme alla distribuzione equilibrata per sesso biologico, contribuisce alla robustezza dei risultati ottenuti.

Tabella 2.1. Statistiche descrittive (età e scolarità).

	Età	Scolarità
Valid	20	20
Missing	0	0
Mdn	72.000	10.500
M	72.150	11.350
SEM	1.173	0.938
95% CI M Upper	74.604	13.314
95% CI M Lower	69.696	9.386
SD	5.244	4.196
Skewness	-0.685	0.482
SE of Skewness	0.512	0.512
Kurtosis	0.632	-1.063
SE Kurtosis	0.992	0.992
Minimum	59.000	5.000
Maximum	81.000	18.000

2.2. Materiali

2.2.1. Il consenso informato

Il consenso informato è un documento che garantisce al partecipante di uno studio la piena comprensione degli obiettivi, delle procedure e dei rischi, e il diritto di accettare o rifiutare volontariamente la partecipazione. Garantisce anche la riservatezza e la gestione etica dei dati personali. I partecipanti hanno accettato di rispondere a questionari e test cognitivi per la valutazione di memoria, linguaggio e altre funzioni cognitive, con la possibilità di ritirarsi in qualsiasi momento senza conseguenze. Copia del consenso informato si trova in Appendice.

2.2.2. Il GEMS e il MoCA

2.2.2.1. Il GEMS

I test di *screening* neuropsicologico, che prenderemo in considerazione, sono il GEMS e il MoCA (versione 8.1; Appendice). La scelta dei test è avvenuta in base alla popolazione di somministrazione ovvero partecipanti affetti da PD. Il GEMS, sviluppato da Mondini et al. (2022), rappresenta uno strumento di *screening* neuropsicologico distintivo per la sua pluralità di modalità di somministrazione, che includono la versione in presenza (GEMS), la modalità telefonica (Tele-GEMS; Montemurro et al., 2023) e l'autosomministrazione a distanza (Auto-GEMS; Ferretti, 2023).

Il GEMS è costituito da due versioni parallele, il GEMS-A e il GEMS-B, progettate per mitigare l'effetto-pratica, un errore sistematico che potrebbe influenzare la affidabilità dei punteggi in seguito a somministrazioni ripetute nel tempo (Mondini et al., 2022). Precedentemente alla somministrazione del GEMS deve essere somministrato il S-CRIq (*Short-Cognitive Reserve Index*; Mondini et al., 2023) al fine di conoscere quella che era la riserva cognitiva. Per riserva cognitiva si intende la capacità dei processi cognitivi di adattarsi in modo efficiente, flessibile e capace, spiegando perché alcune persone sono più resistenti rispetto ad altre agli effetti dell'invecchiamento cerebrale, alle patologie o a lesioni neurologiche (Mondini et al., 2023).

Il S-CRI-Q è un questionario che raccoglie e quantifica le principali attività cognitivamente stimolanti svolte da una persona nel corso della sua vita adulta. Il S-CRIq è uno strumento composito che valuta l'istruzione, le attività lavorative e le attività del tempo libero misurate su tre sottoindici: *CRI-Scuola*, *CRI-Lavoro* e *CRI-Tempo libero*. Le tre scale sono strumenti utilizzati per valutare la riserva cognitiva di un individuo:

1. *CRI-Scuola*: misura il livello di istruzione e formazione ricevuta, come anni di scuola, corsi o diplomi ottenuti.
2. *CRI-Lavoro*: valuta le esperienze professionali e le competenze acquisite durante la vita lavorativa, inclusi i ruoli svolti e le responsabilità.

3. *CRI-Tempo libero*: esamina le attività svolte nel tempo libero, come la lettura, la partecipazione a eventi culturali o hobby che stimolano le capacità cognitive.

Queste scale permettono di comprendere meglio l'impatto delle esperienze di vita sulla riserva cognitiva. Il punteggio globale, detto *Cognitive Reserve Index*, è la media di questi tre. Nella nuova versione breve online, il *CRI-Scuola* e il *CRI-Lavoro* sono equivalenti a quelle del *CRIq* originale (Nucci et al., 2012). Tuttavia, nel nuovo *S-CRIq*, la somministrazione online consente una raccolta più agile di queste informazioni.

Il *CRI-Scuola* viene registrato selezionando direttamente il livello raggiunto (senza dover calcolare gli anni di istruzione). Allo stesso modo, l'occupazione (o le occupazioni, se ce n'era più di una) nello *S-CRIq* sono scritte direttamente e selezionate da un ampio database di circa 6000 lavori derivati dalla *International Standard Classification of Occupation* (<https://ilostat.ilo.org/methods/concepts-and-definitions/classification-occupation/>) che si classifica automaticamente in cinque classi in base al carico cognitivo e alla responsabilità coinvolti (Mondini et al., 2023). La differenza principale tra il *CRIq* e l'*S-CRIq* è il numero di item nella parte del questionario relativa alle attività del tempo libero (*CRI-Tempo libero*). Delle 17 attività originarie registrate dal *CRIq*, l'*S-CRIq* ne registra solo 5. A questi cinque item ne è stato aggiunto uno nuovo, che include alcune attività dei tre item originali.

Nel presente studio abbiamo usato il *GEMS-A* che è composto da undici prove che valutano vari domini cognitivi fondamentali, tra cui orientamento, memoria immediata, capacità di ricordare i mesi all'indietro o memoria di lavoro, abilità visuo-spaziali e costruttive (prova del puzzle), valutazione dell'abilità di lettura dell'orologio, memoria differita, denominazione, comprensione, attenzione visiva, fluency verbale e comprensione delle metafore (Ammaturo, 2022).

Di seguito, verranno descritti brevemente i sotto-test che costituiscono il *GEMS*:

1. *Orientamento*: questa prova include una serie di domande poste al partecipante al fine di valutare il suo orientamento spazio-temporale. Le domande possono includere informazioni come la stagione attuale,

l'anno in corso, la città o il comune in cui ci si trova e la posizione della porta rispetto alla posizione attuale del partecipante. Il punteggio ottenibile varia da 0 a 4.

2. *Memoria immediata*: in questa prova, al partecipante vengono presentate sei parole che devono essere ripetute immediatamente dopo l'ascolto. È specificato che queste parole devono essere tenute in memoria perché saranno richieste successivamente, senza la necessità di ricordarle nell'ordine esatto in cui sono state presentate. Il punteggio massimo ottenibile è 6, corrispondente al numero di parole correttamente ricordate.
3. *Mesi all'indietro*: questa prova richiede al partecipante di recitare i mesi dell'anno in ordine inverso a partire da dicembre, procedendo a ritroso di due mesi alla volta e saltando un mese alla volta (ad es. "dicembre, ottobre... vada avanti lei, finché non la fermo"). Questa valutazione mira a misurare la memoria di lavoro del partecipante e il punteggio assegnato va da 0 a 5, con un punto attribuito per ogni mese correttamente riportato.
4. *Prova del puzzle/abilità visuo-spaziali/costruttive*: questa prova richiede al partecipante di riordinare i quattro pezzi di una figura mostrata al fine di ricreare correttamente l'immagine originale. La valutazione mira a misurare le abilità visuo-spaziali e visuo-costruttive del partecipante. Il punteggio assegnato varia da 0 a 4, riflettendo il grado di precisione nel completamento del puzzle.
5. *Test dell'Orologio*: in questa prova, viene presentato uno stimolo rappresentante un cerchio e al partecipante viene richiesto di riconoscerlo come il quadrante di un orologio. Successivamente, il partecipante deve inserire i numeri dell'orologio nelle posizioni corrette e disegnare le lancette sulle ore 11:20', mantenendo una disposizione dei numeri accurata e rispettando gli assi principali. Questa prova valuta le abilità immaginative e visuo-spaziali. Viene assegnato un punteggio di 3 se i numeri sono inseriti correttamente e le lancette sono disegnate in modo accurato.

6. *Memoria differita*: al partecipante viene richiesto di recuperare le parole presentate nella prova di memoria immediata, valutando così la memoria a lungo termine. Il punteggio può variare da 0 a 6, riflettendo il numero di parole correttamente recuperate.
7. *Denominazione*: questa prova coinvolge la presentazione di quattro immagini a colori al partecipante, chiedendogli di nominarle. L'obiettivo è valutare le abilità visuo-percettive e linguistiche (capacità di accesso al lessico fonologico di uscita) del partecipante. Un punto viene assegnato per ogni denominazione corretta, con un *range* di punteggio da 0 a 4.
8. *Comprensione*: in questa prova, al partecipante viene data una consegna verbale, come ad esempio "Con il dito della mano destra (o sinistra, se dominante), tocchi il naso dopo aver toccato la fronte", e viene chiesto, al partecipante, di eseguire il compito. La valutazione mira a misurare la comprensione verbale, le abilità prassiche e la capacità di pianificare movimenti in sequenza. Vengono assegnati tre punti se viene utilizzata la mano corretta e se la sequenza fronte-naso viene rispettata.
9. *Attenzione visiva*: in questa prova, al partecipante viene chiesto di individuare, all'interno di due file di figure simili, una specifica figura bersaglio. Questa prova valuta le abilità visuo-spaziali, l'attenzione visiva e le capacità percettive del partecipante. Viene assegnato un punto per ogni figura identificata correttamente, fino a un massimo di 5 punti, mentre viene sottratto un punto per ogni figura identificata erroneamente, con un punteggio minimo di 0.
10. *Fluenza verbale*: in questa prova, il partecipante deve generare il maggior numero possibile di parole che iniziano con la lettera "T" (ad eccezione dei nomi di città o persone), entro un minuto. Questo compito valuta l'accesso al lessico, il recupero lessicale, le strategie di ricerca e il funzionamento esecutivo del partecipante. Viene assegnato un punto per ogni parola correttamente generata, con un massimo di 20 punti.
11. *Comprensione di metafora*: in questa prova, al partecipante viene presentata una frase metaforica e viene chiesto di scegliere tra tre

opzioni quella che spiega correttamente il significato della metafora. La frase fornita è "Oggi ho visitato la biblioteca della città. Quell'archivio è una miniera". Questa prova valuta le abilità di comprensione del linguaggio figurato, il pensiero astratto e la capacità di fare inferenze. Viene assegnato un punto se il partecipante fornisce la spiegazione corretta della metafora.

Ogni sotto-test del GEMS genera un punteggio grezzo che viene successivamente ponderato affinché tutte le prove abbiano uguale impatto sul punteggio finale, corrispondente a nove punti per ciascuna prova. Il punteggio ponderato globale, derivante dalla somma dei singoli punteggi ponderati, varia da 0 a 99, e viene, infine, aggiunto un punto per raggiungere 100.

Considerare un punteggio globale derivante da prove equamente pesate fornisce un profilo cognitivo bilanciato e imparziale. Questo è importante poiché i domini cognitivi sono correlati e interdipendenti tra loro. Le prestazioni in una prova possono essere influenzate da diverse funzioni cognitive. Tuttavia, i punteggi globali offrono solo una stima approssimativa delle capacità cognitive di un individuo. Non devono essere considerati una valutazione cognitiva definitiva e completa. Una valutazione accurata richiede l'analisi del contesto clinico, della storia medica e dei sintomi riportati.

2.2.2.2. Il MoCA

Il secondo test di *screening* neuropsicologico preso in esame è il MoCA (Nasreddine et al., 2005). L'importanza del MoCA risiede nella sua capacità di fornire una valutazione veloce e precisa delle funzioni cognitive, fondamentale per la diagnosi precoce e la gestione di condizioni neurodegenerative. Va notato che, mentre gli studi menzionati hanno utilizzato la versione precedente MoCA (7.1), nella presente ricerca è stata impiegata la versione 8.1 (Dapor et al., 2024). Il punteggio massimo ottenibile nel MoCA (8.1) è di 30 punti. I sotto-test che compongono il MoCA sono descritti nel dettaglio di seguito:

1. *Trail Making Test* (TMT): questa prova valuta la capacità di pianificazione visuospatiale e i processi visuo-motori. Il partecipante

deve collegare in sequenza i numeri (da 1 a 5) e le lettere (dalla A alla E), alternandoli, fino ad arrivare alla lettera E. Il punteggio massimo è di un punto se il partecipante completa con successo il modello senza errori di incrocio o sovrapposizione delle linee. In caso di anche un solo errore non corretto immediatamente, il punteggio assegnato è zero.

2. *Copia di un Cubo*: in questa prova, il partecipante deve copiare il disegno di un cubo lievemente ruotato. Il disegno deve essere tridimensionale, con tutte le linee presenti nel disegno originale e senza linee aggiuntive. I prismi rettangolari sono accettati. Il punteggio massimo è di un punto, assegnato solo se tutti i suddetti criteri vengono rispettati.
3. *Disegno a memoria di un orologio*: in questa prova viene richiesto al partecipante di disegnare un orologio a memoria, inserendo lancette, numeri e impostando l'orario alle 11:10'. Il punteggio massimo è di tre punti totali: uno per il contorno, che deve essere un cerchio regolare e poco distorto; uno per i numeri, che devono essere presenti nelle posizioni corrette; e uno per le lancette, che devono indicare l'ora giusta.
4. *Denominazione*: In questa prova, al partecipante vengono presentate tre figure da denominare. Gli stimoli consistono nel disegno di un elefante, di un rinoceronte e di un dromedario. Viene assegnato un punto per ogni stimolo denominato correttamente. Per il terzo disegno, sia la parola "dromedario" che "cammello" sono accettate come risposta corretta.
5. *Memoria immediata*: Questa prova consiste nell' esporre al partecipante una lista di parole (faccia, velluto, margherita, chiesa, rosso) che deve memorizzare e successivamente richiamare. Dopo una prima ripetizione, il partecipante viene sollecitato a riascoltare le parole e a ricordarle nuovamente, indipendentemente dall'accuratezza della sua prestazione nella prima ripetizione. Non viene assegnato alcun punteggio.

6. *Digit span in avanti*: il partecipante deve ascoltare e poi ripetere una serie di cinque numeri ad alta voce. Viene assegnato un punto solo se tutti i numeri vengono ricordati correttamente e nell'ordine corretto.
7. *Digit span all'indietro*: in questa prova, il partecipante deve ripetere una serie di tre numeri all'indietro. Viene assegnato un punto se i numeri vengono ripetuti correttamente nell'ordine inverso.
8. *Attenzione sostenuta*: il partecipante deve battere sul tavolo ogni volta che sente pronunciare la lettera "A", mentre l'esaminatore legge ad alta voce una serie di lettere. Viene assegnato un punto se al massimo è presente un errore (un errore consiste in un colpo ad una lettera sbagliata o nessun colpo alla lettera giusta).
9. *Sottrazione seriale*: Il partecipante deve sottrarre 7 da un numero di partenza (100) per cinque volte consecutive ed enunciare i risultati ottenuti. Viene assegnato un massimo di 3 punti per quattro o cinque sottrazioni corrette, 2 punti per due o tre corrette e 1 punto per una sola sottrazione corretta.
10. *Ripetizione di frasi*: il partecipante deve ripetere esattamente due frasi pronunciate dallo sperimentatore. Viene assegnato un punto per ogni frase ripetuta correttamente, con un massimo di due punti.
11. *Fluenza verbale*: in un minuto, il partecipante deve elencare tutte le parole che gli vengono in mente che iniziano con la lettera "F", escludendo nomi propri, numeri e forme diverse dello stesso verbo. Viene assegnato un punto se il numero di parole valide è pari o superiore a 11.
12. *Memoria (richiamo differito)*: in questa prova, il partecipante deve ricordare le cinque parole precedentemente ascoltate. Il punteggio massimo è di cinque punti, un punto per ogni parola ricordata spontaneamente. Viene calcolato anche il sotto-punteggio MoCA-MIS, con un massimo di 15 punti. Se il partecipante non ricorda una o più parole, viene fornito un suggerimento categoriale (semantico). Ad esempio, per la parola "faccia", si fornisce il suggerimento: "La prima parola era una parte del corpo". Se anche con il suggerimento

semantico la parola non viene ricordata, si fornisce un aiuto mediante una modalità di risposta a scelta multipla; ad esempio: "Quale tra queste parole crede sia quella corretta: naso, faccia o mano?". Ogni parola ricordata spontaneamente vale tre punti, ogni parola ricordata mediante suggerimento semantico vale due punti, e, infine, ogni parola riconosciuta tramite scelta multipla vale un punto.

Il MoCA-MIS, una componente del MoCA, si concentra sul richiamo differito e appartiene al dominio cognitivo della memoria. Dopo una fase di riconoscimento di figure, il partecipante esegue una prova di memoria immediata, durante la quale deve ripetere ad alta voce una lista di cinque parole fornite (faccia, velluto, chiesa, margherita, rosso) per due volte consecutive. Successivamente, altri sotto-test vengono completati prima di affrontare il compito di richiamo differito. Nel compito di richiamo differito, il partecipante è invitato a ricordare e ripetere ad alta voce le cinque parole fornite in precedenza. Se il partecipante riesce a ricordare tutte le parole, viene assegnato il punteggio massimo di 5/5 (un punto per ogni parola), portando il MoCA-MIS a 15 punti (tre punti per ogni parola ricordata, quindi tre punti moltiplicati per cinque). Se il partecipante non riesce a ricordare una o più parole, l'esaminatore fornisce un suggerimento semantico (per esempio, "La prima parola era una parte del corpo").

Nel caso in cui il partecipante non riesca a ricordare una parola nemmeno con il suggerimento semantico, si offre un ulteriore aiuto mediante una modalità di riconoscimento tramite risposta a scelta multipla. Ad esempio, l'esaminatore potrebbe chiedere: "Quale tra queste parole crede sia quella corretta: naso, faccia o mano?". Per ogni parola ricordata spontaneamente, il partecipante ottiene tre punti, per ogni parola ricordata dopo il suggerimento semantico, il partecipante ottiene due punti. Infine, per ogni parola riconosciuta tra quelle a scelta multipla, il partecipante ottiene un punto. Ad esempio, se il partecipante ricorda spontaneamente "margherita" e "chiesa" (ottenendo tre punti per ogni parola), "rosso" con il suggerimento semantico (ottenendo due punti) e

"velluto" e "faccia" con la modalità a scelta multipla (ottenendo un punto), il punteggio finale del MoCA-MIS sarà 10/15. Il MoCA-MIS potrebbe quindi fornire informazioni utili nella previsione dell'evoluzione del deterioramento cognitivo e nel monitoraggio nel tempo del declino cognitivo o della progressione da MCI a condizioni più gravi (Simonetto, 2023).

13. *Orientamento spazio-temporale*: in questa prova, al partecipante veniva chiesto di riportare la data, il mese, l'anno, il giorno della settimana, il luogo e la città in cui si trovava al momento della somministrazione. Il punteggio massimo è di sei punti.

2.3. Procedura

La selezione dei partecipanti per questa ricerca è avvenuta presso la casa di cura Villa Margherita, concentrandosi su coloro che erano degenti tra febbraio e giugno 2024. Il criterio principale di inclusione riguardava la diagnosi di PD o parkinsonismi atipici. Questa scelta è stata motivata dall'obiettivo di studiare specificamente le caratteristiche e le risposte di questi gruppi di partecipanti in relazione ai test neuropsicologici somministrati.

È stato fondamentale ottenere il consenso informato da parte dei partecipanti riguardo al trattamento dei loro dati personali. Questo processo è stato gestito attraverso la lettura ad alta voce della modulistica, garantendo che i partecipanti fossero pienamente consapevoli degli scopi della ricerca e del modo in cui i loro dati sarebbero stati utilizzati. La trasparenza e il rispetto della privacy sono stati aspetti prioritari durante questa fase.

La somministrazione dei test neuropsicologici è stata organizzata in modo tale da non comportare alcuno sforzo eccessivo per i partecipanti. Questo approccio ha garantito che la partecipazione alla ricerca non influisse negativamente sul loro benessere generale. I test sono stati condotti in momenti appropriati, rispettando i tempi di riposo e le condizioni cliniche di ciascun paziente, per minimizzare il rischio di stress o affaticamento.

In sintesi, la fase di individuazione dei partecipanti è stata caratterizzata da criteri di inclusione rigorosi e ben definiti, dalla necessità del consenso informato

e dall'attenzione al benessere dei partecipanti. Questi elementi hanno garantito la raccolta di dati affidabili e la tutela della dignità e della salute dei partecipanti coinvolti nello studio.

2.3.1. Sequenza delle Valutazioni con MoCA, GEMS e S-CRIq

Le valutazioni neuropsicologiche sono state eseguite in due sedute differenti per ogni soggetto per garantire accuratezza e ridurre il sovraccarico cognitivo. Nella prima seduta, al 50% dei partecipanti veniva somministrato il MoCA, mentre nella seconda seduta il GEMS e l'S-CRIq. Per l'altro 50% dei partecipanti, l'ordine è stato invertito: il GEMS e l'S-CRIq sono stati somministrati nella prima seduta e il MoCA nella seconda. Questa procedura è stata adottata per migliorare la robustezza statistica dei dati raccolti, consentendo un confronto equilibrato tra i diversi gruppi.

La decisione di dividere le valutazioni in due sessioni è stata presa per evitare il sovraccarico della memoria di lavoro dei partecipanti. Somministrare tutti i test in una sola sessione avrebbe potuto affaticare i soggetti, compromettendo le loro prestazioni e, di conseguenza, la validità dei risultati. Distribuendo i test su due sessioni, abbiamo garantito che ogni valutazione fosse condotta in condizioni ottimali, consentendo ai partecipanti di essere più concentrati e rilassati.

Questa metodologia ha permesso di ottenere misurazioni più accurate e rappresentative delle reali capacità cognitive dei soggetti. Inoltre, l'approccio ha facilitato l'analisi comparativa tra i diversi strumenti di valutazione, offrendo dati più affidabili per lo studio. In sintesi, la sequenzialità delle valutazioni con MoCA, GEMS e S-CRIq, distribuite su due sedute, ha rappresentato una strategia efficace per migliorare la qualità dei dati e garantire la validità dei risultati ottenuti.

2.3.2. Durata complessiva del protocollo di valutazione

La durata complessiva del protocollo di valutazione è stata attentamente pianificata per minimizzare lo stress dei partecipanti e ottimizzare la raccolta dei dati. I singoli test presentavano le seguenti durate: il MoCA richiede tra i 10 e i 20

minuti, il GEMS tra i 10 e i 20 minuti e il S-CRIq circa 5 minuti. La suddivisione dei test in due sedute distinte ha permesso di gestire meglio il tempo e l'impegno richiesto ai partecipanti. Nella prima seduta, che includeva il MoCA, la durata complessiva variava tra i 10 e i 20 minuti. La seconda seduta, dedicata al GEMS e al S-CRIq, aveva una durata compresa tra i 15 e i 25 minuti. Questa organizzazione ha garantito che le valutazioni fossero condotte in modo efficiente e senza causare stress superfluo ai partecipanti.

2.3.3. Addestramento e somministrazione dei test

Nei mesi precedenti all'avvio della ricerca, è stata condotta una dettagliata procedura di addestramento specifica per la somministrazione dei test neuropsicologici. Questo addestramento ha incluso l'uso di video-tutorial dettagliati che illustravano le procedure di somministrazione, assicurando che l'esaminatore fosse pienamente competente nelle tecniche richieste. A completamento di questa formazione teorica, sono state effettuate esercitazioni pratiche in cui l'operatore ha somministrato protocolli fittizi. Queste esercitazioni hanno avuto l'obiettivo di garantire una somministrazione scrupolosa e il più possibile standardizzata, riducendo al minimo le variazioni interpersonali nell'applicazione dei test.

Il protocollo di valutazione è stato somministrato a tutti i partecipanti dallo stesso somministratore, il quale ha operato sempre in presenza. Questa scelta è stata motivata dall'intenzione di mantenere la massima coerenza e uniformità nelle condizioni di somministrazione, eliminando potenziali variazioni che potrebbero influire sui risultati. Il luogo scelto per la somministrazione dei test era sempre un ambiente tranquillo, al chiuso, privo di orologi, calendari e qualsiasi tipo di distrazione visiva o acustica. Questo *setting* controllato è stato essenziale per garantire che i partecipanti potessero concentrarsi esclusivamente (sui compiti richiesti, senza influenze esterne).

Ogni sessione di somministrazione è stata audio-registrata, previo consenso informato del partecipante. Questa registrazione ha permesso un monitoraggio accurato di ogni sessione, offrendo la possibilità di trascrivere

fedelmente tutte le risposte fornite dai partecipanti. La registrazione audio ha rappresentato uno strumento cruciale per la revisione e l'analisi dei dati, assicurando che ogni dettaglio fosse correttamente documentato e valutato.

In sintesi, la procedura di addestramento e le misure adottate durante la somministrazione dei test sono state progettate per massimizzare la standardizzazione e l'affidabilità delle valutazioni neuropsicologiche. L'attenzione al dettaglio e l'implementazione di pratiche rigorose hanno garantito che i dati raccolti fossero di alta qualità e rappresentativi delle reali capacità cognitive dei partecipanti.

CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1. Analisi descrittive¹

Per queste analisi, sono stati considerati i punteggi totali trasformati del MoCA, indicati come MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z e i punteggi totali del GEMS, indicati come GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z. Questi dati sono derivati da un processo di normalizzazione (punti Z), essenziale per studi comparativi che coinvolgono strumenti di valutazione con scale diverse, come il MoCA (scala 0-30 punti) e il GEMS (scala 0-100 punti). Questo processo di normalizzazione dei punteggi grezzi ha garantito che le analisi effettuate siano state valide e i risultati interpretabili.

Le analisi descrittive del MoCA, del GEMS e del S-CRIq sono riportate nella Tabella 3.1. Sul campione di 20 partecipanti sono state condotte delle analisi descrittive con il software JASP (versione: 0.17.1; JASP Team, 2024). Il

S-CRIq_TOTALE aveva una media di 105.150 con una *SD* di 21.231. Il *range* dei punteggi andava da un minimo di 80 a un massimo di 149, suggerendo una distribuzione ampia dei risultati tra i partecipanti (Tabella 3.1). Il MoCA_TOT_Punteggio Z aveva una media prossima allo zero (5.000×10^{-4}) con

¹ *Legenda*

- **MoCA_TOT_PG**: punteggi totali grezzi del MoCA;
- **MOCA_TOT_PUNTEGGIO Z**: punteggi totali grezzi del MoCA trasformato in punteggio Z;
- **S-CRIq_TOT**: punteggio totale S-CRIq;
- **GEMS_TOT**: punteggio totale grezzo del GEMS;
- **GEMS_TOT_PUNTEGGIO Z**: punteggio totale grezzo del GEMS dopo trasformazione in punteggi Z;
- **GEMS_TOT_P**: punteggio totale ponderato del GEMS;
- **GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z**: punteggio totale ponderato del GEMS trasformato in punteggio Z.

una *SD* di 1.001. Il *range* dei punteggi *Z* andava da -2.120 a 1.360 (Tabella 3.1) Infine, il GEMS_TOT_P_Punteggio *Z* aveva una media molto vicina a zero (-5.000×10^{-4}) con una *SD* di 0.999. Il *range* dei punteggi *Z* variava da -2.070 a 1.380 (Tabella 3.1).

Tabella 3.1. Analisi descrittive S-CRIq, MoCA e GEMS.

	CRIq_Scuola	CRIq_Lavoro	CRIq_TempoLibero	S-CRIq_TOTALE
Valid	20	20	20	20
Missing	0	0	0	0
<i>Mdn</i>	102.000	96.000	100.500	97.500
<i>M</i>	104.500	98.800	108.650	105.150
<i>SEM</i>	2.885	4.346	6.537	4.747
95% CI <i>M</i> Upper	110.539	107.896	122.333	115.087
95% CI <i>M</i> Lower	98.461	89.704	94.967	95.213
<i>SD</i>	12.902	19.436	29.236	21.231
Skewness	0.623	0.553	0.858	0.559
<i>SE</i> of Skewness	0.512	0.512	0.512	0.512
Kurtosis	-0.387	0.592	-0.331	-1.042
<i>SE</i> of Kurtosis	0.992	0.992	0.992	0.992
Minimum	85.000	69.000	74.000	80.000
Maximum	130.000	146.000	167.000	149.000

	MoCA_TOT_PG	MoCA_TOT_PC	MoCA_TOT_PE	MoCA_TOT_Punteggio Z
Valid	20	20	20	20
Missing	0	0	0	0
<i>Mdn</i>	18.500	21.006	2.000	0.030
<i>M</i>	18.350	20.036	1.800	5.000×10^{-4}
<i>SEM</i>	1.094	1.051	0.329	0.224
95% CI <i>M</i> Upper	20.639	22.237	2.489	0.469
95% CI <i>M</i> Lower	16.061	17.836	1.111	-0.468
<i>SD</i>	4.891	4.701	1.473	1.001
Skewness	-0.529	-0.496	0.273	-0.532
<i>SE</i> of Skewness	0.512	0.512	0.512	0.512
Kurtosis	-0.229	-0.274	-1.204	-0.223
<i>SE</i> of Kurtosis	0.992	0.992	0.992	0.992
Minimum	8.000	10.306	0.000	-2.120
Maximum	25.000	27.319	4.000	1.360

	GEMS_TOT	GEMS_TOT_P	GEMS_TOT_P_Punteggio Z
Valid	20	20	20
Missing	0	0	0
<i>Mdn</i>	34.000	61.325	-0.125
<i>M</i>	34.200	63.508	-5.000×10^{-4}
<i>SEM</i>	2.569	3.957	0.223
95% CI <i>M</i> Upper	39.576	71.790	0.467
95% CI <i>M</i> Lower	28.824	55.225	-0.468
<i>SD</i>	11.487	17.697	0.999
Minimum	13.000	26.800	-2.070
Maximum	52.000	87.950	1.380

3.2. Analisi inferenziali

Sul campione di 20 partecipanti, sono state condotte delle analisi inferenziali con il software JASP (versione: 0.17.1; JASP Team, 2024). Come primo passo sono state effettuate delle analisi statistiche tramite il *t*-test di Student per campioni dipendenti e il *Wilcoxon signed rank* per confrontare eventuali differenze tra il MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z e il GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z. L'uso di entrambi i test (Wilcoxon e *t*-test di Student), su un campione di 20 partecipanti è fondamentale per diverse ragioni. Innanzitutto, il *t*-test è un test parametrico che richiede l'assunzione che i dati siano normalmente distribuiti. Tuttavia, con un campione piccolo come quello di 20 partecipanti, può essere difficile verificare con certezza la normalità dei dati, e le eventuali violazioni di questa assunzione possono compromettere la validità dei risultati del *t*-test di Student.

Il test di Wilcoxon, invece, è un test non parametrico che non richiede l'assunzione di normalità dei dati. Questo test è più robusto in presenza di dati non normalmente distribuiti o di varianze non omogenee, rendendolo una scelta appropriata per campioni piccoli. Utilizzare entrambi i test permette di beneficiare dei punti di forza di ciascuno. In questo modo, la combinazione dei due approcci consente di ottenere una visione più completa e affidabile dei risultati. Se i risultati dei due test sono concordi, aumenta la fiducia nella validità delle conclusioni.

3.2.1. T-test di Student

Il *t*-test per campioni dipendenti (o a misure ripetute) è un test parametrico che permette di stabilire se due medie estratte dallo stesso campione risultano significativamente differenti. Tramite questa analisi è stata confrontata la media del MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z con la media del GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z (Tabella 3.2). Dall'analisi, è risultata una piccola differenza tra le medie (si veda *Effect size*) e il confronto tra le due medie non era significativo. Infatti, la prestazione media dei partecipanti al MoCA ($M = 5.000 \times 10^{-4}$, $SD = 0.224$) era simile alla prestazione media dei partecipanti al GEMS ($M = -5.000 \times 10^{-4}$, $SD = 0.223$; Tabella 3.2).

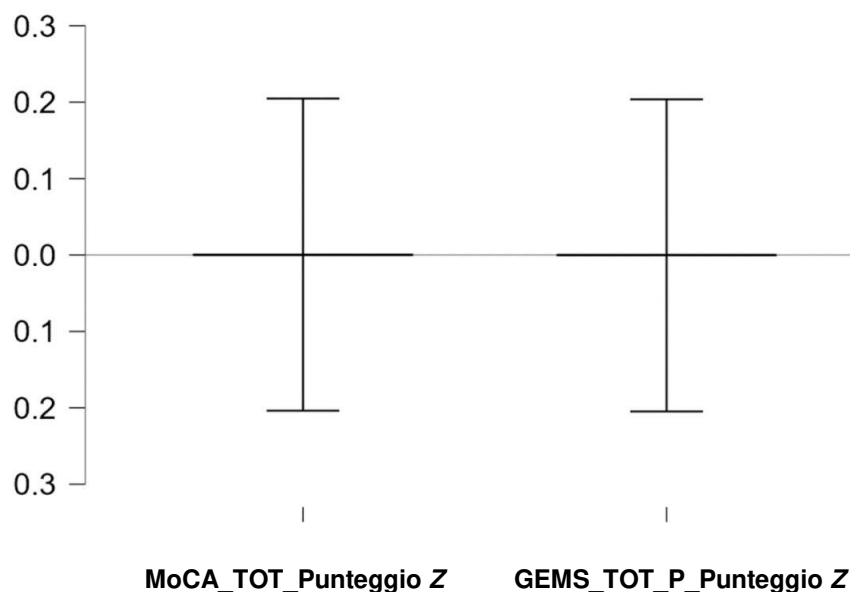
3.2.2. Wilcoxon signed rank test

Il test di Wilcoxon è un test non parametrico utilizzato per confrontare due serie di misurazioni appaiate. Questo test è congeniale per analisi di dati ordinali o a intervalli non normalmente distribuiti. L'analisi ha mostrato che la differenza tra i punteggi GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z e MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z era molto piccola e non significativa (Tabella 3.2; Figura 3.1).

Tabella 3.2. Confronto tra MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z e GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z

Measure 1	Measure 2	Test	Statistic	z	df	p	Location parameter	SE difference
MoCA_TOT_Punteggio Z	GEMS_TOT_P_Punteggio Z	Student	0.007		19	.994	0.001	.138
		Wilcoxon	106.000	.037		.985	.007	
95% CI for Location Parameter				95% CI for Effect size				
Lower		Upper		Effect size (Cohen's d)	SE Effect size	Lower	Upper	
-0.288		0.290		0.002	.138	-0.437	0.440	
-0.300		0.320		0.010	.250	-0.455	0.470	
	N	M	SD	SE	Coefficient of variation			
MoCA_TOT_Punteggio Z	20	5.000×10^{-4}	1.001	0.224	2001.383			
GEMS_TOT_P_Punteggio Z	20	-5.000×10^{-4}	0.999	0.223	-1998.594			

Figura 3.1. Il grafico mostra il confronto tra la media del MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z e la media del GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z. Le barre di errore rappresentano il CI (95%).



3.2.3. Correlazioni

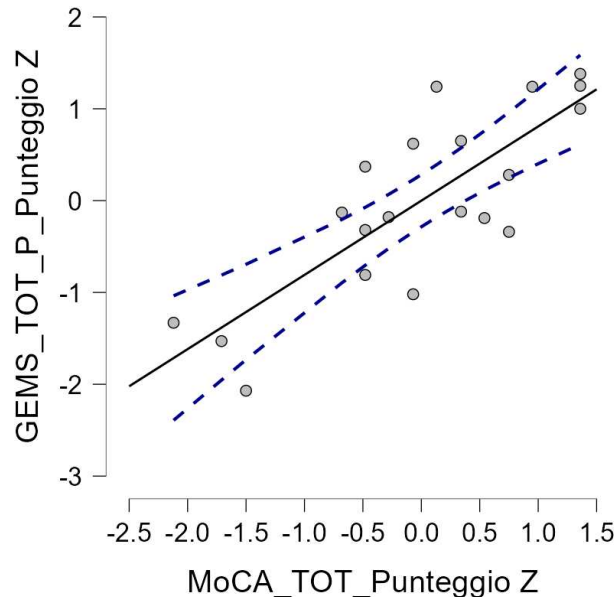
Successivamente, è stata studiata la correlazione tra il MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z e il GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z (Tabella 3.3). Questa è risultata significativa e in direzione positiva (Figura 3.2).

Tabella 3.3. Correlazione di Pearson e Spearman tra GEMS_TOT_P_PUNTEGGIOZ e MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z.

Pearson's <i>r</i>						
	<i>R</i>	<i>p</i>	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Effect size (Fisher's <i>z</i>)	SE Effect size
MoCA_TOT_Punteggio Z	.810*	< .001	.572	.922	1.126	0.243
GEMS_TOT_P_Punteggio Z						

Spearman's <i>rho</i>					
	<i>p</i>	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Effect size (Fisher's <i>z</i>)	SE Effect size
.739*	< .001	.440	.890	0.948	0.251

Figura 3.2. Correlazione positiva tra il MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z (asse x) e il GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z (asse Y).



3.2.4. Regressioni lineari

Sono state condotte due regressioni lineari singole allo scopo di indagare:

- 1) Come il GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z predice il MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z.
- 2) Come il MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z predice il GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z.

3.2.4.1. Predizione MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z versus GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z

È stata condotta un'analisi statistica tramite regressione lineare singola con un predittore (MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z) sul criterio GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z. Da questa analisi (Tabella 3.4), il MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z è risultato essere un predittore significativo del GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z ($p < .001$). Inoltre, come si può vedere dal valore di R (.810), il modello presenta una correlazione elevata tra il MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z e il GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z, e la variabilità spiegata dei valori del GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z a partire dai valori del MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z è del 65.5% (R -quadrato). Se si osservano i coefficienti di regressione del modello è possibile aggiungere che se il punteggio del MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z aumenta di un punto, allora il punteggio del GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z aumenta di 0.808 punti. In seguito, viene riportata l'equazione della regressione:

$$\text{GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z} = -9,042 \times 10^{-4} + (0,808 \times \text{MOCA_TOT_PUNTEGGIO Z}).$$

Tabella 3.4. Predizione del MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z a partire da quello del GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z.

Model	R	R ²	Adjusted R ²	RMSE	Durbin-Watson		
					Autocorrelation	Statistic	p
M ₀	.000	.000	.000	.999	-0.187	2.239	.586
M ₁	.810	.655	.636	.603	0.069	1.523	.306

ANOVA						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
M ₁	Regression	12.434	1	12.434	34.228	< .001
	Residual	6.539	18	0.363		
	Total	18.973	19			

Model		SE	Unstandardized	Standardized
M ₀	(Intercept)	0.223	-5.000×10 ⁻⁴	
	MoCA_TOT_Punteggio Z	0.138	0.808	0.810

Model		Unstandardized	SE	Standardized
M ₀	(Intercept)	-5.000×10 ⁻⁴	0.223	
	MoCA_TOT_Punteggio Z	0.808	0.138	0.810

t	p	95% CI		Collinearity Statistics	
		Lower	Upper	Tolerance	VIF
-0.002	.988	-0.468	0.467		
-0.007	.995	-0.284	0.282		
5.850	<.001	0.518	1.099	1.000	1.000

	N	M	SD	SE
GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z	20	-5.000×10 ⁻⁴	0.999	0.223
MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z	20	5.000×10 ⁻⁴	1.001	0.224

3.2.4.2. Predizione GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z versus MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z

È stata condotta un'analisi statistica tramite regressione lineare con un predittore (GEMS_TOT_P_Punteggio Z) sul criterio MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z. Da questa analisi (Tabella 3.5), il GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z è risultato essere un predittore significativo del MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z ($p < .001$). Inoltre, come si può vedere dal valore di R (.810), il modello presenta una correlazione elevata tra il GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z e il MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z. La variabilità spiegata dei valori del MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z a partire dai valori del GEMS_TOT_P_Punteggio Z è del 65.5% (R-quadrato). Se si osservano i coefficienti di regressione del

modello (Tabella 3.11), è possibile aggiungere che se il punteggio del GEMS_TOT_P_Punteggio Z aumenta di un punto, allora il punteggio del MoCA aumenta di 0.811 punti. In seguito, viene riportata l'equazione della regressione:

$$\text{MoCA_TOT_Punteggio_Z} = 9.053 \times 10^{-4} + (0.811 \times \text{GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO_Z})$$

Tabella 3.5. Predizione del GEMS_TOT_PUNTEGGIO Z a partire da quello del MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z.

					Durbin-Watson		
Model	R	R ²	Adjusted R ²	RMSE	Autocorrelation	Statistic	p
M ₀	.000	.000	1.001	0.999	0.603	2.564	.190
M ₁	.810	.636	.604	-0.026		1.848	.753

ANOVA						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
M ₁	Regression	12.469	1	12.469	34.228	< .001
	Residual	6.557	18	0.364		
	Total	19.026	19			

MModel		Unstandardized	SE	Standardized
MM ₀	(Intercept)	5.000×10 ⁻⁴	0.224	
MM ₁	(Intercept)	9.053×10 ⁻⁴	0.135	
	GEMS_TOT_P_Punteggio Z	0.811	0.139	0.810

		95% CI		Collinearity Statistics	
t	p	Lower	Upper	Tolerance	VIF
0.002	.998	-0.468	0.469		
0.007	.995	-0.283	0.284		
5.850	< .001	0.520	1.102	1.000	1.000

	N	M	SD	SE
MoCA_TOT_Punteggio Z	20	5.000×10 ⁻⁴	1.001	0.224
GEMS_TOT_P_Punteggio Z	20	-5.000×10 ⁻⁴	0.999	0.223

3.2.5. Analisi e calcolo dei cut-off

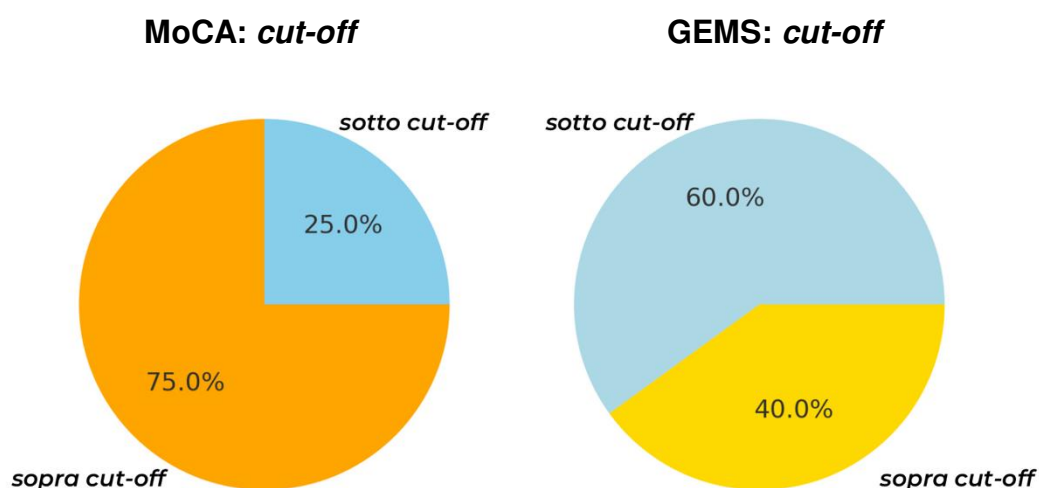
Nel GEMS, il processo di valutazione ruota attorno alla relazione tra i *cut-off* e la differenza significativa tra la prestazione del paziente e la media del gruppo di controllo. Nel GEMS, i *cut-off* vengono determinati attraverso un confronto tra il punteggio del singolo paziente e la media delle prestazioni di un gruppo di controllo di partecipanti sani. Questo approccio si fonda su un'analisi statistica che tiene conto della variabilità naturale all'interno del gruppo di

controllo, permettendo una valutazione più precisa e personalizzata delle funzioni cognitive del paziente (Mondini et al., 2022).

Analogamente, nel MoCA, i *cut-off* vengono stabiliti utilizzando un metodo basato sui punteggi equivalenti (P.E.), calcolati attraverso i percentili (Capitani & Laiacona, 2017). I punteggi dei partecipanti vengono quindi posizionati su una curva di distribuzione normale, con i percentili che indicano la posizione relativa del paziente rispetto al campione di riferimento. Il *cut-off* del MoCA corrisponde a un punteggio equivalente di 0 (5° percentile). Entrambi i test, sebbene utilizzino metodi diversi per stabilire i *cut-off*, condividono l'obiettivo di fornire una valutazione accurata e sensibile, adattata alle caratteristiche individuali dei partecipanti, migliorando così la precisione diagnostica e l'appropriatezza degli interventi clinici.

I risultati delle analisi sul MoCA hanno mostrato che 5 pazienti (25%) erano al di sotto del *cut-off*, mentre 15 pazienti (75%) erano al di sopra del *cut-off* (Figura 3.3). Per il GEMS, 12 pazienti (60%) erano al di sotto del *cut-off*, mentre 8 pazienti (40%) erano al di sopra del *cut-off* (Figura 3.3). Analizzando come queste categorie si combinano, tra i 5 pazienti al di sotto del *cut-off* del test MoCA, tutti erano anche al di sotto del *cut-off* del GEMS. Tutti i pazienti sotto il *cut-off* del MoCA erano anche sotto il *cut-off* del GEMS. Tra i 15 pazienti sopra il *cut-off* del MoCA, 7 pazienti erano sotto il *cut-off* del GEMS, mentre 8 pazienti erano sopra il *cut-off*.

Figura 3.3. Distribuzioni dei punteggi sopra e sotto al *cut-off* dei rispettivi test MoCA e GEMS.



Non vi è stato alcun caso in cui un paziente al di sotto del *cut-off* del MoCA fosse stato al di sopra del *cut-off* del GEMS. Per i partecipanti al di sopra del *cut-off* del MoCA, i risultati nel GEMS erano più variabili: il 46,66% di questi partecipanti risultava al di sotto del *cut-off* del GEMS, mentre il 53,33% risultava al di sopra. Questo indica che, superando il *cut-off* del MoCA, c'è una distribuzione più equilibrata dei risultati nel test GEMS (Tabella 3.6).

Questa analisi ha evidenziato una chiara relazione tra i risultati dei test MoCA e GEMS. Essere al di sopra del *cut-off* del MoCA porta a una maggiore variabilità nei risultati del GEMS, con una leggera prevalenza verso il superamento del *cut-off* del GEMS.

Tabella 3.6. Confronto risultati: GEMS *cut-off* e MoCA *cut-off*

MoCA <i>cut-off</i>	GEMS <i>cut-off</i>		
	0	1	Total
0	5	0	5
1	7	8	15
Total	12	8	20

0 = Sotto il *cut-off*, 1 = Sopra il *cut-off*.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

4.1. Discussione

L'obiettivo del presente studio era valutare e confrontare l'efficacia del MoCA e del GEMS nel misurare i possibili deficit cognitivi in partecipanti affetti da PD. Il campione della presente ricerca era composto da 20 partecipanti affetti da PD (maschi: 11, femmine: 9). Il campione aveva un'età media di 72.15 anni e una scolarità media di 11.35 anni.

Ogni paziente è stato testato con la stessa procedura. Dopo aver fornito il proprio consenso alla partecipazione e al trattamento dei dati, il paziente iniziava una sessione di test con l'esaminatore. Per la prima metà dei partecipanti, l'ordine di somministrazione dei test è stato: primo giorno → MoCA; secondo giorno → S-CRIq e, poi, GEMS. Per la seconda metà dei partecipanti, l'ordine di somministrazione dei test è stato: primo giorno → S-CRIq e, poi, GEMS; secondo giorno → MoCA. Le analisi realizzate sono state: *t*-test per campioni dipendenti, *Wilcoxon signed rank* test, correlazione di Pearson's *r* e di Spearman's *rho* e, infine, regressione lineare singola.

4.1.1. Riassunto dei risultati

4.1.1.1. Confronti tra medie

Il primo risultato ottenuto tramite l'esecuzione del *t*-test (test parametrico) e il test di Wilcoxon (test non parametrico) ha mostrato una differenza non significativa tra le medie dei partecipanti al MoCA e al GEMS. Eseguire entrambi i test consente di verificare se i risultati sono consistenti nonostante le diverse metodologie. Quando sia il *t*-test sia il test di Wilcoxon producono risultati simili, si rafforza la fiducia nella validità delle conclusioni, poiché entrambi i test confermano le stesse evidenze statistiche. Utilizzare entrambe le tecniche è stato necessario a causa del campione ridotto ($N = 20$) che non ha permesso di rispettare appieno le condizioni del *t*-test. Infatti, il *t*-test è una tecnica statistica parametrica comunemente usata per determinare se esiste una differenza

significativa tra le medie di due gruppi. Tuttavia, quando si applica un *t*-test a un campione di piccole dimensioni, come un campione di 20 persone, ci sono diverse limitazioni e considerazioni da tenere in conto:

A. Assunzione di Normalità

Il *t*-test assume che i dati siano normalmente distribuiti. Con un campione di 20 persone, la distribuzione dei dati potrebbe non essere perfettamente normale. Sebbene il *t*-test sia robusto a moderate deviazioni dalla normalità, una deviazione significativa dalla normalità potrebbe compromettere la validità dei risultati.

B. Potenza Statistica

Con un campione di 20 partecipanti, la potenza statistica del *t*-test risulta limitata. La potenza statistica, ovvero la probabilità di rilevare una differenza significativa quando essa esiste effettivamente, è ridotta in campioni di piccole dimensioni. Di conseguenza, si osserva un aumento del rischio di errori di tipo II, ossia falsi negativi, dove una differenza significativa potrebbe non essere rilevata. Per mitigare i suddetti rischi, è stata adottata una combinazione di approcci, parametrici e non parametrici, che ci ha permesso di ottenere una visione più completa e affidabile, rispetto all'uso di un singolo test statistico.

4.1.1.2. Correlazioni e regressioni

Per i suddetti motivi, abbiamo usato sia correlazioni parametriche (Pearson's *r*) sia correlazioni non parametriche (Spearman's *rho*). L'analisi correlazionale, sia parametriche sia non parametriche, hanno mostrato una forte relazione positiva tra il MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z e il GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z. Come suggerisce la definizione di correlazione stessa, essa non definisce un rapporto di causa-effetto ma una relazione lineare tra due variabili. In questo caso, i risultati mostrano che all'aumentare del punteggio totale del MoCA corrisponde anche un aumento del punteggio totale del GEMS, e viceversa. La presenza di una significativa correlazione positiva

suggerisce che i due test (MoCA e GEMS) misurano funzioni cognitive simili (validità di costrutto).

Infine, si è voluto indagare come il GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z predice il MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z, nonché come il MoCA_TOT_PUNTEGGIO Z predice il GEMS_TOT_P_PUNTEGGIO Z. Dunque, sono state eseguite delle analisi tramite regressione lineare singola che hanno evidenziato un effetto predittivo significativo del GEMS sul MoCA. L'analisi ha rilevato una correlazione positiva elevata tra i punteggi totali dei partecipanti nei due test. Si è registrato, dunque, un aumento del punteggio totale MoCA all'aumentare del punteggio totale del GEMS.

Allo stesso modo, i risultati ottenuti dall'analisi condotta, tramite regressione lineare singola, hanno evidenziato un effetto predittivo significativo del punteggio totale al MoCA sul punteggio totale del GEMS. L'analisi ha rilevato una correlazione positiva elevata tra i punteggi ai due test. Ciò significa che si ottiene un miglioramento della prestazione al GEMS in corrispondenza di un miglioramento della prestazione al MoCA. I risultati delle regressioni offrono un'utile applicazione clinica e di ricerca. Infatti, è possibile predire i punteggi di pazienti con PD, in un test che non hanno effettuato (GEMS o MoCA), a partire dai punteggi del test che hanno effettuato (MoCA o GEMS).

4.1.1.3. Analisi dei cut-off

L'analisi dei *cut-off* ha rivelato che un punteggio al MoCA sotto il *cut-off* implica sempre un punteggio al GEMS sotto il *cut-off*, mentre il contrario non è necessariamente vero. L'osservazione che un numero maggiore di partecipanti si trovi sotto il *cut-off* nel GEMS rispetto al MoCA suggerisce che il GEMS potrebbe essere più sensibile del MoCA. Tuttavia, questa apparente maggiore sensibilità del GEMS solleva questioni critiche riguardo alla determinazione del suo *cut-off*.

Il *cut-off* del GEMS, infatti, è stabilito sulla base di una differenza significativa tra il punteggio del paziente e i valori di riferimento del gruppo di controllo, derivati tramite analisi di regressione multipla con predittori fattori demografici/biologici come l'età, la scolarità e il sesso biologico (Crawford &

Garthwaite, 2007). Questo metodo di determinazione del *cut-off* presenta, però, alcune lacune. In particolare, adottare un *cut-off* basato su differenze significative rispetto ai valori di riferimento del gruppo di controllo suggerisce la possibilità che partecipanti con prestazioni ben al di sopra del quinto percentile (i.e., *cut-off* del MoCA e della maggioranza dei test neuropsicologici tarati in Italia; Capitani & Laiacona, 2017), possano essere al di sotto del *cut-off* nel GEMS (Crawford & Garthwaite, 2007). Infine, si potrebbe sostenere che la prestazione dei pazienti al GEMS era significativamente inferiore della prestazione dei pazienti al MoCA. Questo spiegherebbe perché più pazienti hanno una prestazione non normale al GEMS rispetto al MoCA. Ciononostante, l'assenza di una differenza significativa nel confronto delle prestazioni medie dei pazienti ai due test, rende questa spiegazione implausibile.

La corrispondenza tra ranghi percentili e Punteggi equivalenti è mostrata nella Figura 4.1. Questo fenomeno mette in luce un'area di discrepanza tra i due strumenti che può avere implicazioni significative per la valutazione clinica. Infatti, risulta che 5 pazienti con prestazioni al di sotto del *cut-off* nel GEMS, hanno prestazioni che variano dal ventesimo al cinquantesimo percentile nel MoCA. Classificare come anormale una prestazione che varia dal ventesimo al cinquantesimo percentile della popolazione normale pone serie questioni sull'approccio della determinazione dei *cut-off* nel GEMS. Infatti, il pericolo è che il GEMS davanti a un'altissima sensibilità (veri positivi: classificare tutte le persone neuropsicologicamente "anormali" come tali), potrebbe avere una bassa specificità (falsi positivi: classificare tante persone neurologicamente "normali", come anormali).

Figura 4.1. La figura mostra la distribuzione normale con i **Punteggi equivalenti (P.E.)** e i relativi **percentili**: **P.E. = 0** corrisponde al *range* inferiore al 5° percentile; **P.E. = 1** corrisponde al range tra il ~5° e il ~20° percentile, **P.E. = 2** si colloca tra il ~20° e il ~35° percentile, mentre **P.E. = 3** va dal ~35° al ~50° percentile, rappresentando livelli di abilità che vanno da **medio-inferiore a medio-superiore** (Priftis, 2023).

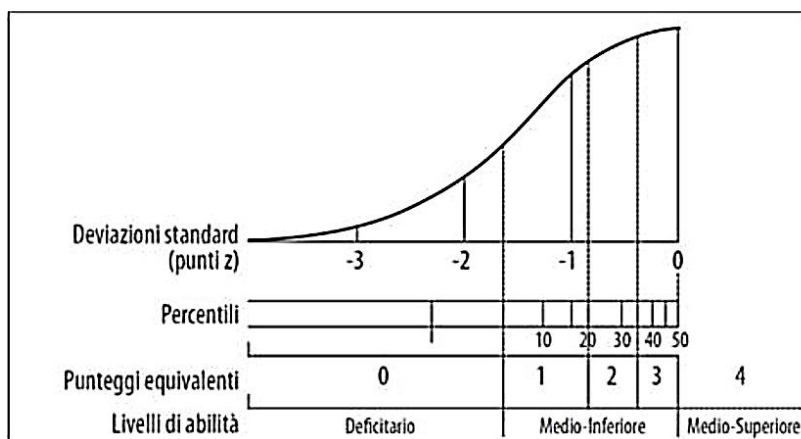


Tabella 4.1. Confronto tra partecipanti MoCA sopra *cut-off* (P.E. = 1, 2, 3) e GEMS sotto *cut-off* (punteggio = 1).

Partecipante N°	MoCA	GEMS
9	2	1
15	3	1
18	2	1
20	2	1
21	2	1

In considerazione delle limitazioni dell'attuale approccio di valutazione, si propone una revisione dei criteri di *cut-off* del GEMS. Invece di calcolare questi *cut-off* esclusivamente sulla significatività statistica della differenza tra la prestazione del paziente e i valori di riferimento del gruppo di controllo, derivati tramite analisi di regressione multipla con predittori dei fattori demografici/biologici come l'età, la scolarità e il sesso biologico (Crawford & Garthwaite, 2007), si suggerisce che il *cut-off* del GEMS venga ricalcolato utilizzando il quinto percentile. Infatti, il metodo statistico di Crawford, attualmente utilizzato nel GEMS, fornisce non solo la significatività della differenza tra la prestazione del paziente e il gruppo di riferimento, ma anche il percentile che indica la posizione relativa del paziente rispetto al gruppo di riferimento. Questo

dato offre una prospettiva più precisa e clinicamente rilevante sulla prestazione del paziente (Crawford & Garthwaite, 2007).

4.1.2. Limiti dello studio

È importante chiarire che il presente studio presenta una serie di limiti. In primo luogo, la numerosità del campione, composta da sole 20 persone, non ha consentito una verifica adeguata della distribuzione normale dei punteggi, rendendo necessarie analisi aggiuntive. Per affrontare questa limitazione, sono stati combinati il *t*-test e il test di Wilcoxon, il che ha permesso di ottenere una visione più completa e affidabile dei risultati, riducendo i rischi connessi all'utilizzo di un singolo test statistico.

In secondo luogo, è possibile che i nostri risultati siano influenzati da un possibile effetto apprendimento, specialmente nei sotto-test dell'orologio e dell'orientamento, che contribuiscono rispettivamente a 9 punti nel MoCA e 7 punti nel GEMS; un impatto non trascurabile. Tuttavia, va sottolineato che questo potenziale effetto è stato mitigato attraverso il controbilanciamento dell'ordine di somministrazione dei due test. Ad esempio, per metà dei partecipanti, aver completato prima il MoCA potrebbe aver facilitato le prestazioni successive al GEMS, mentre per l'altra metà, l'ordine inverso avrebbe favorito le prestazioni al MoCA. Grazie a questo controbilanciamento, gli effetti di apprendimento si dovrebbero annullare reciprocamente, garantendo che i risultati non siano influenzati da tale fattore. Inoltre, i test sono stati somministrati in due giorni distinti per ridurre ulteriormente qualsiasi ricordo della prestazione precedente, rafforzando così l'affidabilità dei nostri risultati.

4.2. Conclusioni

I punteggi totali del GEMS e del MoCA mostrano una forte correlazione, suggerendo che i due test hanno un'alta validità di costrutto. Questo dimostra, inoltre, l'utilità delle equazioni di regressione del modello, che consentono di prevedere i risultati di un test a partire da quelli dell'altro. Tale possibilità è particolarmente utile quando si dispone di un solo test, ma si desidera conoscere

la prestazione della persona in un secondo test che non può essere somministrato. Tuttavia, esistono ragioni per preferire il MoCA al GEMS.

Innanzitutto, il MoCA utilizza *cut-off* basati su percentili, che offrono una chiara indicazione del deterioramento cognitivo rispetto a una popolazione di riferimento. Al contrario, il GEMS si basa sulla significatività del confronto della prestazione del paziente e i valori di riferimento del gruppo di controllo, derivati tramite analisi di regressione multipla con predittori fattori demografici/biologici come l'età, la scolarità e il sesso biologico (Crawford & Garthwaite, 2007), risultando apparentemente più sensibile rispetto all'utilizzo del quinto percentile come *cut-off*. Questo, tuttavia, può portare a situazioni in cui partecipanti con un P.E. = 2 o P.E. = 3, nel MoCA, risultino al di sotto del *cut-off* nel GEMS.

Nel Capitolo 1 (*Introduzione*), è stata esaminata la disparità di evidenza scientifica tra il GEMS e il MoCA nella valutazione cognitiva dei partecipanti affetti da PD. Il GEMS, analizzato in un unico studio specifico per il PD (Mondini et al., 2022), non ha ancora fornito prove definitive della sua efficacia, principalmente a causa della scarsità di ulteriori ricerche. Al contrario, il MoCA ha ricevuto ampie validazioni in vari contesti clinici, affermandosi come uno strumento affidabile. In particolare, su un campione di 59 partecipanti, Castelli et al. (2024) hanno mostrato che, il MoCA è stato efficace nel rilevare il deterioramento cognitivo, soprattutto nei profili attentivi ed esecutivi. Tuttavia, sono emerse delle difficoltà nell'identificare con la stessa precisione il profilo mnesico/visuospatiale (Castelli et al., 2024).

Un'ulteriore conferma delle potenzialità del MoCA è arrivata dallo studio di Hendershott et al. (2017), che ha esplorato la capacità delle sottosezioni del test di individuare deficit cognitivi specifici nei partecipanti con PD. Analizzando un gruppo di 85 partecipanti, è emerso che tutte le sottosezioni del MoCA riuscivano a prevedere correttamente il deterioramento cognitivo nei rispettivi domini esaminati. La sottosezione esecutiva era caratterizzata da maggiore sensibilità e specificità, mentre le sottosezioni visuospatiale e memoria erano caratterizzate da una specificità inferiore, suggerendo la necessità di un'interpretazione più attenta dei risultati (Hendershott et al., 2017)

Anche in contesti internazionali, il MoCA ha confermato la sua validità. Studi condotti in Iran, Brasile (Emsaki et al., 2011; Koshimoto et al., 2023) e Italia (D'Iorio et al., 2023) hanno mostrato che questo strumento è efficace nel distinguere tra demenza e MCI, nei partecipanti affetti da PD, rafforzandone così il ruolo nella pratica clinica.

In relazione al *Freezing della Deambulazione* (FOG; Lin et al., 2024) hanno analizzato i profili cognitivi dei partecipanti con e senza FOG, utilizzando il MoCA come strumento di valutazione. I partecipanti, suddivisi in base al livello di istruzione, hanno mostrato punteggi simili nel MoCA, ma è stato osservato che il composito di attenzione e memoria di lavoro (Attention-C) era significativamente inferiore nei partecipanti con FOG e basso livello di istruzione (≤ 6 anni). Questo risultato suggerisce che l'Attention-C potrebbe essere un indicatore cruciale per il deterioramento cognitivo nei partecipanti con livelli di istruzione limitati (Lin et al., 2024).

I risultati di diversi studi hanno, inoltre, evidenziato la superiorità del MoCA rispetto al MMSE nello *screening* del deterioramento cognitivo. Tra questi, Dalrymple-Alford et al. (2010) e Hoops et al. (2009) hanno confermato una maggiore sensibilità e specificità del MoCA. Un altro studio ha rilevato che l'80% dei partecipanti con PD, pur non presentando sintomi cognitivi evidenti, mostrava un lieve deterioramento cognitivo secondo il MoCA. Le differenze significative nelle funzioni visuospatiali, di attenzione e richiamo ritardato hanno sottolineato l'importanza del MoCA nel rilevamento precoce del deterioramento cognitivo (Vásquez et al., 2019).

Il MoCA è stato molto utile anche in contesti pre- e post-operatori. Gülke et al. (2022) hanno evidenziato che il MoCA è più sensibile rispetto alla scala di valutazione della demenza di Mattis (*MDRS: Mattis Dementia Rating Scale*; Mattis, 1976; come citato in Smith et al., 1994) nel rilevare il declino cognitivo postoperatorio nei partecipanti con PD sottoposti a stimolazione cerebrale profonda (Hendershott et al., 2017). I partecipanti che avevano ottenuto punteggi preoperatori al MoCA inferiori a 23 punti hanno mostrato un declino significativo della qualità della vita dopo l'intervento (Gülke et al., 2022).

Stagge et al. (2024) hanno esplorato la relazione tra il MoCA e le difficoltà comunicative nei partecipanti affetti da AD o PD, utilizzando la *Communicative Participation Item Bank* (CPIB; Yorkston, 2008, come citato in Baylor et al., 2014) e l'*Aphasia Communication Outcome Measure* (ACOM; Doyle et al., 2013, come citato in Hula et al., 2015). I risultati hanno indicato una correlazione debole tra le difficoltà comunicative auto-riferite e i punteggi del MoCA, suggerendo che queste misurazioni siano complementari e utili per l'identificazione di difficoltà lievi (Stagge et al., 2024).

Sebbene il GEMS mostri potenziale nella valutazione cognitiva, le prove a favore del MoCA sono più solide, sia in termini di validità ecologica che di efficacia clinica. Ulteriori studi su campioni più ampi e un'analisi dettagliata dell'uso combinato di entrambi gli strumenti potrebbero migliorare il monitoraggio del deterioramento cognitivo nei partecipanti con PD. Dai risultati della presente ricerca si evince come sia essenziale disporre di strumenti neuropsicologici validi e affidabili per valutare accuratamente i diversi deficit cognitivi.

Lo *screening* neuropsicologico svolge, quindi, un ruolo cruciale nella valutazione del funzionamento cognitivo di un individuo, con l'obiettivo di delineare un profilo cognitivo che evidenzi sia le funzioni compromesse sia quelle preservate. Questo processo permette di osservare come l'individuo affronta le prove proposte e di determinare quali funzioni cognitive necessitino di ulteriori approfondimenti. Pertanto, è fondamentale che lo *screening* neuropsicologico mantenga un livello di sensibilità e specificità elevato per garantire una valutazione accurata e completa.

BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, *60*(3), 387–392. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.387>.
- Alcalay, R. N., Caccappolo, E., Mejia-Santana, H., Tang, M. X., Rosado, L., Ross, B. M., Verbitsky, M., Kisselev, S., Louis, E. D., Comella, C., Colcher, A., Jennings, D., Nance, M. A., Bressman, S. B., Scott, W. K., Tanner, C., Mickel, S., Andrews, H., Waters, C., ... Clark, L. N. (2010). Frequency of known mutations in early-onset Parkinson disease: Implication for genetic counseling: the consortium on risk for early onset Parkinson disease study. *Archives of Neurology*, *67*(9), 1116–1122. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.194>
- Altgassen, M., Phillips, L., Kopp, U., & Kliegel, M. (2007). Role of working memory components in planning performance of individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *45*(10), 2393–2397. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.02.018>
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. *Neuropsychology Review*, *16*(1), 17–42. <https://doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x>
- Antonini, A., Fung, V. S. C., Boyd, J. T., Slevin, J. T., Hall, C., Chatamra, K., Eaton, S., & Benesh, J. A. (2016). Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*, *31*(4), 530–537. <https://doi.org/10.1002/mds.26528>
- 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>
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *The Lancet. Neurology*, *15*(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, *255*(5044), 556–559.

<https://doi.org/10.1126/science.1736359>

- Baddeley, A., Conway, M., Aggleton, J., & Yonelinas, A. P. (2001). Components of episodic memory: The contribution of recollection and familiarity. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *356*(1413), 1363–1374. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0939>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, *8*(4), 485–493. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.485>
- Ballatore, C., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2007). Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, *8*(9), 663–672. <https://doi.org/10.1038/nrn2194>
- Baylor, C., McAuliffe, M. J., Hughes, L. E., Yorkston, K., Anderson, T., Kim, J., & Amtmann, D. (2014a). A differential item functioning (DIF) analysis of the Communicative Participation Item Bank (CPIB): Comparing individuals with parkinson's disease from the United States and New Zealand. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *57*(1), 90–95. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2013/12-0414\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2013/12-0414))
- Barboza, J. L., Okun, M. S., & Moshiree, B. (2015). The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *16*(16), 2449–2464. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1086747>
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, *124*(11), 2131–2146. <https://doi.org/10.1093/brain/124.11.2131>
- Biundo, R., Weis, L., Pilleri, M., Facchini, S., Formento-Dojot, P., Vallelunga, A., & Antonini, A. (2013). Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *120*(4), 627–633. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1004-2>
- Block, C. K., Johnson-Greene, D., Pliskin, N., & Boake, C. (2017). Discriminating

cognitive screening and cognitive testing from neuropsychological assessment: Implications for professional practice. *The Clinical Neuropsychologist*, 31(3), 487–500.
<https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1267803>

- Bonuccelli, U., & Logi, C. (n.d.). Parkinsonismo vascolare: Aspetti clinici. https://www.researchgate.net/publication/237494124_SMO_VASC
- Botha, H., & Carr, J. (2012). Attention and visual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(6), 742–747.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.03.004>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211.
[https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- Brooks, D. R. (1999). Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 39–46.
- Brooks, D. J., & Pavese, N. (2011). Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 95(4), 614–628.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.08.009>
- Bu, L.-L., Huang, K.-X., Zheng, D.-Z., Lin, D.-Y., Chen, Y., Jing, X.-N., Liang, Y.-R., & Tao, E.-X. (2020). Alpha-synuclein accumulation and its phosphorylation in the enteric nervous system of patients without neurodegeneration: An explorative study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.575481>
- Burkhard, P., Dominici, P., Borri-Voltattorni, C., Jansonius, J. N., & Malashkevich, V. N. (2001). Structural insight into Parkinson's disease treatment from drug-inhibited DOPA decarboxylase. *Nature Structural Biology*, 8(11), 963–967. <https://doi.org/10.1038/nsb1101-963>
- Butini, S., Nikolic, K., Kassel, S., Brückmann, H., Filipic, S., Agbaba, D., Gemma, S., Brogi, S., Brindisi, M., Campiani, G., & Stark, H. (2016). Polypharmacology of dopamine receptor ligands. *Progress in Neurobiology*, 142, 68–103. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.03.011>

- Caballol, N., Martí, M. J., & Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Movement Disorders*, *22*(S17), S358–S366. <https://doi.org/10.1002/mds.21677>
- Cardona, J. F., Grisales-Cardenas, J. S., Trujillo-Llano, C., Diazgranados, J. A., Urquina, H. F., Cardona, S., Torres, A., Torres, L. A., Gonzalez, L. M., Jaramillo, T., Cediel, J., Oñate-Cadena, N., Mateus-Ferro, G., & Marmolejo-Ramos, F. (2021). Semantic memory and lexical availability in Parkinson's disease: A statistical learning study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.697065>
- Carluccio, C. (2020, novembre 26). *Età d'esordio e complicanze motorie in relazione alla disfunzione della via nigrostriatale in pazienti con Malattia di Parkinson: Evidenze da uno studio clinico e di DAT-SPECT* [Master thesis, University of Pisa]. <https://etd.adm.unipi.it/t/etd-11122020-112656/>
- Castelli, M. B., Alonso-Recio, L., Carvajal, F., & Serrano, J. M. (2024). Does the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) identify cognitive impairment profiles in Parkinson's disease? An exploratory study. *Applied Neuropsychology. Adult*, *31*(3), 238–247. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.2011727>
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. V. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet. Neurology*, *8*(5), 464–474. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70068-7)
- Cheong, S. L., Federico, S., Spalluto, G., Klotz, K.-N., & Pastorin, G. (2019). The status of pharmacotherapy for the treatment of Parkinson's disease: Transition from single target to multitarget therapy. *Drug Discovery Today*, *24*(9), 1769–1783. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.05.003>
- Cipolotti, L., MacPherson, S. E., Gharooni, S., van-Harskamp, N., Shallice, T., Chan, E., & Nachev, P. (2018). Cognitive estimation: Performance of patients with focal frontal and posterior lesions. *Neuropsychologia*, *115*, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.08.017>
- Cj, V. der S. (2011). The use of multi-target drugs in the treatment of neurodegenerative diseases. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *4*(3).

<https://doi.org/10.1586/ecp.11.13>

- Cotelli, M., Borroni, B., Manenti, R., Zanetti, M., Arévalo, A., Cappa, S. F., & Padovani, A. (2007). Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *European Journal of Neurology*, *14*(6), 632–637. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01797.x>
- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2007). Comparison of a single case to a control or normative sample in neuropsychology: Development of a Bayesian approach. *Cognitive Neuropsychology*, *24*(4), 343–372. <https://doi.org/10.1080/02643290701290146>
- Crosby, N. J., Deane, K., & Clarke, C. E. (n.d.). *Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease—Crosby, NJ - 2003* | *Cochrane Library*. Recuperato 12 luglio 2024, da <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003467/abstract>
- Cury, R. g., Galhardoni, R., Fonoff, E. t., Perez Lloret, S., dos Santos Ghilardi, M. g., Barbosa, E. r., Teixeira, M. j., & Ciampi de Andrade, D. (2016). Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *European Journal of Pain*, *20*(2), 151–165. <https://doi.org/10.1002/ejp.745>
- Dalrymple-Alford, J. C., MacAskill, M. R., Nakas, C. T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G. P., Melzer, T. R., Kirwan, J., Keenan, R., Wells, S., Porter, R. J., Watts, R., & Anderson, T. J. (2010). The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *75*(19), 1717–1725. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fc29c9>
- D'Amelio, M., Ragonese, P., Morgante, L., Reggio, A., Callari, G., Salemi, G., & Savettieri, G. (2006). Long-term survival of Parkinson's disease: A population-based study. *Journal of Neurology*, *253*(1), 33–37. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0916-7>
- Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. M. (1999). The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, *122* (8), 1437–1448. <https://doi.org/10.1093/brain/122.8.1437>

- Dapor, C., Devita, M., Iannizzi, P., Arbia, E., Bruzzano, A., Dessì, M., Lupi, D., Massa Rolandino, G., Rossi, M., Saccomano, A., Siccardi, E., Simonetto, A., Vuerich, G., Zuliani, S., & Priftis, K. (2024). *The Montreal Cognitive Assessment (MoCA 8.1) including the Memory Index Score (MoCA-MIS): Italian norms*. Open Science Framework. <https://doi.org/10.31219/osf.io/xn7ut>
- Davidson, P. S. R., Anaki, D., Saint-Cyr, J. A., Chow, T. W., & Moscovitch, M. (2006). Exploring the recognition memory deficit in Parkinson's disease: Estimates of recollection versus familiarity. *Brain*, *129*(Pt 7), 1768–1779. <https://doi.org/10.1093/brain/awl115>
- de Frias, C. M., Dixon, R. A., Fisher, N., & Camicioli, R. (2007). Intraindividual variability in neurocognitive speed: A comparison of Parkinson's disease and normal older adults. *Neuropsychologia*, *45*(11), 2499–2507. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.022>
- Demeyere, N., Riddoch, M. J., Slavkova, E. D., Bickerton, W.-L., & Humphreys, G. W. (2015). The Oxford Cognitive Screen (OCS): Validation of a stroke-specific short cognitive screening tool. *Psychological Assessment*, *27*(3), 883–894. <https://doi.org/10.1037/pas0000082>
- Dickson, D. W. (2001). Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration. In P. R. Hof & C. V. Mobbs (Eds.), *Functional Neurobiology of Aging* (pp. 155–171). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012351830-9/50015-9>
- Diederich, N. J., Fénelon, G., Stebbins, G., & Goetz, C. G. (2009). Hallucinations in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *5*(6), 331–342. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.62>
- Dijkstra, A. A., Voorn, P., Berendse, H. W., Groenewegen, H. J., Bank, N. B., Rozemuller, A. J. M., & van de Berg, W. D. J. (2014). Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *29*(10), 1244–1251. <https://doi.org/10.1002/mds.25952>
- D'Iorio, A., Aiello, E. N., Amboni, M., Vitale, C., Verde, F., Silani, V., Ticozzi, N., Ciammola, A., Poletti, B., & Santangelo, G. (2023). Validity and diagnostics

of the Italian version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in non-demented Parkinson's disease patients. *Aging Clinical and Experimental Research*, 35(10), 2157–2163. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02493-w>

Dubois, B., & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 244(1), 2–8. <https://doi.org/10.1007/pl00007725>

Emre, M. (2003). What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Movement Disorders*, 18 Suppl. 6, S63-71. <https://doi.org/10.1002/mds.10565>

Emsaki, G., Molavi, H., Chitsaz, A., Movahed Abtahi, M., & Asgari, K. (2011). Psychometric properties of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Parkinson's disease patients in Isfahan. *Journal of Isfahan Medical School*, 29(158), 1606–1615.

Errante, Y., Mallio, C., Carideo, L., Di Biase, L., Melgari, J., Beomonte Zobel, B., & Quattrocchi, C. (2013). *Valutazione dell'iposmia in pazienti con Parkinson Disease (PD) in fase precoce: Studio di RM mediante tensore di diffusione (DTI)*. <https://doi.org/10.16215>

Faglioni, P., Botti, C., Scarpa, M., Ferrari, V., & Saetti, M. C. (1997). Learning and forgetting processes in Parkinson's disease: A model-based approach to disentangling storage, retention and retrieval contributions. *Neuropsychologia*, 35(6), 767–779. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(96\)00125-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(96)00125-X)

Fasano, A., Visanji, N. P., Liu, L. W. C., Lang, A. E., & Pfeiffer, R. F. (2015). Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 14(6), 625–639. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00007-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00007-1)

Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114 (5), 2283–2301. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2283>

Ferreira, G. J. da S. (2017). *Motor and cognitive interference on multitask walking deficits in people with Parkinson disease* [Master thesis, University of Lisbon]. <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/33966>

Ferretti, M. (2023). *Ricerca empirica sull'equivalenza fra Tele-GEMS e Auto-*

GEMS: Un'analisi statistica di due modalità di somministrazione di uno screening cognitivo [Bachelor thesis, University of Padua].
<https://thesis.unipd.it/handle/20.500.12608/51479>

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Frank, C., Pari, G., & Rossiter, J. P. (2006). Approach to diagnosis of Parkinson disease. *Canadian Family Physician*, 52(7), 862–868.
- Frankel, J. P., Lees, A. J., Kempster, P. A., & Stern, G. M. (1990). Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53(2), 96–101.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.53.2.96>
- Gan-Or, Z., Giladi, N., Rozovski, U., Shifrin, C., Rosner, S., Gurevich, T., Bar-Shira, A., & Orr-Urtreger, A. (2008). Genotype-phenotype correlations between GBA mutations and Parkinson disease risk and onset. *Neurology*, 70(24), 2277–2283. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000304039.11891.29>
- Gentili, S., Polverigiani, L., Mugnaini, S., Richetta, M., & Staderini, E. M. (n.d.). Parkinson's disease: Much more than a neuro-motor disability. Study on motor-cognitive and perception-related aspects in patients in working age through a valuable tool: Handforce. http://www.hwassociation.org/conf/hwc-2015/papers/60ID_HWC2015.pdf
- Gilbert, S. J., & Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology*, 18(3), R110–R114. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.12.014>
- Glanzer, M., & Adams, J. K. (1985). The mirror effect in recognition memory. *Memory & Cognition*, 13(1), 8–20. <https://doi.org/10.3758/BF03198438>
- Goetz, C. G. (2010). [Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): A new scale for the evaluation of Parkinson's disease]. *Revue Neurologique*, 166(1), 1–4.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.09.001>
- Gordon, P. H., Mehal, J. M., Holman, R. C., Rowland, A. S., & Cheek, J. E. (2012). Parkinson's disease among American Indians and Alaska natives: A

- nationwide prevalence study. *Movement Disorders*, 27(11), 1456–1459. <https://doi.org/10.1002/mds.25153>
- Graceffa, A. M. S., Carlesimo, G. A., Peppe, A., & Caltagirone, C. (1999). Verbal working memory deficit in Parkinson's disease subjects. *European Neurology*, 42(2), 90–94. <https://doi.org/10.1159/000069417>
- Greve, K. W. (2001). The WCST-64: A standardized short-form of the Wisconsin Card Sorting Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 15(2), 228–234. <https://doi.org/10.1076/clin.15.2.228.1901>
- Gülke, E., Alsalem, M., Kirsten, M., Vettorazzi, E., Choe, C.-U., Hidding, U., Zittel-Dirks, S., Buhmann, C., Schaper, M., Gulberti, A., Moll, C. K. E., Hamel, W., Koeppen, J., Gerloff, C., & Pötter-Nerger, M. (2022). Comparison of Montreal cognitive assessment and Mattis dementia rating scale in the preoperative evaluation of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *PloS One*, 17(4), e0265314. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265314>
- Gurvich, C., Georgiou-Karistianis, N., Fitzgerald, P. B., Millist, L., & White, O. B. (2007). Inhibitory control and spatial working memory in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(10), 1444–1450. <https://doi.org/10.1002/mds.21510>
- Habib, R., Nyberg, L., & Tulving, E. (2003). Hemispheric asymmetries of memory: The HERA model revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(6), 241–245. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(03\)00110-4](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(03)00110-4)
- Harvey, P. D. (2012). Clinical applications of neuropsychological assessment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(1), 91–99. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.1/pharvey>
- Heisler, J. M., Toledo-Atucha, J., Lin, C.-C., Patel, H. N., & Ondo, W. G. (2024). Orthostatic hypotension and subjective symptomatic orthostasis in Parkinson's disease: Associations and correlations. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 100262. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2024.100262>
- Hendershott, T. R., Zhu, D., Llanes, S., & Poston, K. L. (2017). Domain-specific accuracy of the Montreal Cognitive Assessment subsections in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 38, 31–34. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.008>

- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(4), 608–622. <https://doi.org/10.1017/S1355617704104141>
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. A. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: Evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*(4), 516–528. <https://doi.org/10.1080/13803390490515469>
- Hisahara, S., & Shimohama, S. (2011). Dopamine receptors and Parkinson's disease. *International Journal of Medicinal Chemistry*, *2011*, e403039. <https://doi.org/10.1155/2011/403039>
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A., Duda, J., Xie, S., Stern, M., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, *73*(21), 1738–1745. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47>
- Hula, W. D., Doyle, P. J., Stone, C. A., Austermann Hula, S. N., Kellough, S., Wambaugh, J. L., Ross, K. B., Schumacher, J. G., & St. Jacques, A. (2015). The Aphasia Communication Outcome Measure (ACOM): Dimensionality, item bank calibration, and initial validation. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *58*(3), 906–919. https://doi.org/10.1044/2015_jslhr-l-14-0235
- Huot, P., Johnston, T. H., Koprach, J. B., Fox, S. H., & Brotchie, J. M. (2013). The pharmacology of L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Pharmacological Reviews*, *65*(1), 171–222. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005678>
- Perez-Lloret, S., Rey, M. V., Ratti, P. L., & Rascol, O. (2012). Rotigotine transdermal patch for the treatment of parkinson's disease. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, *27*(1), 81–95. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2012.01028.x>
- Isaias, I. U., Marzegan, A., Pezzoli, G., Marotta, G., Canesi, M., Volkmann, J., Biella, G. E., & Cavallari, P. (2012). A role for locus coeruleus in Parkinson tremor. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00179>

- Ishihara, L. S., Cheesbrough, A., Brayne, C., & Schrag, A. (2007). Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(12), 1304–1309. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100107>
- Jacoby, L. L. (1991). A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language*, *30*(5), 513–541. [https://doi.org/10.1016/0749-596X\(91\)90025-F](https://doi.org/10.1016/0749-596X(91)90025-F)
- Jain, S. (2011). Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *17*(2), 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.08.022>
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., & Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *15*(3), 126–131. <https://doi.org/10.1159/000068483>
- Jellinger, K. A. (2009). A critical evaluation of current staging of alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1792*(7), 730–740. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.07.006>
- Jerkić, L., Petrović-Lazić, M., & Vuković, M. (2021). Speech disorders in Parkinson's disease—Characteristics, assessment and treatment. *Medicinski pregled*, *74*(3–4), 106–111.
- Jost, W. H. (2013). Urological problems in Parkinson's disease: Clinical aspects. *Journal of Neural Transmission*, *120*(4), 587–591. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0914-8>
- Kao, A. W., Racine, C. A., Quitania, L. C., Kramer, J. H., Christine, C. W., & Miller, B. L. (2009). Cognitive and Neuropsychiatric Profile of the Synucleinopathies: Parkinson Disease, Dementia with Lewy bodies, and Multiple system atrophy. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *23*(4), 365. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181b5065d>
- Kim, H.-J., Jeon, B. S., & Jellinger, K. A. (2015). Diagnosis and differential diagnosis of MSA: Boundary issues. *Journal of Neurology*, *262*(8), 1801–1813. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7654-2>

- Klein, C., & Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1), a008888. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008888>
- Knudsen, K., Krogh, K., Østergaard, K., & Borghammer, P. (2017). Constipation in Parkinson's disease: Subjective symptoms, objective markers, and new perspectives. *Movement Disorders*, 32(1), 94–105. <https://doi.org/10.1002/mds.26866>
- Korczyn, A. D. (2001). Dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 248(3), III1–III4. <https://doi.org/10.1007/PL00022916>
- Koshimoto, B. H. B., Brandão, P. R. de P., Borges, V., Ferraz, H. B., Schumacher-Schuh, A. F., Rieder, C. R. de M., Olchik, M. R., Mata, I. F., Tumas, V., & Santos-Lobato, B. L. (2023). Floor and ceiling effects on the Montreal Cognitive Assessment in patients with Parkinson's disease in Brazil. *Dementia & Neuropsychologia*, 17, e20230022. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2023-0022>
- Kostelnik, A., Cegan, A., & Pohanka, M. (2017). Anti-Parkinson drug biperiden inhibits enzyme acetylcholinesterase. *BioMed Research International*, 2017, 2532764. <https://doi.org/10.1155/2017/2532764>
- Koziol, L. F., & Lutz, J. T. (2013). From movement to thought: The development of executive function. *Applied Neuropsychology: Child*, 2(2), 104–115. <https://doi.org/10.1080/21622965.2013.748386>
- Kudlicka, A., Clare, L., & Hindle, J. V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 26(13), 2305–2315. <https://doi.org/10.1002/mds.23868>
- Lancet Neurology. (2016). Building on 50 years of levodopa therapy. *The Lancet. Neurology*, 15(1), 1. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00349-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00349-X)
- Lees, A. (1993). Dopamine agonists in Parkinson's disease: A look at apomorphine. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 7(3–4), 121–128. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1993.tb00226.x>
- Leiguarda, R. C., Pramstaller, P. P., Merello, M., Starkstein, S., Lees, A. J., & Marsden, C. D. (1997). Apraxia in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and neuroleptic-induced

- parkinsonism. *Brain*, 120 (1), 75–90. <https://doi.org/10.1093/brain/120.1.75>
- Leite Silva, A. B. R., Gonçalves de Oliveira, R. W., Diógenes, G. P., de Castro Aguiar, M. F., Sallem, C. C., Lima, M. P. P., de Albuquerque Filho, L. B., Peixoto de Medeiros, S. D., Penido de Mendonça, L. L., de Santiago Filho, P. C., Nones, D. P., da Silva Cardoso, P. M. M., Ribas, M. Z., Galvão, S. L., Gomes, G. F., Bezerra de Menezes, A. R., dos Santos, N. L., Mororó, V. M., Duarte, F. S., & dos Santos, J. C. C. (2023). Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson’s Disease: A new clinical state of the art. *Ageing Research Reviews*, 84, 101834. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101834>
- Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M.-X., Côté, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., Mejia, H., Stern, Y., & Marder, K. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson’s disease. *Movement Disorders*, 17(6), 1221–1226. <https://doi.org/10.1002/mds.10280>
- Levy, G., Tang, M.-X., Louis, E. D., Côté, L. J., Alfaró, B., Mejia, H., Stern, Y., & Marder, K. (2002). The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*, 59(11), 1708–1713. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000036610.36834.e0>
- Lichter, D. G., Benedict, R. H. B., & Hershey, L. A. (2021). Freezing of gait in Parkinson’s disease: Risk factors, their interactions, and associated nonmotor symptoms. *Parkinson’s Disease*, 2021, 8857204. <https://doi.org/10.1155/2021/8857204>
- Lim, S.-Y., & Lang, A. E. (2010). The nonmotor symptoms of Parkinson’s disease -An overview. *Movement Disorders*, 25, (Suppl. 1), S123-130. <https://doi.org/10.1002/mds.22786>
- Lin, F., Jia, W., Li, X., Chen, Y., & Wan, M. (2024). Cognitive profiles stratified by education using Montreal Cognitive Assessment in Parkinson’s disease patients with freezing of gait. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 20, 25–34. <https://doi.org/10.2147/NDT.S439131>
- Litvinenko, I. V., Odinak, M. M., Mogil’naya, V. I., & Perstnev, S. V. (2010). Use of memantine (akatinol) for the correction of cognitive impairments in Parkinson’s disease Complicated by Dementia. *Neuroscience and*

Behavioral Physiology, 40(2), 149–155. <https://doi.org/10.1007/s11055-009-9244-1>

- Löhle, M., Storch, A., & Reichmann, H. (2009). Beyond tremor and rigidity: Non-motor features of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 116(11), 1483–1492. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0274-1>
- Lumbán-Ramírez, F., Lumbán-Ramírez, P., Yee, M. P., Tejada-Olán, J., González, G. M., & Bonifaz, A. (2024). Seborrhic dermatitis and Parkinson's Disease. *Current Fungal Infection Reports*, 18(2), 118–124. <https://doi.org/10.1007/s12281-024-00493-5>
- Mailankody, P., Netravathi, M., & Pal, P. K. (2017). Review of tremor in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. *Neurology India*, 65(5), 1083. https://doi.org/10.4103/neuroindia.NI_880_16
- Malloy, P. F., Cummings, J. L., Coffey, C. E., Duffy, J., Fink, M., Lauterbach, E. C., Lovell, M., Royall, D., & Salloway, S. (1997). Cognitive screening instruments in neuropsychiatry: A report of the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(2), 189–197. <https://doi.org/10.1176/jnp.9.2.189>
- Maycas-Cepeda, T., López-Ruiz, P., Feliz-Feliz, C., Gómez-Vicente, L., García-Cobos, R., Arroyo, R., & García-Ruiz, P. J. (2021). Hypomimia in Parkinson's Disease: What is it telling us? *Frontiers in Neurology*, 11, 603582. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.603582>
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., ... Consortium on DLB. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65(12), 1863–1872. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1>
- Md, S., Haque, S., Sahni, J. K., Baboota, S., & Ali, J. (2011b). New non-oral drug delivery systems for parkinson's disease treatment. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(3), 359–374. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.556616>
- Melamed, E., & Djaldetti, R. (2006). Camptocormia in Parkinson's disease.

Journal of Neurology, 253(7), vii14–vii16. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7004-5>

- Metz, J. T., & Hajduk, P. J. (2010). Rational approaches to targeted polypharmacology: Creating and navigating protein–ligand interaction networks. *Current Opinion in Chemical Biology*, 14(4), 498–504. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.06.166>
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). Rey complex figure test under four different administration procedures. *The Clinical Neuropsychologist*, 9(1), 63–67. <https://doi.org/10.1080/13854049508402059>
- Mondini, S., Pucci, V., Pastore, M., Gaggi, O., Tricomi, P. P., & Nucci, M. (2023). S-CRIq: The online short version of the Cognitive Reserve Index Questionnaire. *Aging Clinical and Experimental Research*, 35(12), 2903–2910. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02561-1>
- Mondini, S., Montemurro, S., Pucci, V., Ravelli, A., Signorini, M., & Arcara, G. (2022). Global Examination of Mental State: An open tool for the brief evaluation of cognition. *Brain and Behavior*, 12(8), e2710. <https://doi.org/10.1002/brb3.2710>
- Monin, M. L., Lesage, S., & Brice, A. (2019). Basi Molecolari della Malattia di Parkinson. *EMC - Neurologia*, 19(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/s1634-7072\(18\)41584-x](https://doi.org/10.1016/s1634-7072(18)41584-x)
- Morphy, R., & Rankovic, Z. (2005). Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(21), 6523–6543. <https://doi.org/10.1021/jm058225d>
- Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'Brien, J. T., Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 63(11), 2091–2096. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000145764.70698.4e>
- Murman, D. L. (2012). Early treatment of Parkinson's disease: Opportunities for managed care. *The American Journal of Managed Care*, 18(7 Suppl), S183–188.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*,

- 65(8), 1239–1245. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95>
- Prasad, K. N. (2017a). Oxidative stress, pro-inflammatory cytokines, and antioxidants regulate expression levels of microRNAs in Parkinson's disease. *Current Aging Science*, 10(3), 177-184. <https://doi.org/10.2174/1874609810666170102144233>
- Narayanan, N. S., Prabhakaran, V., Bunge, S. A., Christoff, K., Fine, E. M., & Gabrieli, J. D. E. (2005). The Role of the prefrontal cortex in the maintenance of verbal working memory: An event-related fMRI analysis. *Neuropsychology*, 19(2), 223–232. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.2.223>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): A new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*, 24(3), 218–226. <https://doi.org/10.3275/7800>
- Nyholm, D., & Lennernäs, H. (2008). Irregular gastrointestinal drug absorption in Parkinson's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 4(2), 193–203. <https://doi.org/10.1517/17425255.4.2.193>
- Oeda, T., Umemura, A., Mori, Y., Tomita, S., Kohsaka, M., Park, K., Inoue, K., Fujimura, H., Hasegawa, H., Sugiyama, H., & Sawada, H. (2015). Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and nonmotor complications in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 36(12), 3306–3313. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.027>
- Oertel, W. H. (2017). *Recent advances in treating Parkinson's disease*, 6, 260. F1000Research. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10100.1>
- Ogawa, S. K., Cohen, J. Y., Hwang, D., Uchida, N., & Watabe-Uchida, M. (2014). Organization of monosynaptic inputs to the serotonin and dopamine neuromodulatory systems. *Cell Reports*, 8(4), 1105–1118.

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.06.042>

- Olanow, C. W., Kieburtz, K., & Katz, R. (2017). Clinical approaches to the development of a neuroprotective therapy for PD. *Experimental Neurology*, *298*, 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.06.018>
- Ondo, W., Dat Vuong, K., Khan, H., Atassi, F., Kwak, C., & Jankovic, J. (2001). Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology*, *57*(8), 1392–1396. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.8.1392>
- Otero, J. L. (2008). Dementia with Parkinson disease: Clinical diagnosis, neuropsychological aspects and treatment. *Dementia & Neuropsychologia*, *2*(4), 261–266. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN20400005>
- Paisán-Ruíz, C., Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simón, J., Brug, M. van der, Munain, A. L. de, Aparicio, S., Gil, A. M., Khan, N., Johnson, J., Martinez, J. R., Nicholl, D., Carrera, I. M., Peña, A. S., Silva, R. de, Lees, A., Martí-Massó, J. F., Pérez-Tur, J., ... Singleton, A. B. (2004). Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*, *44*(4), 595–600. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.023>
- Palakurthi, B., & Burugupally, S. P. (2019). Postural instability in Parkinson's disease: A Review. *Brain Sciences*, *9*(9), Artículo 9. <https://doi.org/10.3390/brainsci9090239>
- Papapetropoulos, S. (2006). Drug-Induced psychosis in Parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology*, *29*, 59. <https://doi.org/10.1097/00002826-200601000-00014>
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*(2), 223–236.. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.2.223>
- Parnetti, L., & Calabresi, P. (2006). Spatial cognition in Parkinson's disease and neurodegenerative dementias. *Cognitive Processing*, *7*(1), 77–78. <https://doi.org/10.1007/s10339-006-0075-5>
- Perez-Lloret, S., & Rascol, O. (2016). Piribedil for the treatment of motor and non-motor symptoms of Parkinson disease. *CNS Drugs*, *30*(8), 703–717. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0360-5>
- Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism*

- & *Related Disorders*, 22, S119–S122.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.004>
- Pierot, L., Desnos, C., Blin, J., Raisman, R., Scherman, D., Javoy-Agid, F., Ruberg, M., & Agid, Y. (1988). D1 and D2-type dopamine receptors in patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Journal of the Neurological Sciences*, 86(2), 291–306.
[https://doi.org/10.1016/0022-510X\(88\)90106-2](https://doi.org/10.1016/0022-510X(88)90106-2)
- Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 15(s1), 14–20. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Politis, M., Wu, K., Molloy, S., G Bain, P., Chaudhuri, K. R., & Piccini, P. (2010). Parkinson's disease symptoms: The patient's perspective. *Movement Disorders*, 25(11), 1646–1651. <https://doi.org/10.1002/mds.23135>
- Photobiomodulation for Parkinson's Disease. (n.d.). *Neuronic*.
<https://neuronic.online/pages/light-therapy-for-parkinsons-disease>
- Priftis, K. (2023, May 16). *Riassunto distribuzioni punteggi*. [Powerpoint slides] Moodle di Psicologia.
<https://psico.elearning.unipd.it/mod/folder/view.php?id=198157>
- Quencer, K., Okun, M. S., Crucian, G., Fernandez, H. H., Skidmore, F., & Heilman, K. M. (2007). Limb-kinetic apraxia in Parkinson disease. *Neurology*, 68(2), 150–151.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250331.35912.a5>
- Ray Chaudhuri, K., Qamar, M. A., Rajah, T., Loehrer, P., Sauerbier, A., Odin, P., & Jenner, P. (2016). Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: Current treatments and the future. *Npj Parkinson's Disease*, 2(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2016.23>
- Recasens, A., & Dehay, B. (2014). Alpha-synuclein spreading in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, 8.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00159>

- Rees, R. N., Acharya, A. P., Schrag, A., & Noyce, A. J. (2018). An early diagnosis is not the same as a timely diagnosis of Parkinson's disease. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1106. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14528.1>
- Riederer, P., & Laux, G. (2011). MAO-inhibitors in Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology*, 20(1), 1–17. <https://doi.org/10.5607/en.2011.20.1.1>
- Riello, M., Rusconi, E., & Treccani, B. (2021). The role of brief global cognitive tests and neuropsychological expertise in the detection and differential diagnosis of dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.648310>
- Rinne, U. K., Sonninen, V., & Siirtola, T. (1972). Treatment of Parkinson's disease with L-DOPA and decarboxylase inhibitor. *Zeitschrift Für Neurologie*, 202(1), 1–20. <https://doi.org/10.1007/BF00316422>
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: Features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet. Neurology*, 8(12), 1128–1139. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5)
- Roebuck-Spencer, T. M., Glen, T., Puente, A. E., Denney, R. L., Ruff, R. M., Hostetter, G., & Bianchini, K. J. (2017). Cognitive screening tests versus comprehensive neuropsychological test batteries: A national academy of neuropsychology education paper. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(4), 491–498. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx021>
- Ruggeri, M. (2014). *L'afasia nella degenerazione corticobasale: Studio neuropsicologico su sei casi clinici*. <https://www.researchgate.net/publication/302215325>
- Salamon, A., Zádori, D., Szpisjak, L., Klivényi, P., & Vécsei, L. (2022). What is the impact of catechol-O-methyltransferase (COMT) on Parkinson's disease treatment? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 23(10), 1123–1128. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2060738>
- Shulman, J. M., De Jager, P. L., & Feany, M. B. (2011). Parkinson's disease:

- Genetics and pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6(1), 193–222. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130242>
- Silveri, M. C., & Ciccarelli, N. (2007). The deficit for the word-class «verb» in corticobasal degeneration: Linguistic expression of the movement disorder? *Neuropsychologia*, 45(11), 2570–2579. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.014>
- Simonetto, A. (2023). *Correlazioni dei punteggi del Mini Mental State Examination e del Montreal Cognitive Assessment (8.1), in un campione di partecipanti neurologicamente indenni* [Master thesis, University of Padua]. <https://thesis.unipd.it/handle/20.500.12608/53918?mode=full>
- Smith, G. E., Ivnik, R. J., Malec, J. F., Kokmen, E., Tangalos, E., & Petersen, R. C. (1994). Psychometric Properties of the Mattis dementia rating scale. *Assessment*, 1(2), 123–131. <https://doi.org/10.1177/1073191194001002002>
- Skeel, R. L., Crosson, B., Nadeau, S. E., Algina, J., Bauer, R. M., & Fennell, E. B. (2001). Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 39(9), 962–971. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00026-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00026-4)
- Girotti, F., & Fetoni, V. (2009). Parkinsonismi secondari. In A. Sghirlanzoni (Ed.), *Terapia delle malattie neurologiche* (pp. 371–377). https://doi.org/10.1007/978-88-470-1120-5_28
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1998). Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*, 8(3), 205–211. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I)
- Stagge, F., Lanzi, A. M., Saylor, A. K., & Cohen, M. L. (2024). Montreal Cognitive Assessment scores do not associate with communication challenges reported by adults with Alzheimer's disease or Parkinson's disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 33(4), 1902–1910. https://doi.org/10.1044/2024_AJSLP-23-00248
- Starkstein, S. E. (2012). Apathy in Parkinson's disease: Diagnostic and etiological dilemmas. *Movement Disorders*, 27(2), 174–178.

<https://doi.org/10.1002/mds.24061>

- Sui, X., Zhou, C., Li, J., Chen, L., Yang, X., & Li, F. (2019). Hyposmia as a predictive marker of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*, 2019, 3753786. <https://doi.org/10.1155/2019/3753786>
- Suttrup, I., & Warnecke, T. (2016). Dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*, 31(1), 24–32. <https://doi.org/10.1007/s00455-015-9671-9>
- Swallow, D. M. A., & Counsell, C. E. (2023). The evolution of diagnosis from symptom onset to death in progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD) compared to Parkinson's disease (PD). *Journal of Neurology*, 270(7), 3464–3474. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11629-x>
- Tagliavini, F., Pilleri, G., Bouras, C., & Constantinidis, J. (1984). The basal nucleus of Meynert in idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 70(1), 20–28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1984.tb00798.x>
- Tamura, I., Kikuchi, S., Otsuki, M., Kitagawa, M., & Tashiro, K. (2003). Deficits of working memory during mental calculation in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 209(1–2), 19–23. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(02\)00457-4](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00457-4)
- Theofilou, P. (2012). Quality of Life and mental health associated with drug compliance in patients with Parkinson's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*, 02. <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000e107>
- Tinelli, M., Kanavos, P., Grimaccia, F., & European Brain Council. (2016). *The value of early diagnosis and treatment in Parkinson's disease*. <https://www.lse.ac.uk/business/consulting/assets/documents/the-value-of-early-diagnosis-and-treatment-in-parkinsons-disease.pdf>
- Tomic, S., Kuric, I., Kuric, T. G., Popovic, Z., Kragujevic, J., Zubonja, T. M., Rajkovic, I., & Matosa, S. (2022). Seborrheic dermatitis is related to motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 18(6), 628–634. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.6.628>
- Trosch, R. M., Friedman, J. H., Lannon, M. C., Pahwa, R., Smith, D., Seeberger,

- L. C., O'Brien, C. F., LeWitt, P. A., & Koller, W. C. (1998). Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *13*(3), 377–382. <https://doi.org/10.1002/mds.870130302>
- Twelves, D., Perkins, K. S. M., & Counsell, C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *18*(1), 19–31. <https://doi.org/10.1002/mds.10305>
- Umemoto, G., & Furuya, H. (2020). Management of dysphagia in patients with Parkinson's disease and related disorders. *Internal Medicine*, *59*(1), 7–14. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2373-18>
- Valentino, F., Bartolotta, T. V., Cosentino, G., Mastrilli, S., Arnao, V., Aridon, P., Scurria, S., Pavone, A., Pavone, C., & D'Amelio, M. (2018). Urological dysfunctions in patients with Parkinson's disease: Clues from clinical and non-invasive urological assessment. *BMC Neurology*, *18*(1), 148. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1151-z>
- Vásquez, K. A., Valverde, E. M., Aguilar, D. V., & Gabarain, H.-J. H. (2019). Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination. *Dementia & Neuropsychologia*, *13*(1), 78–81. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-010008>
- Villeneuve, S., Rodrigues-Brazète, J., Joncas, S., Postuma, R. B., Latreille, V., & Gagnon, J.-F. (2011). Validity of the Mattis dementia rating scale to detect mild cognitive impairment in parkinson's disease and rem sleep behavior disorder. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *31*(3), 210–217. <https://doi.org/10.1159/000326212>
- Walusinski, O. (2018). Jean-Martin Charcot and Parkinson's disease: Teaching and teaching materials. *Revue Neurologique*, *174*(7), 491–505. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.08.005>
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., & Stern, M. B. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *17*(4), 195–200.
- Whittington, C. J., Podd, J., & Kan, M. M. (2000). Recognition memory

impairment in Parkinson's disease: Power and meta-analyses. *Neuropsychology*, 14(2), 233–246. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.14.2.233>

Whittington, C. J., Podd, J., & Stewart-Williams, S. (2006). Memory deficits in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(5), 738–754. <https://doi.org/10.1080/13803390590954236>

Wright, D., Nakamura, K., Maeda, T., Kutsuzawa, K., Miyawaki, K., & Nagata, K. (2008). Research and development of a portable device to quantify muscle tone in patients with Parkinson's disease. *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2825–2827. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2008.4649790>

Wu, H.-M., Tzeng, N.-S., Qian, L., Wei, S.-J., Hu, X., Chen, S.-H., Rawls, S. M., Flood, P., Hong, J.-S., & Lu, R.-B. (2009). Novel neuroprotective mechanisms of memantine: Increase in neurotrophic factor release from astroglia and anti-inflammation by preventing microglial activation. *Neuropsychopharmacology*, 34(10), 2344–2357. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.64>

Xiang, Z., Thompson, A. D., Jones, C. K., Lindsley, C. W., & Conn, P. J. (2012). Roles of the M1 muscarinic acetylcholine receptor subtype in the regulation of basal ganglia function and implications for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 340(3), 595–603. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.187856>

Yekhlef, F., Ballan, G., Macia, F., Delmer, O., Sourgen, C., & Tison, F. (2003). Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *Journal of Neural Transmission*, 110(2), 151–169. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0785-5>

Youdim, M. B. H. (2010). Why do we need multifunctional neuroprotective and neurorestorative drugs for Parkinson's and Alzheimer's diseases as disease modifying agents. *Experimental Neurobiology*, 19(1), 1–14. <https://doi.org/10.5607/en.2010.19.1.1>

Zadikoff, C., & Lang, A. E. (2005). Apraxia in movement disorders. *Brain*, 128(7),

- 1480–1497. <https://doi.org/10.1093/brain/awh560>
- Zamarian, L., Visani, P., Delazer, M., Seppi, K., Mair, K. J., Diem, A., Poewe, W., & Benke, T. (2006). Parkinson's disease and arithmetics: The role of executive functions. *Journal of the Neurological Sciences*, *248*(1–2), 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.037>
- Zerkak, D., & Dougados, M. (2004). Benefit/risk of combination therapies. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *22*(5 Suppl 35), S71-76.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A., & Eidelberg, D. (2006). An Examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(7), 1127–1144. <https://doi.org/10.1080/13803390500246910>
- Zhang, X., Gao, F., Wang, D., Li, C., Fu, Y., He, W., & Zhang, J. (2018). Tau pathology in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00809>
- Zizak, V. S., Filoteo, J. V., Possin, K. L., Lucas, J. A., Rilling, L. M., Davis, J. D., Peavy, G., Wong, A., & Salmon, D. P. (2005). The ubiquity of memory retrieval deficits in patients with frontal-striatal dysfunction. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *18*(4), 198–205. <https://doi.org/10.1097/01.wnn.0000192134.53616.39>
- Zucchella, C., Federico, A., Martini, A., Tinazzi, M., Bartolo, M., & Tamburin, S. (2018). Neuropsychological testing. *Practical Neurology*, *18*(3), 227–237. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001743>

APPENDICE

MODULO INFORMATIVO E DI CONSENSO ALLA PARTECIPAZIONE E AL TRATTAMENTO DEI DATI

DESCRIZIONE E SCOPI DELLA RICERCA

Gentile Partecipante,

con il presente documento, Le chiediamo di fornire il suo consenso informato a partecipare alla ricerca intitolata "*Studio pilota per confrontare due test di screening neuropsicologico in pazienti affetti da Malattia di Parkinson o Parkinsonismi atipici*" coordinata dal Prof. Konstantinos Priftis.

Obiettivo della ricerca: confrontare, per la prima volta, la prestazione di pazienti affetti dalla Malattia di Parkinson o da Parkinsonismi atipici su due brevi test neuropsicologici (screening) per comprendere quale dei due test è più utile per la diagnosi precoce di eventuali difficoltà cognitive dei pazienti.

METODOLOGIA DI RICERCA

Cosa Le verrà chiesto di rispondere a due brevi test e a un questionario che indagano la percezione, l'attenzione, la memoria, il linguaggio e la capacità di ragionamento. In dettaglio, verranno utilizzati i seguenti strumenti:

1. Il **short Cognitive Reserve Index Questionnaire**. È un questionario mirato a indagare il Suo livello di istruzione (ad es. anni di scuola, corsi di formazione, ecc.), le attività professionali svolte da Lei (ad es. mestieri, mansioni, ecc.) e le Sue attività di tempo libero (ad es. leggere libri, frequentare spettacoli teatrali, ecc.). Questo strumento è necessario per procedere con la somministrazione del **Global Examination of Mental State**.

2. Il **Global Examination of Mental State**. È un test di screening neuropsicologico. Le verranno presentate delle prove riguardanti la propria percezione visuo-spaziale (ad es. dire il nome di un oggetto, copiare un disegno), il linguaggio (ad es. dire delle parole che cominciano per una determinata lettera), la memoria (ad es. ripetere delle parole), il calcolo (ad es. fare calcoli a mente) e le funzioni esecutive (ad es. spiegare il significato di un detto).

3. Il **Montreal Cognitive Assessment**. È un test di screening neuropsicologico. Le verranno presentate delle prove riguardanti la propria percezione visuo-spaziale (ad es. dire il nome di una figura, copiare un disegno), il linguaggio (ad es. dire delle parole che cominciano per una determinata lettera), la memoria (ad es. ripetere delle parole), il calcolo (ad es. fare calcoli a mente) e le funzioni esecutive (ad es. spiegare perché due parole sono simili per significato).

Riferimenti bibliografici

1. *Global Examination of the Mental State* (GEMS; <https://osf.io/4t5a8/>)

Mondini, S., Montemurro, S., Pucci, V., Ravelli, A., Signorini, M., & Arcara, G. (2022). Global Examination of Mental State: An open tool for the brief evaluation of cognition. *Brain and Behavior*, 12(8), e2710. <https://doi.org/10.1002/brb3.2710>

2. *Cognitive Reserve Index Questionnaire short (s-CRIq)*. (<https://www.cognitivereserveindex.org/NewEdition/>).

Mondini, S., Pucci, V., Pastore, M., Gaggi, O., Tricomi, P. P., & Nucci, M. (2023). s-CRIq: The online short version of the Cognitive Reserve Index Questionnaire. *Aging Clinical and Experimental Research*, 35(12), 2903–2910. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02561-1>

3. *Montreal Cognitive Assessment (MoCA 8.1)*; (<https://mocacognition.com/>). Dapor, C., Devita, M., Iannizzi, P., & Priftis, K. (in preparation). The Italian standardization of MoCA (8.1).

LUOGO E DURATA DELLA RICERCA

La ricerca sarà svolta presso:

Casa di Cura "Villa Margherita" (<https://sstefano.it/villa-margherita-vicenza/>)
Via Costacolonna, 6, 36057, Arcugnano (VI).

e avrà una durata complessiva di 35 minuti:

1. MoCA: 15 minuti;
2. S-CRIq: 5 minuti;
2. GEMS: 15 minuti.

La ricerca sarà svolta previa autorizzazione del responsabile della struttura presso cui avverrà la raccolta dati.

RECAPITI

- *Responsabile della ricerca*: Prof. Konstantinos Priftis, Professore ordinario, Dipartimento di Psicologia Generale (DPG), Università di Padova, Via Venezia 8, 35131, Padova (PD). Telefono: 049-8277468, e-mail: konstantinos.priftis@unipd.it

- *Responsabile della raccolta dati*: Dott.ssa Nicoletta Del Grosso Destrieri, Psicologa. Neuropsicologia, U.F. Neurologia e U.F. Medicina Riabilitativa Casa di Cura Villa Margherita, Via Costacolonna, 6, 36057, Arcugnano (VI). Telefono: 0444-1585123, e-mail: nicoletta.delgrosso@casadicuravillamargherita.it

CONSENSO ALLA PARTECIPAZIONE E AL TRATTAMENTO DEI DATI

La/Il sottoscritt_ (COGNOME E NOME IN STAMPATELLO)

acconsente liberamente a partecipare allo studio dal titolo *“Studio pilota per confrontare due test di screening neuropsicologico in pazienti affetti da Malattia di Parkinson o Parkinsonismi atipici”*.

DICHIARO

- i Di essere consapevole di potersi ritirare dallo studio in qualunque momento, senza fornire spiegazioni, senza alcuna penalizzazione e ottenendo il non utilizzo dei dati.
- ii Di essere consapevole che i dati saranno raccolti in forma confidenziale (nome/codice) e che qualora lo desiderasse, può ottenere la restituzione dei dati grezzi.
- iii Di essere a conoscenza che, qualora lo desiderasse, può ottenere la restituzione dei dati grezzi congiuntamente ai relativi dati normativi di riferimento. Poiché il presente studio non ha finalità cliniche, sono consapevole che dovrò rivolgermi ad uno specialista per l'eventuale interpretazione dei dati.
- iv Di sapere che una copia del presente modulo mi sarà consegnata dal ricercatore.
- v Di essere consapevole che la partecipazione alla ricerca è completamente libera e disgiunta dalle cure/trattamenti/corsi eventualmente somministrati dall'Ente *Casa di Cura “Villa Margherita”*.
- vi Di sapere che l'Ente *Casa di Cura “Villa Margherita”*, potrà avere accesso ai dati della ricerca e ai dati sensibili del partecipante.
- vii Di acconsentire alla condivisione dei dati ottenuti grazie alla mia partecipazione ai soli fini scientifici (pubblicazioni scientifiche, comunicazioni a convegni, condivisione pubblica di dati anonimi) dopo procedura di pseudonomizzazione in maniera che non si possa risalire in alcun modo alla mia identità.

Di acconsentire all'audioregistrazione:

Acconsento

Non acconsento

Firma

CONSENSO ALLA PARTECIPAZIONE ALLA RICERCA

La/Il sottoscritt_ (COGNOME E NOME IN STAMPATELLO)

presa visione delle informazioni sopra riportate esprime il proprio consenso alla partecipazione alla ricerca *“Studio pilota per confrontare due test di screening neuropsicologico in pazienti affetti da Malattia di Parkinson o Parkinsonismi atipici”* di cui è responsabile il Prof. Konstantinos Priftis.

Data _____

Firma leggibile

MOCA Versione 8.1

Note prima di iniziare la somministrazione:

- Se il partecipante indossa un orologio analogico, chiedergli di toglierlo e di metterlo in tasca. Se nella stanza è presente un orologio da parete visibile al partecipante, nascondere l'orologio.
- Allineare il foglio con il partecipante e con il bordo del tavolo; tenere poi fermo il foglio, con due dita, durante l'esecuzione delle prove.
- Se il partecipante inizia a svolgere un compito prima che gli sia stato detto di farlo, fermare il partecipante e proseguire con la lettura delle istruzioni e/o degli stimoli da dove si era arrivati.
- Tutte le istruzioni possono essere ripetute una volta, su richiesta del partecipante.

TRAIL MAKING TEST

L'esaminatore istruisce il partecipante: **"Per favore disegni una linea che colleghi i numeri alle lettere in ordine crescente. Inizi qui** (indicare il numero 1) **e tracci una linea dall'1 alla A** (tracciare con un dito il percorso 1-A), **poi al 2** (tracciare con un dito il percorso A-2) **e così via. Deve finire qui** (indicare la lettera E). **Prego!**".

Note:

ABILITÀ VISUOCOSTRUTTIVE (CUBO)

L'esaminatore dà le seguenti istruzioni, indicando il cubo: **"Copi questo disegno, nello spazio sotto** (l'esaminatore indica lo spazio sotto), **nel modo più accurato possibile. Prego!**".

Note:

ABILITÀ VISUOCOSTRUTTIVE (OROLOGIO)

L'esaminatore deve assicurarsi che il partecipante non guardi il suo orologio né che siano visibili altri orologi durante lo svolgimento di questo compito (si veda sopra).

L'esaminatore indica l'apposito spazio fornendo le seguenti istruzioni: **"Disegni un orologio, inserendo tutti i numeri e mettendo le lancette che segnano le 11.10. Prego!**".

Note:

DENOMINAZIONE

Iniziando da sinistra, indicare una figura alla volta, chiedendo: **"Mi dice il nome di questo animale?"**

Note:

MEMORIA

L'esaminatore legge un elenco di 5 parole (alla velocità di una al secondo), dopo aver dato le seguenti istruzioni: **"Questa è una prova di memoria. Le leggerò un elenco di parole che lei dovrà ricordare ora e più tardi. Ascolti attentamente. Quando avrò finito, mi dica tutte le parole che riesce a ricordare. Non importa l'ordine in cui le dice."** Leggere l'elenco di parole. Una volta concluso, l'esaminatore fa un cenno con la mano ad indicare che il partecipante possa iniziare.

Mettere un segno di conferma nell'apposito spazio per ogni parola che il partecipante pronuncia in questa prima prova. Se il partecipante ricorda una parola deformato o una parola che suona simile a quella target ma incorretta, l'esaminatore non deve correggere il partecipante.

	FACCIA	VELLUTO	CHIESA	MARGHERITA	ROSSO
1° PROVA					

Quando il partecipante indica che ha finito (ha richiamato tutte le parole), o non riesce a ricordarne altre, leggere l'elenco una seconda volta con le seguenti istruzioni: **"Ora leggerò lo stesso elenco per la seconda volta. Provi a ricordarle e a ripetermi tutte quelle che riesce a ricordare, incluse le parole che ricorda dalla prima prova."** Leggere l'elenco di parole. Una volta concluso, l'esaminatore fa un cenno con la mano ad indicare che il partecipante possa iniziare. Mettere un segno di conferma nell'apposito spazio per ogni parola che il partecipante ricorda dopo la seconda prova.

	FACCIA	VELLUTO	CHIESA	MARGHERITA	ROSSO
2° PROVA					

Alla fine della seconda prova, informare il partecipante che queste parole gli verranno richieste nuovamente, dicendo: **"Io le chiederò di ricordare ancora queste parole alla fine del test"**.

Note:

DIGIT SPAN IN AVANTI

Dare le seguenti indicazioni: **"Le dirò alcuni numeri. Quando avrò finito, li ripeta esattamente come li ho detti."** Leggere l'elenco dei numeri. Una volta concluso, l'esaminatore fa un cenno con la mano ad indicare che il partecipante possa iniziare. La sequenza di cinque cifre dovrà essere scandita al ritmo di una al secondo.

[] 2 1 8 5 4

Note:

DIGIT SPAN INDIETRO

Dare le seguenti indicazioni: **"Ora dirò dei numeri diversi, ma questa volta alla fine, voglio che lei me li ripeta all'indietro/in ordine inverso."** Leggere l'elenco di numeri. Una volta concluso, l'esaminatore fa un cenno con la mano ad indicare che il partecipante possa iniziare. La sequenza di tre cifre dovrà essere scandita al ritmo di una al secondo. Se il partecipante ripete i numeri nell'ordine in cui vengono presentati, l'esaminatore non può richiedere al partecipante di ripeterli al contrario.

[] 7 4 2

Note:

ATTENZIONE SOSTENUTA

Prima di iniziare la prova, chiedere al partecipante di mettere la mano dominante sul tavolo. L'esaminatore leggerà la lista di lettere alla velocità di una al secondo, dopo aver dato le seguenti istruzioni: **"Leggerò una serie di lettere. Ogni volta che dico la lettera A dia un colpetto sul tavolo con la mano (fare un esempio). Se dico una lettera differente non dia alcun colpetto."**

F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

Note:

SERIE DI 7

L'esaminatore dà le seguenti istruzioni: **"Adesso le chiederò di sottrarre 7 da 100, e poi, dal numero che resta, continui a sottrarre 7 finché non le dirò di fermarsi. Prego!"** Il partecipante deve fare calcoli a mente, dunque non potrà utilizzare le dita né carta e matita per svolgere questo compito. L'esaminatore non può ripetere la risposta al partecipante. Se il partecipante chiede qual è l'ultimo numero detto o se non ricorda da che numero deve iniziare a sottrarre, l'esaminatore risponde ripetendo la consegna.

[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65

Note:

RIPETIZIONE DI FRASE

L'esaminatore dà le seguenti indicazioni: **"Le leggerò una frase. La ripeta dopo di me esattamente come la dico (pausa): SO SOLO CHE OGGI DOBBIAMO AIUTARE GIOVANNI"**. Una volta concluso, l'esaminatore fa un cenno con la mano ad indicare che il partecipante possa iniziare. In seguito alla risposta, dire: **"Ora le leggerò un'altra frase. La ripeta dopo di me, esattamente come la dico (pausa): IL GATTO SI NASCONDEVA SEMPRE SOTTO IL DIVANO QUANDO C'ERANO CANI NELLA STANZA."** Una volta concluso, l'esaminatore fa un cenno con la mano ad indicare che il partecipante possa iniziare.

SO SOLO CHE OGGI DOBBIAMO AIUTARE GIOVANNI []

IL GATTO SI NASCONDEVA SEMPRE SOTTO IL DIVANO QUANDO C'ERANO CANI NELLA STANZA []

Note:

FLUENZA

L'esaminatore dà le seguenti indicazioni: **"Adesso vorrei che mi dicesse tutte le parole che le vengono in mente che iniziano con la lettera F. Le dirò io di fermarsi dopo un minuto. Nomi propri, numeri e forme diverse dello stesso verbo non sono accettate. Pronto? (Pausa) Prego! (far partire il timer a 60 sec.) Stop"**. Se l'esaminato nomina consecutivamente due parole che iniziano con una lettera dell'alfabeto diversa, l'esaminatore ripete la lettera da utilizzare (F), se le istruzioni non sono già state ripetute.

ASTRAZIONE

L'esaminatore chiede al partecipante di spiegare cosa hanno in comune ogni coppia di parole, cominciando con l'esempio: **"Le leggerò due parole e vorrei che lei mi dicesse a quale categoria appartengono (pausa): un'arancia e una banana. Prego!"**. Se il partecipante risponde correttamente, l'esaminatore risponde: **"Esatto, entrambe le parole appartengono alla categoria frutta"**. Se il partecipante fornisce una risposta concreta, l'esaminatore fornisce un ulteriore suggerimento: **"Mi dica un'altra categoria a cui appartengono queste parole. Prego!"**. Se il partecipante non fornisce la risposta corretta (*frutta*), l'esaminatore dice: **"Sì, e tutte e due appartengono anche alla categoria frutta"**. Non vengono fornite ulteriori istruzioni o chiarificazioni. Dopo la prova pratica, l'esaminatore dice: **"Adesso, un treno e una bicicletta. Prego!"** e, dopo la risposta: **"Adesso, un orologio e un righello. Prego!"**.

Può essere fornito un suggerimento (ad es., **"Mi dica un'altra categoria a cui appartengono queste parole. Prego!"**), se non è stato dato precedentemente nell'esempio (è permessibile solo un suggerimento per l'intera sezione "astrazione").

[] Banana – Arancia

[] Treno – Bicicletta

[] Orologio - Righello

Note:

RICHIAMO DIFFERITO

L'esaminatore dà le seguenti indicazioni: **"Prima le ho letto alcune parole che le avevo chiesto di tenere in mente. Adesso mi dica tutte le parole che riesce a ricordare. Prego!"**. Mettere un segno di conferma (v) nell'apposito spazio, per ciascuna delle parole correttamente ricordate in modo spontaneo, senza alcun aiuto.

	MIS	Le parole devono essere ricordate SENZA AIUTO	FACCIA []	VELLUTO []	CHIESA []	MARGHERITA []	ROSSO []
Punteggio Indice Di Memoria (MIS)	X3						
	X2	Cue categoriale					
	X1	Cue scelta multipla					

Memory index score (MIS)

In base alla prova di Richiamo differito libero, l'esaminatore fornisce una categoria (cue semantico) per ogni parola che il partecipante non è stato in grado di ricordare. Esempio: **"Le darò qualche suggerimento per vedere se la aiuta a ricordare; la prima parola era una parte del corpo"**.

Se il partecipante non è in grado di ricordare la parola con il cue semantico, l'esaminatore fornisce un altro cue di scelta multipla. Esempio: **"Quale tra queste parole crede sia quella corretta: NASO, FACCIA o MANO?"**.

Tutte le parole non ricordate vengono richieste in questo modo. L'esaminatore identifica le parole che il partecipante è stato in grado di richiamare con l'aiuto di cue (semantico o scelta-multipla) apponendo un segno di spunta nello spazio appropriato (v). I suggerimenti da fornire vengono presentati di seguito:

	FACCIA	VELLUTO	CHIESA	MARGHERITA	ROSSO
Cue categoriale	Parte del corpo	Tipo di tessuto	Tipo di edificio	Tipo di fiore	Colore
Cue scelta multipla	Naso, faccia, mano (spalla, gamba)	Jeans, velluto, cotone (nylon, seta)	Chiesa, scuola, ospedale (biblioteca, negozio)	Rosa, margherita, tulipano (giglio, narciso)	Rosso, blu, verde (giallo, viola)

Note:

ORIENTAMENTO

L'esaminatore dà le seguenti indicazioni: **"Mi dica la data di oggi"**. Se il partecipante non fornisce una risposta completa, l'esaminatore chiede: **"Mi dica [anno, mese, data esatta e giorno della settimana]"**. Poi l'esaminatore aggiunge: **"Ora mi dica il nome di questo posto e in quale città si trova"**.

[] **Data** [] **Mese** [] **Anno** [] **Giorno della settimana** [] **Luogo** [] **Città**

Note:

7) DENOMINAZIONE

Mostrare la prima immagine e chiedere il nome: **Come si chiama questo oggetto?**... poi la seconda e chiedere il nome: **E questo?**... e così via
1 punto per ogni risposta corretta – max 4 punti

PERA _____	TAVOLO _____	COMPASSO _____	SASSOFONO _____
[]	[]	[]	[]

NOTE TOTALE [..../4]

8) COMPRENSIONE

Pronunciare l'ordine e attendere la risposta. NON è consentito dare suggerimenti o ripetere la consegna
Ora mi ascolti fino alla fine e faccia quello che le dico: - Con il dito della mano DESTRA/sinistra (dominante), si tocchi il naso dopo aver toccato la fronte
1 punto per ogni ordine eseguito correttamente – max 3 punti

[] dito DESTRO/sinistro []naso [] fronte []Paziente paretico (usa mano non dominante)

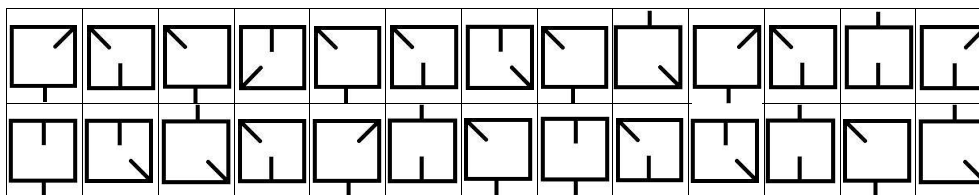
NOTE TOTALE [..../3]

9) ATTENZIONE VISIVA

Vede questa figura (indicare)?... Qui sotto (indicare) ci sono due file di figure simili. Cominciando dalla prima fila a sinistra, segni con la matita/biro ogni volta che vede una figura identica.
1 punto per ogni target individuato correttamente in max 30" – max 5 punti



[] Corrette [] Intrusioni



NOTE TOTALE [..../5]

10) FLUENZA VERBALE

Ora, in un minuto di tempo dica tutte le parole che le vengono in mente, evitando nomi di persona o nomi di città, che iniziano con la lettera "T" come "Tavolo"
(se dice nomi propri di persona o città ricordare di evitare queste categorie senza interrompere il cronometro) 1 punto per ogni parola corretta in max 1 minuto

1 _____	5 _____	9 _____	13 _____	17 _____	21 _____	25 _____
2 _____	6 _____	10 _____	14 _____	18 _____	22 _____	26 _____
3 _____	7 _____	11 _____	15 _____	19 _____	23 _____	27 _____
4 _____	8 _____	12 _____	16 _____	20 _____	24 _____	28 _____

NOTE TOTALE [.....]

11) COMPRENSIONE DI METAFORE

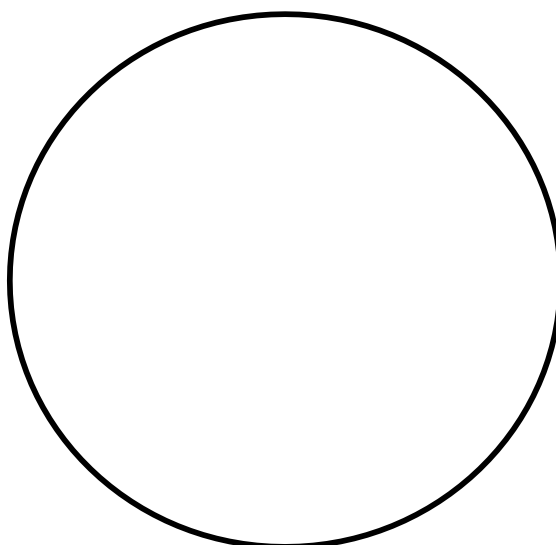
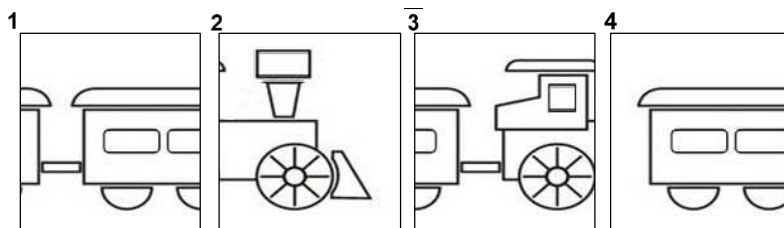
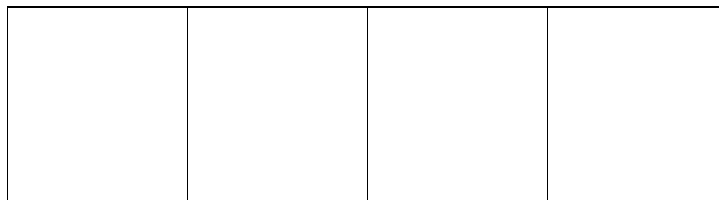
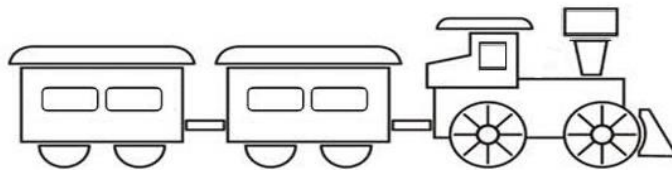
Ora le chiedo di leggere questa frase ad alta voce (indicare). Poi leggerà tre spiegazioni. Lei deve scegliere quella corretta.
1 punto se la risposta è corretta

Oggi ho visitato la biblioteca della città. Quell'archivio è una miniera:

- Quell'archivio contiene gioielli preziosi
- Quell'archivio contiene documenti interessanti
- Quell'archivio è in centro-città

NOTE TOTALE [..../1]

TOTALE grezzo..... []



Versione 1.0. Aggiornato al 12-11-2020. La raccolta dei dati normativi è ancora in corso e l'articolo [pqr](#) è ancora stato pubblicato. I materiali ed i dati normativi saranno rilasciati con licenza Creative Commons ©

