



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Neuroscienze e Riabilitazione neuropsicologica

Tesi magistrale

**Funzioni esecutive ed olfatto: uno studio in pazienti con malattia di
Parkinson**

Executive functions and sense of smell: a study in patients with Parkinson's disease

Relatrice:

Prof.ssa Elisa Di Rosa

Correlatrice esterna:

Dott.ssa Annalisa Tessari

Laureanda: Elisa Vidal

Matricola: 2048566

Anno accademico: 2022/2023

*A tutte le persone che mi sono accanto
nell'avvio di questo meraviglioso percorso.*

*Non è abbastanza fare dei passi
che un giorno ci condurranno alla meta,
ogni passo deve essere lui stesso una meta,
nello stesso momento in cui ci porta avanti.*

(Goethe)

INTRODUZIONE

CAPITOLO 1: LA MALATTIA DI PARKINSON

1.1 Epidemiologia

1.2 Eziologia e fisiopatologia

1.2.1 Basi neuroanatomiche

1.3 Sintomatologia

1.3.1 Sintomi motori

1.3.2 Sintomi non motori

1.4 Trattamenti

1.4.1 Trattamenti farmacologici

1.4.2 Trattamenti non farmacologici

CAPITOLO 2: FUNZIONI ESECUTIVE, CAPACITA' OLFATTIVA E DISTURBO DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI

2.1 Definizione di funzioni esecutive e basi neuroanatomiche

2.2 Disturbo del controllo degli impulsi e basi neuroanatomiche

2.3 Capacità olfattiva e basi neuroanatomiche

2.4 Associazione fra funzioni esecutive, alterazione dell'olfatto e disturbo del controllo degli impulsi nella malattia di Parkinson

2.4.1 Associazione fra capacità olfattiva e funzioni esecutive

2.4.2 Associazione fra capacità olfattiva e disturbo del controllo degli impulsi

CAPITOLO 3: LA RICERCA

3.1 Obiettivi ed ipotesi

3.2 Metodo

3.2.1 Partecipanti

3.2.2 Materiale

3.2.3 Procedura

3.3 Analisi dei dati

3.4 Risultati

3.5 Discussione

3.6 Limiti e direzioni future

3.7 Conclusioni

BIBLIOGRAFIA

SITOGRAFIA

APPENDICI

Ringraziamenti

INTRODUZIONE

La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa multisistemica con manifestazioni motorie (bradicinesia, rigidità, tremori) e non motorie (disturbi neuropsichiatrici, della cognizione, della capacità olfattiva, del sonno e della funzione gastrointestinale). Tale patologia è determinata dal deterioramento dei neuroni nigro-striatali deputati alla produzione di dopamina nel cervello, che porta ad una progressiva degenerazione a carico di specifiche strutture sottocorticali, note come gangli della base. Si tratta di un gruppo di nuclei, formati dalla substantia nigra, dal corpo striato, dal nucleo caudato, dal putamen e dal globus pallidus, che oltre ad essere deputati al controllo del tono muscolare e della corretta esecuzione dei movimenti, sono risultati implicati nella supervisione delle funzioni esecutive, in particolar modo della velocità di elaborazione, della pianificazione delle azioni e dello sviluppo di strategie utili alla risoluzione di problemi.

La MP è caratterizzata dalla progressiva insorgenza di deficit a carico delle funzioni esecutive, specificamente nei domini di: attenzione divisa, *set-shifting*, *problem solving*, *Working-Memory* (WM), flessibilità cognitiva ed inibizione degli impulsi (Dirnberger et al., 2013).

Evidenze scientifiche riportano inoltre, come sintomo non motorio molto comune nei pazienti che svilupperanno MP la disfunzione olfattiva, con stime di prevalenza fino al 90% (Bohnen, et al., 2010). Il deficit olfattivo è spesso una delle prime manifestazioni della malattia, che compare molti anni prima dei segni motori, fungendo da possibile predittore dell'insorgenza della MP (Ponsen et al., 2004; Ross et al., 2008). È stato ipotizzato che in alcuni casi la malattia origini proprio dal sistema olfattivo, con la formazione di aggregati di α -synucleina, che dal bulbo olfattivo migrerebbero verso altre strutture cerebrali (Braak et al., 2003).

Secondo Cheng-Jie Mao e collaboratori (2017), l'iposmia (riduzione dell'olfatto) è correlata ad una compromissione delle funzioni esecutive nella MP, indipendentemente da altre variabili ad essa associate, come ad esempio la durata e la gravità della malattia, ed il punteggio di UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (Mao et al., 2017).

Il 68% dei pazienti iposmici affetti da MP, inoltre, non è consapevole della propria disfunzione olfattiva (White et al., 2016), con una sovrastima soggettiva di questa capacità. È stato riscontrato che i soggetti con anosognosia olfattiva hanno mostrato una prestazione inferiore nei test di attenzione divisa, valutato attraverso il test TMT-B (Wehling et al., 2011).

In aggiunta, tenendo in considerazione ricerche recenti, si è osservato che le strutture sottocorticali (nucleo subtalamico e globus pallidus) sono coinvolte nel controllo degli impulsi (Aracil-Bolaños et al., 2016). Nella MP, infatti, è presente con una prevalenza di circa il 13.6% il disturbo del controllo degli impulsi (*Impulsive Control Disorder*, ICD). Gli ICD maggiormente frequenti sono il gioco d'azzardo patologico, l'ipersessualità, il *binge-eating* e lo *shopping* compulsivo (Kuzmanova et al., 2017).

In pazienti affetti di MP, infatti, vi è spesso una parziale sovrapposizione tra disfunzione esecutiva e deficit nel controllo inibitorio delle risposte comportamentali.

La sovrapposizione neuroanatomica tra i substrati che sottendono all'elaborazione delle informazioni olfattive e quelli sottostanti le funzioni esecutive, suggerisce che l'abilità olfattiva potrebbe avere un ruolo come indicatore delle capacità esecutive riguardanti anche la regolazione e l'inibizione dei comportamenti (Herman et al. 2018).

Sulla base della letteratura riassunta, gli obiettivi del presente studio sono tre:

1. confermare la presenza di una correlazione tra disfunzioni olfattive e disfunzioni esecutive nella MP;
2. indagare la possibile relazione fra consapevolezza della disfunzione olfattiva e capacità esecutive nei pazienti con MP;
3. valutare la presenza di una relazione fra funzionamento olfattivo e disturbo del controllo degli impulsi.

CAPITOLO 1: LA MALATTIA DI PARKINSON

1.1 Epidemiologia

La malattia di Parkinson (MP) è stata descritta per la prima volta dal medico James Parkinson, la quale successivamente prese il suo nome. Nel suo libro *'Shaking Palsy'* ('paralisi agitante'), pubblicato nell'anno 1817, la descrizione della patologia fu "...Un movimento tremulo involontario con diminuita potenza muscolare nelle parti non in azione, e anche quando sostenute, con una propensione a piegare il tronco in avanti e a passare dalla marcia al passo di corsa, essendo i sensi e l'intelletto integri..." (Parkinson, J., 2002).

La MP colpisce circa l'1% degli individui con un'età superiore a 65 anni ed il 10% delle persone oltre gli 80 anni, con un'età media di insorgenza di circa 57 anni (<https://www.msmanuals.com>). Nonostante la prevalenza aumenti in maniera progressiva con l'aumentare dell'età, vi sono alcuni casi in cui la malattia si manifesta anche prima dei 40 anni, ed in questi casi si parla di esordio giovanile.

In termini di frequenza, costituisce una delle malattie neurologiche più frequenti, con stime di prevalenza di circa due milioni di individui affetti. La MP colpisce più frequentemente il sesso maschile rispetto a quello femminile (60% vs 40%) (SIN, Società Italiana di Neurologia).

1.2 Eziologia e fisiopatologia

La MP è definita come un disturbo neurodegenerativo del movimento, del sottotipo rigido-acinetico, caratterizzato da ipocinesia (riduzione dei movimenti intenzionali del corpo), bradicinesia (lentezza nell'esecuzione dei movimenti) e tremore a riposo. È caratterizzata dal progressivo depauperamento neuronale a livello dei gangli della base. Queste strutture sono anche dette nuclei basali; sono localizzati alla base del telencefalo, al di sotto dei ventricoli laterali, e sono innervate dal sistema dopaminergico. Tali aggregati di cellule nervose sono collegati ad altre numerose strutture sia corticali che sottocorticali, e sono

fondamentali per una corretta esecuzione dei movimenti volontari, l'inibizione dei movimenti involontari ed il coordinamento dei cambiamenti posturali; tuttavia, essi risultano fortemente implicati nelle attività cognitive superiori e nella regolazione emotiva.

Sebbene sia noto che a livello morfologico e funzionale il fattore principale che provoca la MP sia la perdita di neuroni dopaminergici nella pars compacta, a livello della substantia nigra, nella maggior parte dei casi, tale patologia viene definita Parkinson idiopatico, poiché le cause scatenanti non sono ancora conosciute. Quel che è certo, tuttavia, è che risultano coinvolti nell'eziopatogenesi della malattia sia fattori ambientali (i.e. esposizione a pesticidi e/o sostanze tossiche) che genetici. Vi è infatti una percentuale di circa 10-20% di pazienti che possiedono una anamnesi familiare positiva per la MP. Quello che viene ereditato, tuttavia, è unicamente una predisposizione a sviluppare tale patologia (<https://www.msmanuals.com>).

In genere, nelle forme genetiche, l'età d'esordio tende ad essere anticipata, ma il decorso è generalmente meno grave rispetto alla MP ad insorgenza tardiva.

La MP idiopatica fa parte dei parkinsonismi primitivi, di cui altre forme sono i parkinsonismi atipici. Le forme definite "atipiche" sono caratterizzate da diverse condizioni, simili alla MP idiopatica. Una delle principali differenze tra le due condizioni è che i sintomi del parkinsonismo atipico tendono a manifestarsi precocemente, ed inoltre essi progrediscono più rapidamente rispetto ai sintomi tipici della MP.

Fanno parte dei parkinsonismi atipici: la demenza da corpi di Lewy (*Lewy Body Dementia*, LBD); l'atrofia multisistemica (*Multiple System Atrophy*, MSA); la paralisi sopranucleare progressiva (*Progressive Supranuclear Palsy*, PSP) e la degenerazione corticobasale (*Cortico Basal Degeneration*, CBD).

Un'altra categoria sono i parkinsonismi secondari, i quali rappresentano le uniche forme di malattia che risultano curabili attraverso una terapia farmacologica, ottenendo una completa o parziale remissione.

Di tale categoria fanno parte:

- Parkinsonismo farmacologico, detto anche iatrogeno, ovvero indotto dall'assunzione di farmaci neurolettici;
- Parkinsonismo vascolare, secondario ad esiti ischemici nelle regioni della sostanza bianca sottocorticale o a livello dei nuclei della base;
- Parkinsonismo indotto da tossine, causato dall'inalazione di monossido di carbonio/ disolfuro di carbonio/ acido cianidrico/ manganese/ mercurio o metanolo;
- Parkinsonismo post-infettivo, secondario ad infezioni come l'encefalite letargica, la sifilide o l'HIV (<https://www.parkinson-lombardia.it/images/main/scaffale/48.LIBRO-la-malattia-di-Parkinson.pdf>).

1.2.1 Basi neuroanatomiche

La MP è una patologia caratterizzata dalla progressiva degenerazione a carico dei neuroni localizzati nella via nigro-striatale, la quale mette in connessione due aree cerebrali: la substantia nigra ed il corpo striato.

Entrambe queste due strutture appartengono ad un gruppo di nuclei sottocorticali che fanno parte del telencefalo, aventi il ruolo di influenzare non solo il movimento, ma anche gli aspetti cognitivi ed affettivi del comportamento umano. Nel loro insieme questi nuclei sottocorticali sono chiamati gangli della base, e sono costituiti da:

- Corpo striato (di cui fa parte il nucleo caudato ed il putamen)
- Globus pallidus
- Nucleo subtalamico
- Substantia nigra.

La degenerazione a carico della via nigro-striatale è causata da una alterazione anatomo-funzionale e dal conseguente accumulo di Corpi di Lewy. Nelle fasi iniziali della MP tale degenerazione si verifica nella parte più dorsale della substantia nigra, la pars compacta, la quale contiene i corpi cellulari dei neuroni che producono dopamina (Poewe et al., 2017).

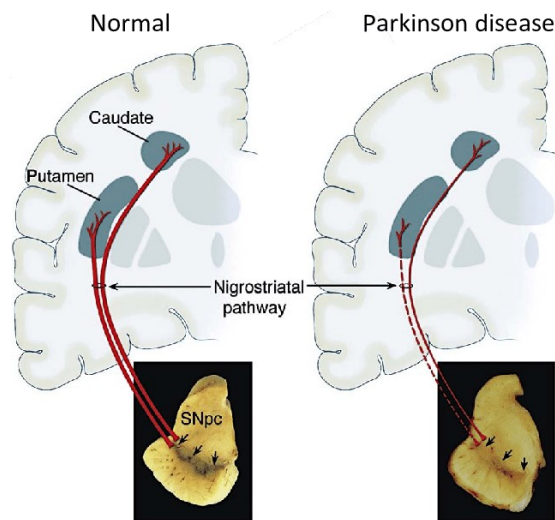


Figura 1: rappresentazione della via nigrostriatale di un soggetto normotipico nel pannello di sinistra, e quella di un paziente con MP, caratterizzata da una marcata degenerazione, nel pannello di destra (Raffa et al., 2013).

I corpi di Lewy sono piccoli ammassi costituiti da polimeri insolubili, formati dalla proteina α -synucleina. Tale proteina è presente normalmente all'interno del nostro encefalo, in maniera particolare nelle terminazioni nervose presinaptiche (ovvero prima della sinapsi), dove ha il fondamentale ruolo di trasmissione sinaptica, regolando il trasporto delle vescicole di sostanze importanti per il funzionamento del nostro cervello, chiamate neurotrasmettitori. L' α -synucleina si può ritrovare nei neuroni della neocorteccia, dell'ippocampo, della substantia nigra, del talamo e del cervelletto. Inoltre, è presente anche nelle cellule della glia ed all'interno dei mitocondri di alcune cellule nervose (Stefanis, L., 2012).

Nei soggetti sani, tale proteina è presente all'interno del citoplasma in forma di monomeri solubili, ma in condizioni patologiche, come nella MP, essa tende a ripiegarsi in polimeri non solubili, formando aggregati di fibrille (i cosiddetti Corpi di Lewy), i quali si accumulano in maniera anomala danneggiando i neuroni. La cellula nervosa non è in grado di disgregare questa proteina mal ripiegata, la quale, ostacolando la comunicazione tra i neuroni a livello delle sinapsi, ed interferendo nel rilascio di neurotrasmettitori, porta infine alla morte delle cellule nervose (Stefanis, L., 2012).

È questa una caratteristica tipica di alcune patologie come la MP e la demenza a corpi di Lewy, che per questo motivo vengono chiamate ‘sinucleinopatie’.

La precisa distribuzione neuroanatomica degli ammassi di Lewy è stata studiata in modo più approfondito da Braak e colleghi (2003), i quali hanno proposto stadi prototipici della malattia, definiti seguendo uno schema di propagazione caudo-rostrale.

Nelle fasi iniziali della malattia, ovvero negli stadi 1 e 2, la patologia si verifica principalmente nel midollo allungato (o bulbo). In particolare, lo stadio 1 è caratterizzato da lesioni ai nuclei motori dorsali del IX e X nervo cranico (in ordine nervo glossofaringeo e nervo vago). Nello stadio 2 le lesioni si propagano anche nei nuclei caudati del raphe ed all’interno del bulbo olfattivo.

Progressivamente, nello stadio 3, la patologia si diffonde nel mesencefalo, in particolare nella pars compacta della substantia nigra. Nello stadio 4 si evidenzia un grave coinvolgimento delle aree cerebrali a livello del talamo, dell’ipotalamo e dell’amigdala. Il processo di degenerazione è evidente quando nelle cellule nervose si verifica il decremento di proiezioni mielinizzate, e compaiono i classici sintomi motori della MP.

Negli stadi 5 e 6 si osservano lesioni nelle aree associative sensoriali della neocorteccia, mentre le aree premotorie e le aree sensoriali primarie solitamente sono soggette a lievi alterazioni patologiche. Questi ultimi due stadi sono contrassegnati dal coinvolgimento delle regioni corticali. Man mano che la degenerazione progredisce, aumentano la gravità delle lesioni precedentemente menzionate, ed anche le manifestazioni cliniche specifiche della malattia (Luk et al., 2014).

Ai fini della stadiazione è importante la valutazione della distribuzione anatomica delle lesioni: i primi cambiamenti patologici compaiono a livello del nucleo olfattivo anteriore e nel bulbo olfattivo, e solo successivamente la neurodegenerazione si espande a livello rostrale attraversando mesencefalo, talamo ed ipotalamo, fino ad arrivare alla neocorteccia (Braak et al; 2003).

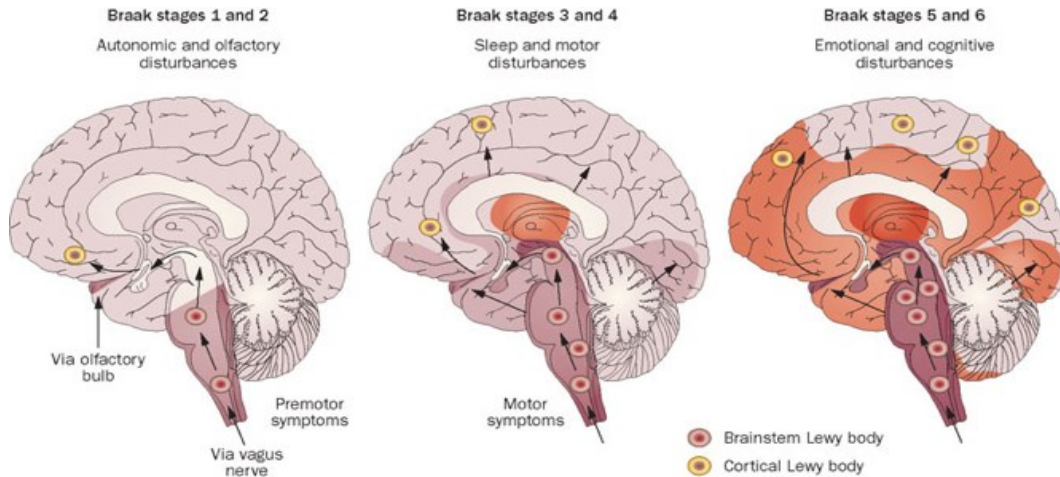


Figura 2: rappresentazione schematica della progressione della patologia di Lewy secondo Braak e colleghi (Petersen et al., 2017).

Tale modalità di accumulo e successiva diffusione dei Corpi di Lewy, legittima l'ipotesi secondo cui le lesioni ed i deficit presenti nella MP iniziano a svilupparsi in un momento considerevolmente precedente alla comparsa delle tipiche disfunzioni motorie, enfatizzando l'importanza dei sintomi prodromici specifici, quali i disturbi dell'olfatto e quelli autonomici (i.e. disturbi del sonno REM, ipotensione, enuresi, scialorrea, etc).

1.3 Sintomatologia

1.3.1 Sintomi motori

La sintomatologia della fase clinica conclamata della MP è caratterizzata in maniera preponderante da un quadro motorio specifico, denominato 'triade motoria', costituita da: bradicinesia, tremore a riposo e rigidità.

La comparsa di questi sintomi motori caratteristici avviene a seguito della perdita di circa il 70% dei neuroni della substantia nigra (Poewe et al., 2017).

Bradicinesia. Fa riferimento ad una lentezza generalizzata nell'esecuzione di movimenti volontari, o ad un decremento dell'ampiezza dei movimenti stessi.

I pazienti mostrano un'estrema difficoltà a compiere anche i movimenti più semplici.

Tale sintomo può interferire con la maggior parte delle attività della vita quotidiana dei pazienti, determinando una difficoltà nel compiere movimenti spontanei, una riduzione nella coordinazione dei movimenti di precisione e problemi durante la deambulazione.

Tremore. Nel 70% dei casi rappresenta il sintomo iniziale della patologia (SIN, Società Italiana di Neurologia). Tipico della MP è il tremore a riposo, definito così in quanto si manifesta nel momento in cui gli arti del paziente sono mantenuti in una posizione rilassata. È un tremore a bassa frequenza, ovvero si verifica ad una frequenza tipica di 3-6 cicli/secondi (*hertz*), e tende a diminuire o a scomparire con l'esecuzione di un movimento volontario. Si tratta di un'oscillazione ritmica involontaria, abbastanza regolare, che inizialmente è asimmetrica, con un maggior interessamento degli arti superiori. Viene detto anche tremore parkinsoniano, o *'pill-rolling tremor'*, a causa della somiglianza fra il movimento delle mani dei pazienti ed il gesto di preparare le pillole manualmente.

Rigidità. Tale sintomo colpisce almeno il 90% dei pazienti (SIN, Società Italiana di Neurologia). Viene descritto come la resistenza al movimento passivo di un arto, ovvero un aumento involontario del tono dei muscoli, i quali si irrigidiscono. È prevalentemente lateralizzato in un solo emisoma, e si manifesta indipendentemente dalla velocità dei movimenti, e per questo motivo viene definita anche come rigidità plastica. La rigidità colpisce dapprima gli arti superiori, e può determinare limitazioni funzionali alle articolazioni dei muscoli del collo, arti e tronco, portando il paziente ad assumere un atteggiamento posturale definito *'camptocormico'*, ovvero una condizione in cui il tronco ed il capo sono flessi in avanti.

Sulla base di tale triade sintomatologica, ovvero bradicinesia, tremore e rigidità, si può compiere una suddivisione fenotipica della MP.

È stato infatti osservato, che nei pazienti Parkinsoniani poteva differire il sintomo predominante: nel caso in cui si tratti di tremore, si parla perciò di fenotipo tremorigeno, mentre nel caso in cui i sintomi prevalenti siano la bradicinesia e la rigidità muscolare, allora si parla di fenotipo acinetico-rigido.

La MP è caratterizzata dalla perdita degli automatismi dei movimenti, ossia la motilità automatica. I pazienti che ne sono affetti, infatti, possono avere una ridotta capacità di eseguire i movimenti automatizzati. I gangli della base giocano un ruolo fondamentale nel controllo di tali movimenti, e la loro neurodegenerazione porta ad uno squilibrio tra i centri nervosi che li controllano. Esempi di movimenti automatici sono l'oscillazione delle braccia quando si cammina, la deambulazione, la scrittura e la deglutizione.

Sulla base di tale osservazione, sono descritti ulteriori segni e sintomi, che compaiono con la progressione della malattia, quali:

Disturbo del cammino. Generalmente è dovuto alla riduzione del movimento pendolare a carico degli arti superiori, alla postura rigida del tronco in flessione e da un passo più breve, espressione della sottostante rigidità motoria. Inoltre, il paziente può avere difficoltà durante la deambulazione a causa di episodi di blocco motorio improvviso, detti '*freezing gait*'. Tale fenomeno si manifesta come un'improvvisa impossibilità di avviare la marcia, oppure di cambiare la direzione del cammino nel momento in cui il paziente deve attraversare passaggi ristretti (il paziente spesso descrive tale sensazione se i piedi fossero incollati al suolo). La MP, essendo caratterizzata dalla perdita degli automatismi dei movimenti, comporta la necessità da parte del paziente di dover formulare un pensiero razionale di eseguire il passo, che fa diventare la deambulazione, normalmente automatizzata, un processo volontario.

Disturbo dell'equilibrio. Si tratta di un sintomo che si presenta tardivamente nel corso della malattia, e si caratterizza per la tendenza da parte del paziente di non riuscire a mantenere l'equilibrio quando cammina, o nel momento in cui procede nel *dietro-front*. Il paziente, infatti, perde la capacità di correggere

spontaneamente eventuali squilibri, a causa di una riduzione dei riflessi necessari al mantenimento della posizione eretta.

Disfagia. Viene definita come la difficoltà o l'impossibilità di deglutire, e può essere presente per i cibi solidi e/o per quelli liquidi. Essa rappresenta uno dei sintomi più importanti nei pazienti con MP, che compare nel circa il 50% dei casi. I pazienti affetti da questo disturbo possono provare con maggiore frequenza che il cibo vada "per traverso", ovvero passi per la via respiratoria (<https://www.parkinson-italia.it>).

Micrografia. Nella MP il segno e sintomo maggiormente disabilitante è la bradicinesia, la quale si esprime come sia come lentezza a carico dei movimenti volontari, che come lentezza a carico del pensiero (bradipsichismo), interferendo con tutti gli aspetti della vita del paziente. Essa coinvolge il controllo motorio fine, come la destrezza manuale ed il gesto motorio, portando ad una lentezza del tratto grafico che si esprime come micrografia, ovvero una diminuzione della grandezza delle lettere. Inoltre, anche il tremore inficia sulla grafia, portando ad una deformità del tratto, che si caratterizza per angolazioni improvvise e deviazioni repentine (www.neuroscienze.net).

1.3.2 Sintomi non motori

Diversi studi hanno evidenziato che il processo neurodegenerativo alla base della MP inizia molti anni prima della comparsa dei sintomi motori caratteristici della patologia (Luk et al., 2014). Questo periodo viene definito fase prodromica, ed è caratterizzata dalla presenza di segni e sintomi non motori, i quali sono tuttavia ancora insufficienti per una diagnosi effettiva di MP.

Disturbi del sonno. Nella MP vi è una alta frequenza di alcuni disturbi primari del sonno, i quali comprendono: le apnee ostruttive nel sonno (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome*, OSAS), la sindrome delle gambe senza riposo (*Restless Legs*

Syndrome, RLS) ed il disturbo comportamentale del sonno REM (*Rapid eye movement sleep Behavior Disorder*, RBD).

La prima condizione (OSAS) è caratterizzata dall'ostruzione delle vie aeree, che porta all'arresto involontario parziale (ipopnea) o completo (apnea) del flusso d'aria all'interno delle vie aeree, per la durata di almeno 10 secondi (<https://www.gvmnet.it/patologie/sindrome-apnee-ostruttive-notturne-osas>).

La sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è accompagnata da sensazioni sgradevoli agli arti inferiori, come algie ed irrequietezza, che si presentano nella fase di addormentamento o nelle prime fasi del sonno. Tali disagi spesso si alleviano durante il movimento fisico, costringendo quindi il paziente ad alzarsi spesso durante la notte.

Il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) si definisce come una parasonnia, ovvero un disturbo del sonno caratterizzato da eventi fisiologici atipici, a causa della perdita di atonia muscolare scheletrica, normalmente presente nella fase REM. Tale disturbo è infatti contrassegnato dalla mancanza di inibizione del tono muscolare, che porta i soggetti a compiere movimenti bruschi, in particolare di aggressione e difesa, oppure parlare e/o urlare nel sonno (sonniloquio). Per questo motivo viene descritto che i pazienti affetti da tale disturbo 'agiscono i loro sogni' durante la notte (Postuma et al., 2012).

In alcuni casi i soggetti possono percepire i propri sogni come vividi, riferendo un'attività onirica molto più intensa, di cui riescono a ricordare il contenuto, la maggior parte delle volte inquietante o pauroso

(<http://www.parkinsonpiemonte.it/it/educational/vivere-con-il-parkinson/item/109-i-disturbi-del-sonno-nella-malattia-di-parkinson>).

Alcuni studi hanno osservato che questo disturbo può precedere di diversi anni la comparsa di alcune malattie neurodegenerative, inclusa la MP, confermando inoltre un rischio del 30% dopo tre anni di evoluzione in sinucleopatia, che aumenta progressivamente fino a circa 66% dopo sette anni (Postuma et al., 2015).

Disturbi affettivi. I disturbi del tono dell'umore, in particolare la depressione, possono colpire il 35-40% dei pazienti affetti da MP (Vriend et al.,

2014). Da alcuni studi è emerso che tale patologia può portare ad alterazioni morfologiche e funzionali a carico di alcune aree cerebrali che controllano il tono dell'umore. La MP è infatti caratterizzata da una riduzione del livello di neurotrasmettitori (i.e. dopamina, serotonina e noradrenalina), i quali possono essere alla base di alcuni disturbi timici, come la depressione e l'apatia. In particolare, la diminuita funzionalità del sistema dopaminergico può concorrere nella diminuzione di motivazione, piacere e dei livelli di energia del paziente. I disturbi depressivi, quindi, in questo caso, devono venire intesi come un correlato dei meccanismi neurochimici alla base della malattia stessa (Kring et al., 2017). La depressione parkinsoniana si caratterizza per alcuni tratti peculiari: punteggi maggiori alla scala BDI (*Beck Depression Inventory*, 1996) sono stati associati a punteggi più alti di gravità della malattia; tuttavia, è stato osservato che la prevalenza della depressione ha una distribuzione bimodale, che può indicare una iniziale deflessione timica reattiva alla diagnosi della malattia, un miglioramento nel processo di adattamento, ed una successiva ricaduta nel momento in cui la risposta ai farmaci diminuisce (Schrag et al., 2001). In aggiunta, anche le sindromi ansiose sono comuni nella MP. L'ansia può presentarsi già dalle prime fasi della patologia, inficiando la qualità di vita dei pazienti e dei loro *caregivers*. L'ansia è stata associata a sintomi non motori quali i deficit cognitivi ed i disturbi del sonno (Denes et al. 2019). I disturbi d'ansia nella MP sono per lo più disturbi fobici, caratterizzati da una irrazionale paura di cadere (a causa della rigidità e dell'instabilità posturale e sottostante alla malattia), ma possono manifestarsi anche come attacchi di panico, fobie o come un disturbo d'ansia generalizzato.

Disturbi dell'olfatto. Le alterazioni della capacità olfattiva sono comuni fra la popolazione generale; circa il 5% dei soggetti è affetto da una riduzione della sensibilità olfattiva (iposmia) o da una perdita totale della capacità di indentificare e riconoscere i diversi odori (anosmia) (Hüttenbrink et al., 2013). Le cause che possono produrre questa sintomatologia a carico dell'intensità della soglia olfattiva sono raggruppabili in due sottogruppi. Il primo gruppo è composto da ostruzioni, che, come conseguenza, provocano l'incapacità da parte della sostanza

odorosa di raggiungere l'area olfattiva, mentre il secondo gruppo è costituito da un danno a carico delle cellule olfattive o delle strutture nervose ad esse collegate, che caratterizza i deficit neuro-sensoriali (Urbini et al., 2014).

La perdita della funzione olfattiva aumenta con l'età dei soggetti stessi: studi effettuati tramite l'utilizzo di fMRI hanno dimostrato che la capacità olfattiva diminuisce in relazione all'aumento dell'età dei soggetti, con una minor attività cerebrale a carico delle strutture deputate al monitoraggio del senso dell'olfatto, fra cui la corteccia olfattiva primaria, quella orbitofrontale, l'ippocampo e l'amigdala (Barresi et al., 2012).

L'olfatto è una capacità che dipende interamente dalla funzione neuronale, la quale è costituita dai siti recettoriali in periferia, e dal primo nervo cranico a livello centrale. Tale capacità, quindi, è particolarmente sensibile a tutte le situazioni patologiche che hanno esiti di tipo neurologico. Di conseguenza, malattie neurologiche come la MP, possono danneggiare la sensibilità olfattiva (Hüttenbrink, K. B. 1995). Negli anni '70 è stato riscontrato per la prima volta che la MP è associata ad un disturbo dell'olfatto. Il neuropatologo Braak e colleghi hanno osservato che, già nelle fasi precoci della patologia, gli aggregati della proteina α -sinucleina sono riscontrabili non solo nel tronco encefalico, ma anche a livello del nucleo olfattivo anteriore (area centrale nel bulbo olfattorio). Questo dato li ha condotti all'ipotesi secondo cui una potenziale zona di innesco di tale malattia potesse essere l'area nasale. Con il progredire della malattia vengono colpite le aree corticali associate, e di conseguenza anche l'esatta identificazione delle sostanze odorose (Müller et al., 2002).

La prevalenza di un'alterazione olfattiva nei pazienti con MP è quasi dell'80% (Haehner et al. 2011). Tale deficit olfattivo nella MP è prevalentemente di tipo quantitativo, e viene proposto come elemento utile per la diagnosi della malattia, e persino come carattere di diagnosi differenziale con i parkinsonismi atipici ed il tremore essenziale. Infatti, fatta eccezione per un lieve disturbo olfattivo osservato nella atrofia multisistemica (MSA), a differenza dei parkinsonismi atipici quali la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), la sindrome corticobasale (CBS) e la demenza a corpi di Lewy (LBD), i pazienti affetti da MP idiopatica hanno ottenuto risultati nettamente inferiori nei test olfattivi (Krismer et al., 2017).

In uno studio effettuato da Ross e colleghi (2008) su soggetti maschi neurologicamente sani, è stato osservato che un deficit a carico della abilità di riconoscimento dei diversi odori precede di circa 4 anni la successiva diagnosi di Parkinson (Ross et al., 2008). Inoltre, in un altro studio longitudinale, è stato documentato che, all'interno del campione di ricerca, nessuno dei pazienti normosmici svilupperà in seguito sintomi e segni caratteristici della MP (Barresi et al., 2012).

La compromissione della funzione olfattiva è un sintomo molto frequente, che può precedere la caratteristica sintomatologia motoria della malattia. È stato dimostrato, infatti, che l'alterazione presente a carico della capacità olfattiva spesso precede di alcuni anni i classici sintomi e segni motori, fungendo da possibile predittore o *marker* preclinico della patologia (Ponsen et al., 2009). Se la compromissione olfattiva precede la comparsa dei sintomi motori, la MP idiopatica dovrebbe essere considerata, nella maggior parte dei casi, una disfunzione olfattiva idiopatica, in maniera particolare nei pazienti che riferiscono disturbi del comportamento del sonno REM e/o disturbi dell'umore quali depressione (Hüttenbrink et al., 2013).

In aggiunta, è stato riscontrato che la sovrastima della propria capacità olfattiva è una caratteristica comune in soggetti con alterazioni dell'olfatto; in particolare, la sopravvalutazione di tale abilità si verifica frequentemente nelle malattie neurodegenerative quali la MP (Novotny et al., 2022). Alcuni dei pazienti iposmici con MP negano la loro disfunzione olfattiva, che viene definita come anosognosia olfattiva (Yoo et al., 2019). I pazienti con MP, infatti, riferiscono sovente una inconsapevolezza dei propri deficit olfattivi. In uno studio è stato domandato ai partecipanti, attraverso semplici domande, il grado della loro consapevolezza della disfunzione olfattiva; i risultati dimostrano che solamente una percentuale inferiore al 25% indica correttamente la riduzione della capacità olfattiva, che ha effettivamente preceduto la diagnosi di MP (Haehner et al., 2007).

Disturbi cognitivi. La MP è caratterizzata da una diffusa degenerazione dei neuroni dopaminergici, che si verifica prevalentemente nel tratto nigrostriatale (di cui fa parte il corpo striato), ed in misura minore in quello mesocortecale (composto dalla corteccia prefrontale), attraverso cui i neuroni proiettano alla neocorteccia (Lewis et al., 2003). I meccanismi di deplezione dopaminergica nella corteccia frontale proposti nella MP includono sia effetti diretti, ovvero la riduzione dell'input dopaminergico diretto alla corteccia frontale, sia effetti indiretti, ovvero la perdita di dopamina striatale a livello del circuito cortico-striato-pallido-talamocortecale e le relative vie fronto-sottocorticali (Carbon et al., 2004). Tale degenerazione frontale porta come conseguenza alla comparsa di disturbi cognitivi. I deficit neuropsicologici nella MP possono variare da lievi deficit settoriali nelle fasi iniziali, ad un iniziale deterioramento cognitivo (MCI, *Mild Cognitive Impairment*), fino ad arrivare a situazioni di demenza (PDD, *Parkinson's Disease Dementia*) nelle fasi successive. Non tutti i pazienti, tuttavia, vanno incontro a deterioramento mentale, che si sviluppa nella maggior parte dei casi nei pazienti che sopravvivono per più di dieci anni dall'esordio della malattia (Denes et al., 2019). La prevalenza della demenza nei pazienti affetti da MP è di circa il 30% (Ladavas et al., 2014). Le caratteristiche della demenza associata alla MP includono deficit mnesici, linguistici, attentivi, visuo-spaziali ed esecutivi, nonché disturbi affettivi quali ansia e depressione, e sintomi psicotici quali allucinazioni e deliri.

Tuttavia, nelle fasi iniziali della patologia, la maggior parte dei pazienti manifesta una disfunzione esecutiva nel 72.5% dei casi, caratterizzata da prestazioni significativamente inferiori nelle abilità come la flessibilità mentale, la pianificazione, l'attenzione divisa, la velocità di elaborazione e l'inibizione delle risposte comportamentali (Almeida et al., 2019). I primi studi hanno dimostrato che, rispetto ai controlli sani di pari età, i pazienti affetti da MP presentano notevoli difficoltà nei test esecutivi classici quali:

- il Wisconsin Card Sort Test (WCST) ed il Trail Making Test (TMT) per valutare la capacità di *set-shifting* (Grant et al., 1993; Retain, R. M., 1958);
- il test della Torre di Londra per valutare la capacità di pianificazione (Shallice, I., 1982);

- il test di Stroop per indagare l'abilità di inibizione della risposta comportamentale (Stroop, J. R., 1935);
- il Digit Span Backward per poter indagare la memoria di lavoro (Dirnberger et al., 2013).

È stato dimostrato che i pazienti con MP commettono errori perseverativi significativamente più numerosi (Lange et al., 2016), mostrano una capacità media a carico della memoria di lavoro inferiore (Fallon et al., 2023), ed inoltre ottengono punteggi di violazione delle regole e tempi di reazione significativamente maggiori in un test che valuta le capacità di pianificazione esecutiva e di risoluzione dei problemi, rispetto al gruppo di soggetti sani (Culbertson et al., 2004). Risultati di studi di *neuroimaging* dimostrano che i pazienti con MP affetti da un deficit esecutivo selettivo possiedono una significativa ipoattivazione a livello del corpo striato e della corteccia prefrontale, rispetto ai pazienti con MP senza significative menomazioni esecutive. Questi risultati suggeriscono che i deficit esecutivi nella MP riflettono l'esaurimento a carico dei neuroni dopaminergici nigrostriatali, e la loro diretta influenza sui circuiti frontostriatali che ne impedisce il normale livello di funzionamento (Lewis et al., 2003; Poletti et al., 2010). Le lesioni sottocorticali che coinvolgono l'*input* dopaminergico che parte dalla corteccia prefrontale ed arriva al corpo striato, quindi, possono compromettere le funzioni esecutive; tali connessioni possono costituire infatti il substrato anatomico alla base dei deficit a carico delle funzioni esecutive (Leh et al., 2010).

Secondo quanto analizzato, la MP danneggia i circuiti sottocorticali che collegano il corpo striato con le regioni prefrontali, contribuendo alla comparsa di deficit cognitivi e comportamentali riscontrati in questi pazienti. I deficit cognitivi frontali a carico delle abilità di più alto livello osservati nella MP non sono quindi da considerarsi il risultato di una disfunzione prefrontale intrinseca alla malattia stessa, quanto piuttosto di una elaborazione atipica dell'*input* prefrontale conseguente al malfunzionamento dei circuiti dei gangli della base. La deplezione di dopamina arresta il funzionamento dei gangli della base, che di conseguenza porta ad una interruzione dei circuiti frontostriatali, i quali provocano una alterata espressione del funzionamento prefrontale (Owen A. M., 2004).

Questa linea di lavoro descrive la MP come caratterizzata da un'attività prefrontale minore rispetto ai soggetti neurotipici, che correla con una compromissione delle prestazioni a carico delle funzioni esecutive.

La degenerazione dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra e la mancanza di dopamina a livello del corpo striato dorsale, aumenta progressivamente con il progredire della malattia. Studi trasversali mostrano che parallelamente alla progressione generale della MP, si assiste ad un graduale declino delle funzioni cognitive in generale (Baba et al., 2012). Il peggioramento dei sintomi motori dovuta alla degenerazione dei neuroni dopaminergici a livello della substantia nigra e del corpo striato, è associato ad un deterioramento cognitivo maggiore e più esteso (Lange et al., 2016). La progressione della patologia ha una notevole influenza non solo sulla gravità, ma anche sulla natura dei deficit a carico delle funzioni esecutive. I pazienti con diagnosi di MP, infatti, possono mostrare un comportamento normotipico in contesti familiari, ma possono avere difficoltà ad adattarsi nel caso in cui si trovino di fronte ad un ambiente o ad uno stimolo inedito. Tali pazienti, durante l'esecuzione di un compito, possono avere difficoltà ad inibire informazioni non rilevanti, che porta come conseguenza ad un eccessivo carico cognitivo. Ciò provoca, a sua volta, una riduzione della velocità di elaborazione cognitiva, che può comportare l'incapacità di selezionare ed eseguire strategie mentali in modo efficiente (Zgaljardic et al., 2003). Come conseguenza di tale problematicità i pazienti possono avere difficoltà, ad esempio, nei compiti che valutano la capacità della memoria di lavoro (i.e. Digit Span Backward).

In aggiunta, sembra esserci una alterazione della modulazione dopaminergica esercitata dalle proiezioni nigro-striatali sul nucleo caudato. Tale struttura, attraverso studi di neuroimmagine, si è visto possedere un ruolo fondamentale nella capacità di *set-shifting* e nella pianificazione delle azioni (Leh et al., 2010). I deficit dopaminergici a livello del nucleo caudato sono risultati correlati ad un ritardo nel richiamo verbale e ad una riduzione della capacità di spostare l'attenzione nei pazienti con MP (Carbon et al., 2004). Come conseguenza di tale alterazione i pazienti possono riscontrare difficoltà nei compiti di Fluenza Verbale Alternata.

I dati presenti in letteratura confermano la presenza di significative difficoltà nei pazienti con diagnosi di MP in tutti test che indagano e valutano il funzionamento esecutivo, rispetto ai soggetti di controllo neurotipici, portando alla definizione di ‘sindrome disesecutiva’. Tale sindrome è stata descritta come una caratteristica prodromica nella MP, che potrebbe evolvere in demenza conclamata (Ceravolo et al., 2012).

Disturbi comportamentali. Nella MP è frequente disturbo del controllo degli impulsi (*Impulse Control Disorder*, ICD). Esso viene definito come un insieme di comportamenti impulsivi, che vengono perciò eseguiti in maniera eccessiva e ripetuta, e sono caratterizzati da una compromissione a carico della regolazione sia emotiva che comportamentale (Kuzmanova et al., 2017). I criteri per la diagnosi di tale disturbo includono:

1. L’incapacità di resistere all’impulso di compiere un atto dannoso per il soggetto stesso o per altri;
2. La sensazione, da parte del soggetto, di un aumento del senso di eccitazione o tensione prima di commettere l’atto;
3. L’atto è associato ad una gratificazione immediata, con un rilascio di tensione al momento di compiere l’azione (Dell’Osso et al., 2006).

In particolare, gli ICD maggiormente frequenti nei pazienti con MP sono: il gioco d’azzardo patologico (*Pathological Gambling*, PG), lo shopping compulsivo (*Compulsive Shopping*, CS), il comportamento sessuale compulsivo (*Compulsive Sexual Behavior*, CSB) e le abbuffate (*Binge Eating*, BE) (Weintraub et al., 2015). Tale disturbo si può manifestare anche molti anni prima dell’esordio della MP, con una prevalenza di circa il 13.6% fra i pazienti con Parkinson (Kuzmanova et al., 2017).

Anche altri comportamenti impulsivo-compulsivi (*Impulse Control Behaviors*, ICB) come il *punding* (comportamenti anomali, ripetitivi e non orientati ad un preciso scopo), l’*hobbismo* (frequente preoccupazione nel perseguire un’attività con conseguenze negative sulla vita personale, rappresenta una forma di dipendenza comportamentale) ed il *walkabout* (vagare eccessivo senza una meta), sono sempre più riconosciuti nei pazienti con MP (Jimenez-Urbieta et al., 2015).

Tali comportamenti patologici sono definiti anche *'reward-seeking behaviours'*. Si tratta di comportamenti finalizzati al raggiungimento di una gratificazione o di una ricompensa (Ponsi et al., 2020).

Tali pazienti sono caratterizzati da una mancanza di autoregolazione del proprio comportamento e da frequenti fallimenti nel resistere agli impulsi sopra descritti. ICD nella MP è prevalentemente associato ad una minore età, al sesso maschile, ad un profilo di personalità caratterizzato da impulsività e ricerca di novità, ad una storia familiare o personale di disturbi legati all'uso di alcol o ludopatia, ed all'assunzione di una terapia farmacologica con agonisti del neurotrasmettitore dopamina (Maréchal et al., 2015). In particolare, i pazienti con MP che vengono trattati con agonisti della dopamina (i.e. Pramipexolo e Ropirinolo) possiedono raddoppiate probabilità di sviluppare ICD (Weintraub et al., 2015). La terapia con agonisti della dopamina e l'utilizzo in combinazione di Levodopa, portano ad un ulteriore aumento della prevalenza di ICD (Kuzmanova et al., 2017).

Una possibile spiegazione di tale associazione fra utilizzo di farmaci agonisti della dopamina e sviluppo di ICD si può trovare nella biologia. I recettori della dopamina D1 e D2 sono distribuiti in maniera maggiore a livello del corpo striato dorsale (regione che media i sintomi motori), mentre i recettori D3 sono abbondanti nel corpo striato ventrale (area implicata con le dipendenze comportamentali). È stato dimostrato che i farmaci agonisti della dopamina sono selettivi per i recettori della dopamina localizzati a livello dello striato ventrale, ovvero il loro effetto è quello di aumentare il numero di recettori D3 (Weintraub et al., 2010). La riduzione del livello di dopamina caratteristica della malattia, infatti, segue un gradiente dorso-ventrale. Questo porta ad effetti benefici a livello delle aree cerebrali maggiormente colpite nelle fasi iniziali della patologia, come il corpo striato dorsale, mentre può portare ad un eccesso di dopamina nelle regioni rimaste relativamente intatte, quali la porzione ventrale dello striato (Ponsi et al., 2020).

È stato definito come Parkinson premotorio quell'insieme di sintomatologie non motorie che precedono l'effettiva diagnosi di MP. Tale definizione è applicabile ai pazienti che manifestano perdita dell'olfatto, sintomi depressivi e

comportamentali (Stern et al., 2010). Questi segnali sono di immenso valore, in quanto possono divenire evidenti anche 7-8 anni prima dello sviluppo delle disabilità a carico del sistema motorio. Conoscere ed osservare i primi segni e sintomi della MP potrebbe aiutare a rilevare, soprattutto nelle persone con età superiore a 60 anni, quei cambiamenti che potrebbero indicare un disturbo neurologico.

1.4 Trattamenti

1.4.1 Trattamenti farmacologici

Al giorno d'oggi, il trattamento farmacologico principalmente utilizzato nella MP è quello che prevede l'utilizzo di precursori della dopamina (Levodopa), e di dopamino-agonisti. La terapia farmacologica disponibile per i pazienti con MP, infatti, si pone come obiettivo quello di ripristinare il livello di dopamina all'interno del cervello (Ponsi et al., 2020). Tuttavia, la terapia dopaminergica può avere effetti avversi.

Le somiglianze di alcuni deficit cognitivi presenti nella MP con quelli riportati a seguito di lesioni focali della corteccia prefrontale, unitamente al ruolo della dopamina nella modulazione di circuiti complessi che collegano i gangli della base con la corteccia prefrontale, hanno portato a formulare l'ipotesi secondo cui i cambiamenti nella concentrazione di stimolazione della dopamina possano modificare le prestazioni cognitive. Alcuni studiosi ritengono che la Levodopa possa produrre miglioramenti nei compiti che valutano la memoria di lavoro, l'attività di pianificazione e la flessibilità cognitiva, mentre i farmaci dopamino-agonisti compromettono o non abbiano alcun effetto sulle prestazioni cognitive e sull'apprendimento stimolo-risposta nei pazienti con MP (Fang et al., 2020).

A seguito di un trattamento a lungo termine con Levodopa, i pazienti con MP sviluppano effetti collaterali caratterizzati anche da complicazioni motorie. Tali aspetti consistono in movimenti involontari degli arti e del tronco (discinesie), o in crampi che provocano algie (dystonia). Nel caso in cui i pazienti siano sottoposti ad una terapia dopamino-agonista, si assiste, invece, ad un lieve miglioramento dei sintomi motori, sebbene le differenze nell'efficacia clinica

dipendano dall'affinità degli agonisti della dopamina per i singoli subrecettori (Woitalla et al., 2023).

Per quanto riguarda l'alterazione olfattiva, invece, ad oggi gli studiosi non sono stati in grado di trovare alcuna associazione tra l'assunzione di farmaci dopaminergici e la compromissione dell'olfatto nei pazienti con diagnosi di Parkinson (Connolly et al., 2014).

L'aspetto che ha destato più interesse nella letteratura è, tuttavia, l'effetto che la terapia dopaminergica possiede sugli aspetti comportamentali. In particolare, circa il 14% dei pazienti con MP trattati con agonisti della dopamina può sviluppare ICD. Il principale fattore predisponente per lo sviluppo del disturbo del controllo degli impulsi, infatti, è stato dimostrato essere l'esposizione continuativa a terapie dopaminergiche. Come risultato di queste osservazioni, è stata proposta come origine del disturbo, uno stato iperdopaminergico derivante dalla terapia per la MP (Aracil-Bolaños et al., 2016). È stato osservato che i pazienti affetti da MP trattati farmacologicamente e con ICD, posseggono al basale un legame del recettore della dopamina inferiore (ovvero un aumento di rilascio di dopamina) nello striato ventrale, la principale struttura che modula gli stimoli di ricompensa, rispetto ai pazienti con MP di controllo senza ICD (Vriend et al., 2014).

Oltre alla terapia dopaminergica, i pazienti affetti da MP con gioco d'azzardo patologico, differiscono dai controlli sani nell'attivazione cerebrale. Tali pazienti, infatti, mostrano una disconnessione tra la corteccia cingolata anteriore dorsale ed il corpo striato, con una conseguente interruzione del circuito cerebrale che ha lo scopo di monitorare i cambiamenti negli esiti positivi e negativi dei comportamenti, adattandoli di conseguenza (Vriend et al., 2014).

Inoltre, la ridotta efficienza dei circuiti fronto-striatali, caratteristica della MP, può contribuire a peggiorare le difficoltà di inibizione dei movimenti e dei pensieri, e provocare l'eccessivo sviluppo di comportamenti perseverativi.

1.4.2 Trattamenti non farmacologici

Dalla letteratura emergono risultati che forniscono nuovi supporti complementari per i possibili benefici dei sintomi motori e non motori della MP, i quali

comprendono la terapia fisioterapica, il *training* cognitivo, la terapia occupazionale, la logopedia e la stimolazione cerebrale profonda.

Numerosi studi evidenziano l'importanza dell'attività fisica aerobica nella MP. In particolare, viene prestata crescente attenzione agli interventi di danza come forma speciale di esercizio fisico. La danza presenta componenti aggiuntivi di segnali musicali, di attenzione al ritmo e di socializzazione (Bloem et al., 2013). Ulteriore strumento terapeutico utilizzato nella MP è il *training* cognitivo, che comprende tutti gli interventi i cui componenti principali sono esercizi cognitivi, e che quindi portano ad un'attivazione delle funzioni cognitive. Gli obiettivi delle terapie cognitive nei pazienti con MP sono quelli di migliorare e mantenere, oppure di ritardare il declino delle prestazioni cognitive. Sono presenti quattro tipi di terapie cognitive: allenamento cognitivo, riabilitazione cognitiva, stimolazione cognitiva e terapia della reminiscenza. Finora negli studi è stato utilizzato solo l'allenamento cognitivo, il quale si concentra sull'attenzione, sulla memoria di lavoro e sulle funzioni esecutive (Witt et al., 2017).

La terapia occupazionale consiste in un ulteriore mezzo attraverso cui si può aiutare i pazienti con MP a gestire meglio le prestazioni delle attività della vita quotidiana, a ridurre i loro problemi nello svolgimento di azioni giornaliere ed a facilitare la partecipazione sociale.

Infine, nella fase avanzata della MP, la stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation*, DBS) è un'opzione terapeutica basata sull'evidenza.

L'efficacia della DBS è stata dimostrata per quanto riguarda il miglioramento dei sintomi motori, come la riduzione della discinesia, ed il raggiungimento di un notevole miglioramento della qualità della vita dei pazienti (Witt et al., 2017).

CAPITOLO 2: FUNZIONI ESECUTIVE, CAPACITÀ OLFATTIVA E DISTURBO DEL CONTROLLO DEGLI IMPULSI

In questo capitolo verrà presa in considerazione l'esistenza di un legame fra alcuni dei sintomi non motori della MP precedentemente descritti, in particolare fra la disfunzione olfattiva, i disturbi cognitivi e quelli comportamentali.

L'obiettivo principale di questo lavoro di tesi è, infatti, quello di indagare la presenza di una associazione fra l'alterazione della capacità olfattiva e la compromissione del funzionamento delle abilità esecutive. Per fare ciò si è analizzato se al diminuire della capacità olfattiva fosse presente una maggiore compromissione a carico delle funzioni esecutive ed una maggiore presenza di comportamenti impulsivi e compulsivi, in pazienti affetti da MP.

Al fine di meglio comprendere l'obiettivo del lavoro di tesi, di seguito verrà riassunta la letteratura riguardante le basi neuroanatomiche delle funzioni esecutive, dei comportamenti impulsivi e compulsivi, e della capacità olfattiva. A questa revisione seguirà un riassunto delle principali evidenze ad oggi disponibili riguardo il legame tra funzioni esecutive, olfatto ed impulsività nella MP.

2.1 Definizione di funzioni esecutive e basi neuroanatomiche

Con il termine funzioni esecutive (FE) si intende un insieme di abilità cognitive superiori, o di controllo, tra cui si considerano: la capacità di pianificazione delle azioni, di controllo inibitorio, di astrazione e categorizzazione, e di memoria di lavoro. Nonostante la complessità sia funzionale che anatomica che caratterizza tali funzioni, sono definite di fondamentale importanza in modo unanime, in quanto sono necessarie anche per la regolazione del comportamento, della salute mentale e fisica, dello sviluppo cognitivo, sociale e psicologico degli individui (Salehinejad et al., 2021).

All'interno della metanalisi di Salehinejad e collaboratori (2021) è stata formulata una divisione dicotomica delle funzioni esecutive tra '*hot*' (aspetti motivazionali ed emotivi) e '*cold*' (aspetti puramente cognitivi).

In particolare, le funzioni ‘*hot*’ implicherebbero l’elaborazione di informazioni relative ad aspetti affettivi, motivazionali, e legati al circuito della ricompensa, coinvolgendo aree cerebrali quali la corteccia prefrontale mediale (mPFC), la corteccia orbitofrontale (OFC) e strutture sottocorticali quali l’amigdala, il corpo striato ed il sistema limbico.

Le funzioni esecutive definite ‘*cold*’, invece, coinvolgerebbero componenti basate sull’elaborazione complessa e controllata, con riferimento ad abilità cognitive quali il controllo inibitorio, la memoria di lavoro e la capacità di pianificazione e di spostamento attentivo, coinvolgendo aree quali la corteccia prefrontale laterale (lPFC), la corteccia dorsolaterale (DLPFC) e strutture sottocorticali quali l’ippocampo e i gangli della base (Salehinejad et al., 2021).

Le funzioni esecutive rappresentano, all’interno del sistema cognitivo in toto, il ‘direttore d’orchestra’, che permette di coordinare in maniera efficace tutte le ulteriori abilità cognitive. Sono definite, perciò, come processi cognitivi *top-down*, ovvero abilità di alto livello che garantiscono la regolazione del comportamento diretto ad uno scopo, mantenendo attivi gli obiettivi ed i mezzi per poterli raggiungere (Salehinejad et al., 2021).

Il modello di Miyake e colleghi (2000) suddivide le funzioni esecutive in tre sottoinsiemi principali: il processo di *shifting*, l’aggiornamento continuo delle informazioni presenti nella memoria di lavoro (*Working Memory*, WM), ed il processo di inibizione delle risposte incoerenti (Miyake et al., 2000).

- Processo di *set-shifting*, consiste nella capacità di passare da un compito all’altro e di affrontare gli imprevisti ambientali. Definita anche come flessibilità cognitiva, si tratta dell’abilità di spostare l’attenzione tra diverse informazioni che sono presenti nell’ambiente circostante.
- Processo di *updating*, ovvero la capacità di aggiornare la memoria di lavoro. Tale processo comprende la capacità di aggiornamento continuo delle informazioni presenti nella nostra memoria, attraverso una codifica ed un successivo monitoraggio delle informazioni in arrivo. Tramite questa abilità, il sistema cognitivo è in grado di rinnovare in maniera continua i numerosi dati provenienti dall’esterno, rimuovendo quelli che non risultano più necessari.

- Processo di inibizione, si riferisce alla capacità di inibire le risposte automatiche. Viene definita come la soppressione controllata di determinati comportamenti o processi mentali. L'inibizione si verifica nel momento in cui siamo in grado di controllare le nostre azioni o pensieri, al fine di frenare una risposta automatica e prepotente, per poter raggiungere un obiettivo.

Ulteriori funzioni superiori sono:

- Pianificazione di strategie comportamentali, descritta come la capacità di programmare un comportamento sulla base di un determinato contesto ambientale. Attraverso tale processo, il sistema cognitivo è in grado di organizzare, pianificare ed eseguire azioni finalizzate ad un preciso scopo.
- Attenzione focalizzata, si tratta dell'abilità di rimanere focalizzati su uno specifico elemento. Viene definita come il processo attentivo che consente di restringere il campo e discriminare tra varie informazioni, per mettere a fuoco il dato di nostro interesse.
- Memoria di lavoro (*Working Memory*, WM). Si riferisce alla capacità di mantenere in memoria una informazione per un breve intervallo di tempo, poterla manipolare e trasformare, e successivamente utilizzarla al fine di raggiungere un determinato scopo.

I lobi prefrontali sono tradizionalmente definiti come il centro di controllo e la principale struttura cerebrale coinvolta nelle funzioni esecutive (Leh et al., 2010). Si tratta infatti della porzione di corteccia che nel genere umano è molto più sviluppata rispetto all'intero cervello, rappresentando circa un terzo del volume cerebrale totale (Ladavas et al., 2014).

L'associazione tra corteccia prefrontale e funzioni esecutive è stata confermata da numerose osservazioni compiute su pazienti con lesioni localizzate in tali aree cerebrali e da numerosi studi di neuroimmagine funzionale (Denes et al., 2019; Kaasinen et al., 2003). I lobi prefrontali sono costituiti da una moltitudine di reti di connessioni afferenti ed efferenti che li collegano con tutto il resto del cervello, e risultano implicati nel controllo e supervisione del comportamento, nel ruolo di programmazione e pianificazione delle azioni in base alla risposta che si vuole

ottenere, nella capacità di inibire azioni o pensieri, nella gestione e monitoraggio delle emozioni.

Ciascuno dei due lobi prefrontali si divide ulteriormente in tre aree:

- Corteccia dorsolaterale
- Corteccia orbitofrontale inferiore
- Corteccia cingolata anteriore

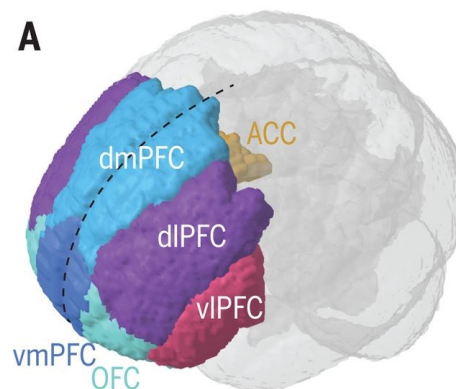


Figura 3: visione laterale della porzione prefrontale della corteccia, con le relative suddivisioni delle aree. Corteccia prefrontale dorsomediale (dmPFC), dorsolaterale (dIPFC), ventromediale (vmPFC), ventrolaterale (vIPFC), corteccia orbitofrontale (OFC) e corteccia cingolata anteriore (ACC). La linea nera tratteggiata indica la linea mediana sagittale (Carlén, M., 2017).

La corteccia dorsolaterale (*Dorso-Lateral Prefrontal Cortex*, DLPFC), localizzata a livello della superficie laterale del lobo prefrontale, è coinvolta negli aspetti di memoria di lavoro e di flessibilità cognitiva (Leh et al., 2010). Tale area cerebrale è inoltre implicata nel ruolo di pianificazione, monitoraggio e verifica del comportamento, risoluzione di problemi e nella funzione di programmazione delle azioni. Nella MP, il consenso dei dati presenti in letteratura, suggerisce che il declino nella disponibilità del recettore della dopamina è risultato significativo nella corteccia prefrontale dorsolaterale (con una riduzione del 37% nella DLPFC sinistra nei pazienti con MP rispetto ai controlli sani) (Kaasinen et al., 2003).

I risultati di numerose ricerche che hanno utilizzato metodi sia comportamentali che di neuroimmagine, suggeriscono che le disfunzioni a carico delle abilità esecutive osservate nei pazienti con MP siano caratterizzate da una alterazione a livello dei circuiti fronto-sottocorticali, in particolare quello dorsolaterale (Kaasinen et al., 2003; Trujillo et al., 2015; Lange et al., 2016; Fallon et al., 2023).

La porzione di corteccia orbitofrontale (*Orbital Frontal Cortex*, OFC) è posizionata sulla superficie basale dei lobi prefrontali, è chiamata in causa nell'elaborazione emotiva e nell'attivazione del sistema di ricompensa. Inoltre, è considerata importante anche per essere coinvolta nel controllo dei processi decisionali (Leh et al., 2010).

Infine, la corteccia cingolata anteriore (*Anterior Cingulate Cortex*, ACC) è localizzata sulla superficie mesiale del cervello. Essa veniva considerata di minor importanza nelle funzioni cognitive, mentre risultava essere coinvolta nelle funzioni ormonali e viscerali. Tuttavia, più recentemente, alcuni autori hanno ipotizzato che anche tale struttura sia coinvolta nelle funzioni superiori, in particolare nell'analisi e nella quantificazione del conflitto tra diverse risposte possibili (Ladavas et al., 2014). Inoltre, come osservazioni precedenti suggerivano, la corteccia del cingolo è implicata nel ruolo di adattamento del comportamento in base alle regole sociali, nella correzione delle risposte comportamentali in conseguenza a punizioni, e nella decodifica di informazioni di tipo affettivo provenienti dall'esterno.

Un danno ai lobi frontali può portare a differenti conseguenze, a seconda della sede della lesione. Tale lesione può provocare deficit che possono riguardare diverse funzioni cognitive, come ad esempio difficoltà a carico dell'attenzione, della WM, della regolazione emozionale, del pensiero astratto, disturbi nella risoluzione di situazioni nuove, e/o della stima temporale.

Il complesso insieme di tali disfunzioni si indentifica sotto il termine di 'sindrome frontale' o 'sindrome disesecutiva' (Denes et al., 2019).

Nel dettaglio, la deplezione di dopamina caratteristica della MP arresta il funzionamento dei gangli della base, che di conseguenza porta ad una interruzione dei circuiti frontostriatali, i quali provocano una alterata espressione del funzionamento prefrontale (Owen A. M., 2004).

Il modello in evoluzione delle compromissioni a carico delle funzioni esecutive nella MP può essere chiarito sulla base di osservazioni riguardo la progressione spazio-temporale della deplezione dopaminergica all'interno dei gangli della base. Studi che utilizzano la PET (*Positron Emission Tomography*) hanno dimostrato che la riduzione del livello di dopamina segue un gradiente dorso-ventrale a livello della via nigrostriatale, dove la perdita precoce e più grave comincia a livello del putamen dorsale, per poi arrivare al putamen ventrale (Vaillancourt et al., 2013). Solo successivamente i livelli di dopamina si riducono anche a livello della porzione dorsale della testa del nucleo caudato (area connessa con le regioni dorsolaterali della corteccia prefrontale), fino ad arrivare alle regioni più ventrali del nucleo caudato, che sono connesse con le regioni ventrali del lobo frontale. Negli stadi iniziali della patologia, perciò, saranno deficitarie quelle funzioni esecutive basate sul circuito dorsolaterale, mentre le funzioni esecutive basate sul circuito orbitale, non ancora intaccato dalla riduzione dopaminergica, saranno perlopiù integre (Leh et al., 2010).

2.2 Disturbo del controllo degli impulsi e basi neuroanatomiche

Nella MP, il disturbo del controllo degli impulsi (*Impulse Control Disorder*, ICD) include il gioco d'azzardo patologico (*Pathological Gambling*, PG), lo *shopping* compulsivo (*Compulsive Shopping*, CS), il comportamento sessuale compulsivo (*Compulsive Sexual Behavior*, CSB) e le abbuffate (*Binge Eating*, BE) (Weintraub et al., 2015). I pazienti con *gambling* si caratterizzano per essere eccessivamente coinvolti nel gioco d'azzardo, che li porta a spendere elevate somme di denaro, mentendo su questioni legate al gioco.

Lo *shopping* compulsivo viene descritto come un desiderio di acquistare articoli non necessari in modo eccessivo, che provoca problemi finanziari nei pazienti.

L'ipersessualità è caratterizzata da un eccessivo coinvolgimento dei pazienti in

pensieri sessuali e desiderio di esso. Infine, le abbuffate sono caratterizzate da consumo incontrollato di grandi quantità di cibo, eccedenti l'effettivo fabbisogno. Oltre agli ICD di maggior frequenza, sono stati descritti altri comportamenti impulsivi e compulsivi (*Impulsive-Compulsive Behaviors*, ICB), tra cui rientrano il *punding*, l'*hobbismo* e la sindrome da disregolazione dopaminergica (*Dopamine Dysregulation Syndrome*, DDS) (Imperiale et al., 2018).

Il *punding* è caratterizzato da comportamenti aberranti senza scopo, stereotipie motorie, o collezionismo. L'*hobbismo* è caratterizzato dalla ripetizione di comportamenti di livello superiore, quali attività artistiche o lettura (Weintraub et al., 2015). Infine, la sindrome da disregolazione della dopamina viene descritta come un incremento autonomo della posologia e del numero di somministrazioni della terapia dopaminergica, allo scopo di ridurre i sintomi motori, ma che portano a conseguenze negative (Kuzmanova et al., 2017). Questi comportamenti condividono alcuni aspetti con gli ICD, come le componenti di impulsività e compulsione, ed il dispendio di tempo ed energie, ma non aspetti come il senso di colpa e la sensazione di perdere il controllo (Poletti et al., 2011).

La prevalenza di ICD nella MP è di circa il 13.6% (Kuzmanova et al., 2017), ed è prevalentemente associato ad una minore età, al sesso maschile, ad una bassa percentuale di demenza, ad una diagnosi precoce di MP, ed all'assunzione di una terapia farmacologica con agonisti del neurotrasmettitore dopamina (Poletti et al., 2013). Tali pazienti sono caratterizzati da una mancanza di autoregolazione del proprio comportamento, da frequenti fallimenti nel resistere agli impulsi e dalla tendenza di compiere azioni incontrollabili, con una conseguente compromissione del benessere individuale e sociale (Santangelo et al., 2017).

Studi comportamentali hanno inoltre dimostrato che i pazienti con *gambling* possiedono una risposta simile ai pazienti con dipendenza da sostanze psicoattive nell'inibizione delle conseguenze negative a lungo termine, al fine di ottenere una gratificazione immediata (Santangelo et al., 2017).

Altri studiosi propongono che i pazienti affetti da MP con ICD abbiano una risposta dopaminergica attenuata a nuovi stimoli; infatti, essi non presentano il consueto aumento del flusso sanguigno cerebrale a livello del corpo striato a seguito della somministrazione di rinforzi positivi (Künig et al., 2000).

Tali pazienti, perciò, si presuppone sperimentino gli stimoli nuovi e le ricompense come meno gratificanti o piacevoli; di conseguenza essi cercano eccessivi rinforzi, come il gioco d'azzardo patologico, per compensare a tale deficit (Maréchal et al., 2015).

Le aree cerebrali principalmente coinvolte nel processo fisiopatologico dell'ICD includono la substantia nigra, da cui origina la via nigrostriatale, e l'area tegmentale ventrale, da cui origina la via mesolimbica.

La MP, infatti, è associata ad una riduzione dopaminergica dell'80% circa a livello della via nigrostriatale, e del 75% circa dei neuroni dell'area tegmentale ventrale (Menza, M., 2000). In particolare, la via mesolimbica diretta proietta fibre dopaminergiche ai gangli della base (nucleus accumbens, caudato ventrale e putamen ventrale), alla corteccia orbitofrontale mediale, fondamentale per il monitoraggio del processo decisionale, ed a diverse strutture limbiche (Denes et al., 2019).

La presenza di ICD nei pazienti affetti da MP è associata ad alterazioni strutturali a livello cerebrale: infatti, vi sono evidenze che suggeriscono che i pazienti MP con ICD possiedono una relativa compromissione a carico del sistema di ricompensa dopaminergico mesolimbico, con conseguenti alterazioni a livello di regioni corticali quali l'amigdala, l'insula ed il corpo striato ventrale, coinvolte in abilità cognitive di più alto livello come il processo decisionale ed il controllo inibitorio delle risposte comportamentali (Lim et al., 2008; Santangelo et al., 2013). I pazienti con MP ed ICD, inoltre, mostrano alterazioni a carico della sostanza bianca nelle aree cerebrali motorie ed extra motorie (Ponsi et al., 2020) ed un assottigliamento corticale a livello del lobo frontale (giro frontale superiore e precentrale, bilateralmente) e del lobo temporale inferiore sinistro (Imperiale et al., 2018).

La ridotta attività della dopamina sottostante alla MP, negli individui con ICD è stata associata anche ad una alterazione del metabolismo a livello delle regioni prefrontali, in particolare ad un aumento dell'atrofia a livello della corteccia orbitofrontale ed anteriore del cingolo, strutture coinvolte in funzioni cognitive e comportamentali come l'apprendimento basato sulla ricompensa, il processo

decisionale ed il controllo degli impulsi dei pazienti Parkinsoniani con gioco d'azzardo patologico (Bentivoglio et al., 2013; Santangelo et al., 2013; Santangelo et al., 2019). Una lesione localizzata a livello della corteccia orbitofrontale è associata ad una difficoltà nell'inibizione di comportamenti inappropriati in funzione delle norme morali, mettendo in atto una condotta non adeguata al contesto, ad un'incapacità di rispettare le regole sociali e ad una difficoltà del controllo degli impulsi (Rolls, 2004).

A partire da quest'ultime evidenze, recenti studi neuropsicologici e di neuroimmagine (Rolls, 2004; Santangelo et al., 2013; Santangelo et al., 2019) hanno suggerito che i comportamenti impulsivi e compulsivi nei pazienti con MP siano associati a specifiche alterazioni cerebrali e deficit neuropsicologici.

È stato infatti ipotizzato che nei pazienti MP con ICD, oltre ad essere presente uno squilibrio tra i circuiti fronto-striatali ventrale e dorsale, che causa una compromissione del processo decisionale ed una impossibilità da parte dell'individuo di inibire un comportamento disfunzionale (Kuzmanova et al., 2017), fosse presente anche una interruzione degli stessi, con una conseguente una alterata espressione del funzionamento prefrontale provocata dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici (Owen, A. M., 2004). È stato osservato, infatti, un significativo assottigliamento corticale nei circuiti fronto-striatali dei pazienti con MP con ICD (Santangelo et al., 2013).

La disfunzione frontale osservata nei pazienti non dementi con diagnosi di MP può derivare dalla rottura delle anse a livello del corpo striato, risultante da una lesione della via dopaminergica nigrostriatale, o di una rottura a livello di un loro bersaglio a livello della corteccia prefrontale, risultante da una lesione del sistema dopaminergico mesocorticale (Dubois et al., 1997).

In particolare, i deficit cognitivi che ne derivano, sono da considerarsi come la conseguenza di effetti sia diretti, ovvero la riduzione dell'input dopaminergico diretto alla corteccia frontale, sia indiretti, ovvero la perdita di dopamina striatale a livello del circuito cortico-striato-pallido-talamocorticale e le relative vie fronto-sottocorticali (Carbon et al., 2004).

Per quanto riguarda gli effetti diretti, si è visto che il depauperamento dopaminergico è risultato essere significativo prevalentemente a livello della

corteccia prefrontale dorsolaterale ed in misura minore della regione orbitofrontale. Per quanto concerne gli effetti indiretti, invece, si identifica il circuito cortico-striato-pallido-talamico-corticale come il sito anatomico di compromissione funzionale della MP. Tale sistema è un insieme di circuiti neurali che collega la corteccia prefrontale, i gangli della base ed il talamo in un ciclo continuo. Si tratta di un circuito sottocorticale, tramite cui l'informazione che arriva dalla corteccia frontale, viene elaborata dai gangli della base e ritrasmessa alla porzione corticale prefrontale attraverso il talamo. Per tale motivo ogni circuito viene inteso come parzialmente 'chiuso' in un *loop* che riceve *input* dalla proiezione talamo-corticale e termina all'interno di una singola area corticale. Di particolare interesse è il fatto che l'obiettivo principale del deflusso dei gangli della base sono i lobi frontali; è quindi ragionevole presumere che tali circuiti, dati i loro bersagli corticali, siano coinvolti in funzioni cognitive e comportamentali. In particolare, tale *loop* viene considerato una delle principali strutture responsabili della capacità di inibizione degli impulsi (Loonen et al., 2013).

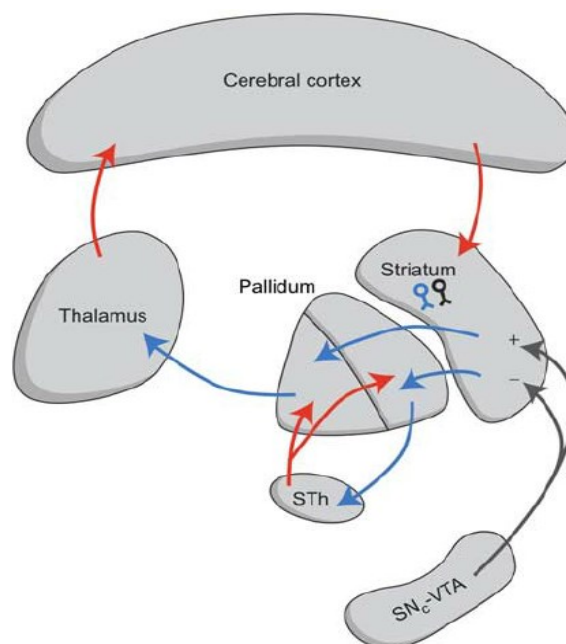


Figura 4: Le proiezioni dopaminergiche del circuito cortico-striato-pallido-talamico-corticale partono dalla pars compacta della substantia nigra (SNc) e dall'area tegmentale ventrale (VTA), arrivano al corpo striato ed influenzano tutte le altre aree cerebrali. (STh nucleo subtalamico). Le frecce rosse indicano una influenza eccitatoria, quelle blu inibitoria (Loonen et al., 2013).

A partire dalle evidenze di una parziale sovrapposizione neuroanatomica fra funzioni esecutive e la presenza di comportamenti impulsivi e compulsivi, numerosi studi (Santangelo et al., 2017; Vitale et al., 2011) hanno dimostrato anche la presenza di una parziale sovrapposizione funzionale.

Nella metanalisi effettuata da Santangelo e collaboratori (2017) si evidenzia che, nel caso in cui il quadro cognitivo dei pazienti con MP sia indagato tramite l'utilizzo di test di *screening* globali (i.e. *Mini Mental State Examination*, MMSE), non si riscontra alcuna associazione significativa fra le abilità cognitive ed ICD. Nel caso in cui, invece, si vadano a valutare le funzioni cognitive tramite test più specifici, si osserva che i pazienti Parkinsoniani con ICD possiedono una capacità di astrazione, una abilità di *set-shifting* ed una capacità visuospatiale/costruttiva inferiore rispetto ai pazienti con MP senza ICD (Santangelo et al., 2017).

Viene inoltre dimostrata, da parte di tali autori, la presenza di una correlazione fra la presenza di ICD nei pazienti con MP e le funzioni esecutive, quali aggiornamento delle informazioni in memoria, abilità di spostamento del set mentale ed autoregolazione del proprio comportamento. Queste ultime hanno il ruolo di inibire risposte abituali o impulsive, di aggiornare e modificare in maniera rapida e flessibile gli obiettivi. Infatti, come probabile conseguenza dei deficit in tali abilità, è stato dimostrato che i pazienti con MP e ICD compiono scelte più impulsive ed irrazionali, hanno difficoltà nel monitorare conflitti, e possiedono una ridotta capacità di regolare le emozioni, rispetto agli stessi pazienti senza ICD (Santangelo, et al. 2017).

L'associazione riscontrata fra compromissioni a carico delle abilità esecutive e presenza di ICD, potrebbe indicare che la comparsa di comportamenti impulsivi derivi da una alterazione a livello dei circuiti fronto-striatali, i quali sono anche alla base delle disfunzioni cognitive esecutive (Vitale et al., 2011).

2.3 Capacità olfattiva e basi neuroanatomiche

Il sistema olfattivo è costituito da recettori localizzati nella parte alta delle cavità nasali, da regioni cerebrali specifiche e dalle vie di interconnessione.

Quando si entra a contatto con una molecola volatile sprigionata da una sostanza, essa accede, attraverso le narici, all'interno della cavità nasale fino a raggiungere l'epitelio olfattivo. Quest'ultimo è costituito da circa dieci milioni di cellule olfattive, neuroni bipolari sensibili alle sostanze chimiche presenti nell'ambiente. Ognuna di tali cellule possiede un solo tipo di recettore, e ciascuno di essi è in grado di intercettare un numero limitato di sostanze odorose; perciò, le cellule olfattive sono altamente specializzate nel riconoscere microcategorie di odori (Atkinson et al., 2017).

La superficie apicale delle cellule olfattive possiede un dendrite che termina con il nodo olfattivo, da cui partono le ciglia. Nel momento in cui i chemorecettori posti sulle ciglia vengono a contatto con la molecola volatile, si innesca il meccanismo di depolarizzazione della loro membrana che genera potenziali d'azione; questi vengono inviati tramite la via olfattiva ad altre strutture cerebrali.

Tale via è costituita da fascicoli di assoni non mielinizzati, i quali complessivamente formano il nervo olfattivo (il primo nervo cranico), che trasporta gli impulsi nervosi fino al bulbo olfattivo. Esso costituisce la prima stazione di elaborazione delle informazioni trasportate dagli assoni dei recettori olfattivi; tale struttura, posta a livello della giunzione ventrale della corteccia frontale e temporale, è in grado di svolgere una prima distinzione delle sostanze odorose, e di conseguenza categorizzare gli odori in piacevoli o sgradevoli.

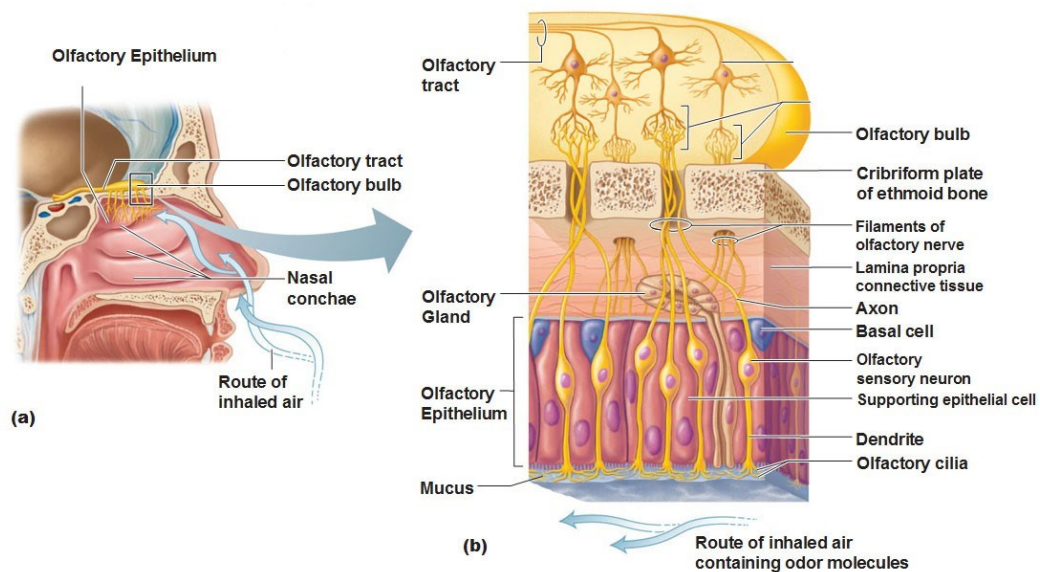


Figura 5: raffigurazione dell'anatomia del sistema olfattivo umano
 (<https://antranik.org/chemical-sense-smell-olfaction>).

A seguito di una prima decodifica della sostanza odorosa, le cellule mitrali da cui è composto il bulbo, raggiungono la corteccia olfattiva, situata all'interno dei lobi temporali, dove inizia la consapevolezza dell'odore (Jacquin-Piques A., 2023).

La corteccia olfattiva primaria proietta ad un'area olfattiva secondaria posta a livello della corteccia orbitofrontale, attraverso un *input* che è solo parzialmente incanalato nel talamo, una struttura profonda ritenuta responsabile di una prima organizzazione del segnale sensoriale e dell'elaborazione cosciente in altri sistemi sensoriali.

Questa via diretta alla corteccia rappresenta un'eccezione tra i sistemi sensoriali: tutte le informazioni che provengono dagli altri organi di senso, infatti, passano attraverso il talamo prima di raggiungere la corteccia. Nel caso dell'olfatto, invece, l'informazione raggiunge prima la corteccia olfattiva, e solo successivamente passa al talamo, da cui raggiunge aree cerebrali responsabili di funzioni cognitive superiori.

Si ritiene che questo secondo passaggio sia necessario per l'identificazione cosciente degli odori.

È quindi sostenuto che l'importanza emotiva di uno stimolo venga elaborata indipendentemente dalla nostra volontà e che gli odori sono in grado di evocare stati affettivi ancor prima di entrare nella coscienza

(<https://www.biopills.net/senso-olfatto>).

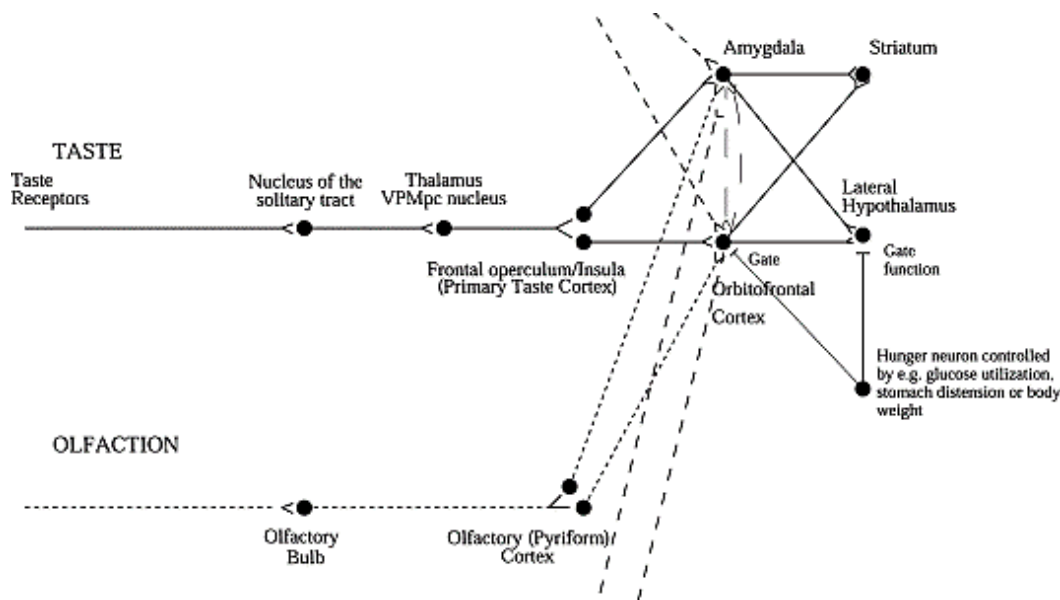


Figura 6: rappresentazione schematica del percorso olfattivo. A partire dal bulbo olfattivo, la sostanza odorosa arriva alla corteccia olfattiva primaria, e successivamente, senza passare per il talamo, arriva alla corteccia orbitofrontale. Quest'ultima è connessa con l'ipotalamo, il corpo striato e l'amigdala (Rolls et al., 2004).

L'olfatto è definito come un senso chimico, in quanto è specializzato nel riconoscimento di sostanze chimiche volatili presenti nell'ambiente. La percezione dell'odore di una sostanza avviene nel momento in cui le molecole presenti nell'aria stimolano le cellule presenti all'interno della mucosa olfattiva, le quali hanno il compito di trasmettere tale segnale al bulbo olfattivo e successivamente alla corteccia. Queste ultime due strutture (bulbo e corteccia olfattiva) hanno il compito di decodificare ed interpretare le varie fragranze odorose. Il numero di molecole odorose che si possono riconoscere dipende principalmente dal numero totale e dal tipo di recettori presenti all'interno dell'epitelio olfattivo.

Inoltre, in base alla diversa forma dei recettori olfattivi si possono apportare modifiche anche sottili nella struttura delle molecole volatili, le quali sono perciò percepite come odori differenti (Purves et al., 2009).

Il senso dell'olfatto è importante da un punto di vista evolutivo ed ha una notevole importanza nella vita di tutti i giorni, in quanto è in grado di stimolare e/o inibire l'appetibilità di cibi sia solidi che liquidi, contribuisce a costruire il senso del gusto, consente di captare la presenza di possibili pericoli come, ad esempio, fughe di gas e di altre sostanze tossiche o nocive, e media le interazioni sociali e la comunicazione con gli altri esseri umani.

Le molecole odorose presenti in un determinato ambiente possono inoltre provocare emozioni (i.e. ansia, nostalgia, felicità), innescare comportamenti d'approccio o di evitamento, e provocare l'evocazione di ricordi passati. L'olfatto, infatti, a partire dalla detezione di uno specifico odore, gioca un ruolo fondamentale nel formare connessioni sinaptiche deputate all'immagazzinamento delle informazioni mnesiche ed emotive (Smeets et al., 2014).

Per tali motivi, una valutazione clinica dettagliata del funzionamento olfattivo sta suscitando sempre più interesse diagnostico. La raccolta di un'anamnesi dettagliata è fondamentale quando si indaga la disfunzione olfattiva; ai soggetti devono essere chieste informazioni riguardo l'insorgenza, il decorso e la natura della alterazione, le loro precedenti patologie e la terapia che assumono.

Le cause di malfunzionamento delle vie recettoriali e nervose del sistema olfattivo sono molteplici, come ad esempio alterazioni endocrine, metaboliche, nutrizionali, genetiche, neurodegenerative, infettive o traumatiche.

In particolare, la compromissione olfattiva nella MP appare diversa da quella osservabile nel normale invecchiamento; infatti, nei pazienti con diagnosi di MP è aumentata la soglia recettoriale, mentre nei soggetti anziani appare ridotta l'efficienza nel riconoscimento dello stimolo odoroso (Dan et al., 2021).

Il substrato neuropatologico dei deficit a carico del senso dell'olfatto nella MP non è tuttora chiaro, sebbene siano stati effettuati numerosi studi che hanno documentato il fatto che l'insorgenza precoce della disfunzione olfattiva nella malattia sia correlata alla perdita neuronale ed alla comparsa della patologia di

Lewy a livello delle strutture olfattive (Braak et al., 2003; Müller et al., 2002; Petersen et al., 2017).

Vi sono evidenze riguardo il fatto che i soggetti con MP possiedono un volume del bulbo olfattivo bilaterale, del putamen sinistro e del corpo caudato destro notevolmente ridotti, ed una atrofia a livello del solco olfattivo bilaterale maggiore rispetto ai soggetti di controllo (Campabadal et al., 2017).

Il bulbo olfattivo è una delle regioni cerebrali che riceve, in tutto l'arco della vita del soggetto, cellule staminali in grado di specializzarsi. Il depauperamento della dopamina a livello di tale struttura, evidenziato nel primo stadio di Braak, tuttavia, compromette la proliferazione delle cellule (Ross et al., 2008).

Tali evidenze portano ad ipotizzare che i deficit olfattivi presenti nei pazienti affetti da MP siano sintomi di alterazioni a carico dei sistemi dopaminergici che coinvolgono le strutture cerebrali quali il bulbo olfattivo, il solco olfattivo ed i gangli della base.

È stato dimostrato, inoltre, che i pazienti con MP possiedono una perdita neuronale anche a livello delle regioni corticali, le quali probabilmente contribuiscono alla diminuzione del grado di sensibilità olfattiva.

Uno studio che analizza i dati PET di pazienti con MP, dimostra notevoli differenze fra il gruppo con capacità olfattive normotipiche e quello con alterazioni dell'olfatto (Baba et al., 2012). I pazienti anosmici, infatti, possiedono un metabolismo del glucosio inferiore a livello di strutture cerebrali quali la corteccia occipitale mediale e quella prefrontale dorsolaterale, confrontandoli con i soggetti di controllo. In seguito a 3 anni di malattia è stato effettuato un *follow-up*; nei pazienti MP con anosmia si osserva un declino del metabolismo ed una atrofia più estesa nelle regioni corticali precedentemente citate, rispetto al gruppo di pazienti MP con iposmia (Baba et al., 2012).

In aggiunta, diversi studi di *neuroimaging* hanno documentato una diminuzione del volume a livello della corteccia temporale e parietale sia nei pazienti con alterazioni a carico della funzione olfattiva che in quelli normosmici, mentre nella corteccia frontale (in particolare quella orbitofrontale, la quale è una delle prime

strutture che viene compromessa) unicamente nei pazienti che presentano deficit olfattivi (Ross et al., 2008; Barresi et al., 2012; Tanik et al., 2016).

La porzione di corteccia orbitofrontale è coinvolta nel funzionamento olfattivo, rappresentando il bersaglio principale delle proiezioni che partono dalla corteccia olfattiva primaria. È stato infatti osservato da parte di Gottfried e collaboratori (2005), la presenza di un secondo sistema olfattivo all'interno della corteccia orbitofrontale. Sulla base dei loro studi, è stato evidenziato che pazienti affetti da lesioni in questa sede possiedono deficit specifici a carico del sistema olfattivo. Tali pazienti mostrano una riduzione dell'abilità di discriminare fra loro le diverse sostanze odorose e della capacità di identificare gli odori (Gottfried et al., 2005). Inoltre, tale regione è chiamata in causa nell'attivazione del sistema di ricompensa, nell'elaborazione emotiva, e svolge un ruolo fondamentale nel controllo dei processi decisionali. Risulta, infatti, connessa con l'ipotalamo, l'ippocampo e l'amigdala: vi è quindi un collegamento diretto con il sistema limbico, il quale riceve l'input indipendentemente dal talamo.

2.4 Associazione fra funzioni esecutive, alterazione dell'olfatto e disturbo del controllo degli impulsi nella malattia di Parkinson

2.4.1 Associazione fra capacità olfattiva e funzioni esecutive

Sono state documentate da parte di numerosi autori (Fullard et al., 2016; Gjerde et al., 2018) correlazioni significative fra una riduzione della capacità olfattiva e punteggi inferiori ai test cognitivi in generale nei pazienti con MP.

Nello studio di Gjerde e collaboratori (2018) è stato dimostrato che le alterazioni olfattive presenti al momento della diagnosi di MP sono associate ad una maggiore probabilità di sviluppare deficit cognitivi durante la progressione della malattia stessa. Infatti, dopo 7 anni di malattia, i pazienti che possedevano alterazioni olfattive al momento della diagnosi, ottengono prestazioni significativamente inferiori nei test di cognizione globale (Gjerde et al., 2018).

Anche nello studio di Fullard e colleghi (2016) è stato riscontrato che il punteggio ottenuto dai pazienti con MP nello *screening* Montreal Cognitive Assessment

(MoCA, Nasreddine et al., 2005) diminuisce in maniera direttamente proporzionale all'aumentare del deficit olfattivo; inoltre, a seguito di 3 anni di malattia, i pazienti del gruppo con anosmia risultano avere un ulteriore calo della prestazione al test MoCA rispetto al gruppo con un olfatto migliore. Una capacità olfattiva inferiore è stata quindi associata ad un declino più rapido a carico del funzionamento cognitivo. Nello stesso studio viene proposto che i pazienti iposmici od anosmici con MP possiedano una probabilità di quasi il 90% di sviluppare successivamente MCI (Fullard et al., 2016).

In particolare, nei pazienti affetti da MP, è stata trovata una associazione fra deficit olfattivi e funzioni esecutive, quali la capacità di inibizione, la flessibilità cognitiva e la capacità della memoria di lavoro (Mao et al., 2017; Ramaswamy et al., 2022).

Una prima possibile spiegazione delle correlazioni tra olfatto e funzioni cognitive è relativa al fatto che i punteggi al Sniffin' Test (Sniffin' Test, Burghardt (®), Wedel, 1997) riflettono in effetti non solo la capacità olfattiva, ma anche l'efficienza di funzioni cognitive di più alto livello. Infatti, a differenza dei test che valutano la soglia e la discriminazione olfattiva, lo Sniffin' Test si basa sulla valutazione della capacità di indentificare differenti odori, e richiede perciò una elaborazione cognitiva maggiore (Camargo et al., 2018). L'odore, una volta percepito, dev'essere riconosciuto ed associato, in base all'esperienza, alla categoria semantica esatta. Una prestazione adeguata allo Sniffin' Test dipende quindi sia dall'elaborazione sensoriale della sostanza odorosa, sia da funzioni cognitive superiori quali la memoria semantica.

La carenza di dopamina caratteristica della MP provoca un'alterazione del flusso di informazioni fra le regioni temporolimbiche ed orbitofrontali, fondamentali per la memoria semantica. Tali alterazioni portano ad un deficit a carico della capacità di elaborazione semantica, che può causare errori anche nelle prove di identificazione olfattiva, riflettendo così una prestazione inferiore nel test che valuta il funzionamento olfattivo di più alto livello (Damholdt et al., 2011).

Tuttavia, altri studi dimostrano che il deficit a carico della capacità di identificazione degli odori sia dovuto ad una genuina diminuzione della sensibilità

olfattiva data dalla patologia stessa, anziché a difficoltà di elaborazione e di esecuzione del test dovute a compromissioni della memoria semantica (Gjerde et al., 2018).

Sono necessari ulteriori studi più approfonditi allo scopo di indagare tale relazione di causa-effetto fra capacità olfattive e funzioni cognitive.

La seconda possibile spiegazione dell'associazione tra disfunzione olfattiva e deficit cognitivi coinvolge la neuroanatomia della MP.

Le dettagliate analisi neuropatologiche compiute dal neurologo Braak, infatti, suggeriscono che i cambiamenti patologici dovuti all'accumulo dei corpi di Lewy, si diffondono a partire dal bulbo olfattivo e dal tronco encefalico, fino ad arrivare al mesencefalo ed infine alle aree corticali, contribuendo alla compromissione del funzionamento sia olfattivo che cognitivo (Morley et al., 2011).

Alcuni studiosi, a seguito di tale ipotesi, hanno suggerito l'esistenza una sovrapposizione tra le regioni cerebrali rilevanti sia per i processi olfattivi che per quelli cognitivi di più alto livello, identificando nella corteccia prefrontale il principale substrato anatomico di questa correlazione (Baba et al., 2012; Gjerde et al., 2018; Srovnalova et al., 2012).

La spiegazione si basa sull'analisi di osservazioni effettuate tramite l'utilizzo della DaTSCAN (*Dopamine Transporter scan*), da cui emerge che i pazienti con alterazioni dell'olfatto affetti da MP possiedono una riduzione delle proiezioni dopaminergiche che dal mesencefalo raggiungono la corteccia prefrontale per mediare le funzioni esecutive, quali la velocità di elaborazione e l'attenzione (Gjerde et al., 2018). Allo stesso modo, la disfunzione olfattiva è stata associata ad un'ampia atrofia e ad un'anomalia metabolica a livello della porzione della corteccia prefrontale dorsolaterale in pazienti affetti da MP (Baba et al., 2012).

Un'atrofia a livello di questa sede può provocare, oltre che una diminuzione del funzionamento olfattivo, anche un deficit attentivo che pregiudica la capacità dei pazienti di valutare, pianificare e programmare risposte comportamentali al fine di eseguire un compito nella maniera corretta (Srovnalova et al., 2012). Lesioni alla corteccia prefrontale dorsolaterale causano una facile distraibilità ed una tendenza a prestare attenzione in maniera automatica a stimoli esterni o interni irrilevanti.

Inoltre, provocano una ridotta capacità di ragionamento astratto e di giudizio cognitivo, una scarsa flessibilità cognitiva, un'incapacità di apprendere dai propri errori, ed una conseguente perseverazione ed impulsività (Rolls, E. T., 2004). In aggiunta, anche la corteccia orbitofrontale risulta fondamentale sia per il funzionamento dell'identificazione olfattiva, in quanto rappresenta il principale *target* della corteccia olfattiva primaria, che per il funzionamento cognitivo. Nello specifico, la porzione orbitale della corteccia prefrontale è implicata nelle funzioni esecutive, in quanto risulta coinvolta nei processi decisionali, nell'elaborazione emotiva e nel funzionamento del sistema di ricompensa. Una lesione localizzata a livello della corteccia orbitofrontale provoca la perdita della capacità di apprendere dagli errori passati. Tale deficit contribuisce alle scarse prestazioni dei pazienti con MP in compiti che valutano il processo decisionale, come l'*Iowa Gambling Task* (IGT, Bechara et al, 1997). In particolare, i pazienti con lesioni a livello di questa regione in tale test non sono in grado di prendere decisioni legate alla sfera economica, con una tendenza ad intraprendere atti non vantaggiosi allo scopo di ottenere nel minor tempo una possibile ricompensa o gratificazione (Denes et al., 2019).

2.4.2 Associazione fra capacità olfattiva e disturbo del controllo degli impulsi

Tenendo in considerazione le prove precedentemente descritte di una associazione fra disfunzione esecutiva ed il disturbo del controllo degli impulsi, e fra deficit olfattivi ed una compromissione delle funzioni esecutive, uno degli obiettivi che ci si è posti in questo lavoro di tesi è quello di indagare se fosse presente anche una associazione fra la capacità olfattiva e la presenza di comportamenti impulsivi e compulsivi nei pazienti affetti da MP.

L'ipotesi da cui è stato formulato tale obiettivo si basa sul fatto che la sovrapposizione neuroanatomica tra i substrati che sottendono all'elaborazione delle informazioni olfattive e quelli sottostanti al funzionamento esecutivo porta all'idea che il funzionamento olfattivo potrebbe avere un valore specifico nel predire la capacità di più alto livello quali il controllo inibitorio di un individuo,

attraverso l'indicizzazione dell'integrità funzionale dei substrati neurali condivisi di queste abilità (Herman et al., 2018).

Nello studio di Herman e collaboratori (2018), infatti, è stata trovata una associazione fra i punteggi di discriminazione degli odori e le misure di impulsività. Tuttavia, in tale studio è stato analizzato solamente un campione senza patologie neurologiche, e non è stata trovata alcuna associazione fra i punteggi di identificazione degli odori ed i valori che misurano l'impulsività dei partecipanti. Come citato in precedenza, la perdita olfattiva nella MP ha carattere generale, ovvero viene compromessa sia la soglia olfattiva, sia l'abilità di discriminazione degli odori che la capacità di indentificarli (Haehner et al. 2011), tuttavia l'uso del Sniffin' Test indaga unicamente l'abilità di identificazione degli odori.

Tuttavia, sono ancora scarse le evidenze riguardo un possibile legame tra olfatto e disturbo del controllo degli impulsi, con un unico studio che ad oggi suggerisce una relazione tra disfunzione olfattiva e alimentazione incontrollata in pazienti con MP (Gonçalves et al., 2016). Le osservazioni si sono concentrate sui circuiti di ricompensa del cervello, ovvero sui neuroni dopaminergici localizzati nel mesencefalo ventrale (all'interno dell'area tegmentale ventrale), nel corpo striato ventrale e nell'amigdala (Vriend, C., 2018).

Due ulteriori regioni cerebrali, localizzate a livello frontale, quali la corteccia cingolata anteriore (ACC) e la corteccia orbitofrontale (OFC), sono però criticamente coinvolte nei processi decisionali inibitori. In particolare, queste svolgono un ruolo fondamentale nell'elaborazione del valore di ricompensa e della valenza affettiva degli stimoli ambientali, nell'analisi delle conseguenze future delle proprie azioni e nella inibizione dei comportamenti inappropriati (Lubman et al., 2004).

Inoltre, come precedentemente citato, la porzione orbitofrontale costituisce il bersaglio principale delle proiezioni che partono dalla corteccia olfattiva primaria, rappresentando perciò un ruolo cruciale nel funzionamento olfattivo.

Sulla base di numerose evidenze compiute su pazienti con MP che hanno esaminato la relazione tra funzioni esecutive ed abilità olfattive, e studi di

neuroimmagine che dimostrano l'esistenza di una parziale sovrapposizione dell'attivazione cerebrale tra abilità esecutive e capacità olfattive (in particolare a livello della corteccia prefrontale dorsale, orbitofrontale e di strutture sottocorticali quali i gangli della base), e fra funzionamento esecutivo e comportamenti impulsivi, in questo lavoro di tesi si è ipotizzato che la disfunzione olfattiva sia correlata in maniera positiva ad un ridotto controllo inibitorio delle risposte comportamentali nei pazienti con MP.

CAPITOLO 3: LA RICERCA

3.1 Obiettivi ed ipotesi

L'obiettivo della ricerca condotta è stato lo studio della relazione fra funzione olfattiva ed esecutiva in pazienti affetti da MP.

Tale studio si è posto come obiettivo primario quello di indagare l'esistenza di una correlazione lineare positiva fra le funzioni esecutive e la capacità olfattiva, ipotizzando che al diminuire della funzionalità olfattiva (minori punteggi al Sniffin' Test), sia presente una maggiore compromissione a carico delle abilità esecutive (minori punteggi ai test che valutano le funzioni esecutive) in pazienti affetti da MP. Si ipotizza, quindi, la presenza di prestazioni inferiori ai test che valutano le funzioni esecutive in pazienti affetti da MP con compromissioni olfattive, rispetto sia ad un gruppo di pazienti affetti da MP che non presentano alterazioni a carico dell'olfatto, sia ad un gruppo individui sani senza MP e senza compromissioni olfattive.

Un ulteriore obiettivo è stato quello di valutare la consapevolezza delle capacità olfattive dei pazienti con MP, attraverso la somministrazione di un questionario auto-compilativo. Dai dati in letteratura, infatti, emerge che la maggior parte dei pazienti affetti da MP attua una sovrastima del funzionamento del proprio senso dell'olfatto (White et al., 2016). Questi ultimi, inoltre, mostrano delle prestazioni inferiori in alcuni test neuropsicologici che valutano le funzioni esecutive (Wehling et al., 2011). Per tale motivo, come secondo obiettivo ci si è posti quello di indagare nei pazienti con diagnosi di MP la presenza di una correlazione positiva fra il punteggio ottenuto nel questionario che valuta la consapevolezza della propria funzione olfattiva, e le prestazioni ai test che analizzano le funzioni esecutive.

In aggiunta, alcune evidenze scientifiche riportano la presenza di una parziale sovrapposizione tra la disfunzione esecutiva e comportamenti impulsivi e compulsivi in pazienti con MP. Poiché le regioni cerebrali ed i substrati neurali che sottendono all'elaborazione delle informazioni olfattive e quelli sottostanti le funzioni esecutive coincidono almeno in parte, ed esiste una sovrapposizione

anatomica e funzionale anche fra le capacità esecutive ed il disturbo del controllo degli impulsi, il terzo ed ultimo obiettivo di tale studio è stato quello di indagare la presenza di un'associazione fra alterazioni della funzione olfattiva e la presenza/severità di comportamenti impulsivi e compulsivi.

3.2 Metodo

3.2.1 Partecipanti

- Criteri di inclusione

Per poter stabilire quali fossero i pazienti ed i soggetti di controllo idonei a partecipare a tale ricerca, sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione:

- I. nel caso dei pazienti
 - diagnosi di MP da parte del medico Neurologo, definita sulla base dei criteri della Movement Disorder Society (MDS) da meno di 20 anni;
 - punteggio inferiore a 30 alla terza parte della scala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), che valuta la gravità dei sintomi motori, in pazienti nella fase 'on' di malattia;
 - punteggio al Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005) superiore a 18.

- II. nel caso dei soggetti di controllo
 - punteggio al Sniffin' Test (Burghardt (®), Wedel, 1997) superiore a 10;
 - punteggio al Montreal Cognitive Assessment (MoCA) superiore a 18.

- Criteri di esclusione

Per identificare i partecipanti non idonei a rientrare nel campione di ricerca, sono stati definiti i seguenti criteri di esclusione:

- età inferiore a 18 anni e superiore a 85;
- presenza di ipovisione e/o daltonismo;
- presenza di deficit olfattivi o patologie mediche secondarie che potrebbero causare una alterazione dell'olfatto (i.e. rinite cronica, polipi nasali, infezione da SARS Covid-19).

Più nel dettaglio, per definire i pazienti ed i soggetti sani non idonei a partecipare a tale ricerca, sono stati definiti tali criteri di esclusione:

I. nel caso dei pazienti

- diagnosi di parkinsonismo atipico;
- comorbidità con disturbi psichiatrici gravi;
- storia di abuso di droghe e/o alcool;

II. nel caso dei soggetti di controllo

- diagnosi di patologie neurologiche e/o psichiatriche;

Alla ricerca hanno preso parte un totale di 60 partecipanti (25 F; età media= 69.17 anni; scolarità media= 9.90 anni).

Nello specifico, 40 partecipanti con diagnosi di MP (15 F; età media= 70 anni; scolarità media= 9.43 anni), e 20 partecipanti sani senza deficit neurologici (10 F; età media= 67.5 anni; scolarità media= 10.85 anni).

La gravità dei sintomi motori e la durata della MP espressa in anni sono stati richiesti durante la raccolta dei dati anamnestici del paziente (punteggio UPDRS medio= 11.95; anni di malattia medi= 5.15).

La raccolta dati è stata effettuata presso la U.O.C di Neurologia dell'Ospedale di Mirano (ULSS 3 Serenissima, Venezia). I pazienti sono seguiti dall'Ambulatorio per i disturbi del movimento, ed afferivano alla struttura per accertamenti clinici e visite neurologiche di controllo. Il gruppo di controllo, invece, è stato formato dai familiari dei pazienti stessi.

Dopo aver ricevuto una spiegazione riguardo gli obiettivi, le finalità e le metodiche utilizzate nello studio, tutti i partecipanti hanno dato il loro consenso informato per il trattamento dei dati, sia orale che scritto.

3.2.2 Materiale

Dopo aver firmato il consenso informato, tutti i partecipanti alla ricerca sono stati sottoposti ad una valutazione che comprendeva i seguenti strumenti:

- **SNIFFIN' TEST (Burghardt (®), Wedel, 1997)**

Tale strumento consente una valutazione oggettiva del funzionamento olfattivo.

Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti a tale test di *screening*, allo scopo di valutare la loro prestazione olfattiva. Il loro compito è stato quello di annusare 12 pennette, ognuna delle quali è imbevuta di uno specifico odore.

Successivamente i partecipanti devono segnare all'interno di una scheda contenente quattro alternative, la soluzione corretta per ciascuna pennetta.

Questo test è in grado di rilevare se ed in che misura siano presenti alterazioni dell'olfatto. Viene assegnato un punto per ogni risposta segnata correttamente, ed il punteggio finale permette di identificare tre condizioni:

Normosmia= punteggio fra 10 e 12;

Iposmia= punteggio fra 6-10;

Anosmia= punteggio fra 0-6.

- **MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT TEST (MoCA) (Nasreddine et al., 2005)**

Rappresenta un test di *screening* di primo livello, atto ad indagare lo stato cognitivo del soggetto. Si caratterizza per una notevole sensibilità alle fasi precoci di deterioramento cognitivo (*Mild Cognitive Impairment*, MCI), e per tale motivo risulta utile come indicatore di una possibile compromissione cognitiva, che deve poi essere ulteriormente approfondita. È un test rapido, che permette di verificare diverse aree funzionali: attenzione, concentrazione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio, abilità visuo-costruttive, astrazione, calcolo ed orientamento spazio-temporale. Questo test, infatti, poiché valuta anche le funzioni esecutive, identifica in modo migliore i deficit cognitivi nelle persone affette da MP (Nazem et al., 2009). In questo studio l'utilizzo del MoCA è vincolato all'indagine del livello cognitivo dei partecipanti, al fine di poter formare gruppi omogenei,

escludendo gli individui il cui punteggio indica un possibile deterioramento cognitivo. Il punteggio massimo ottenibile è pari a 30, e tutti i punteggi inferiori a 18 vengono considerati come indicatore di un segnale di qualche difficoltà cognitiva (*cut-off* 15.5 nella taratura di Santangelo et al., 2014).

Il punteggio è stato corretto per età e scolarità di ogni partecipante, sulla base della taratura italiana di Santangelo e collaboratori (Santangelo et al., 2014).

- **FRONTAL ASSESSMENT BATTERY (FAB) (Dubois et al., 2000)**

È una batteria utilizzata per valutare il funzionamento delle abilità controllate dai lobi frontali. Il punteggio complessivo fornisce indicazioni riguardo il funzionamento esecutivo globale del soggetto. È costituita da sei *sub-test*: concettualizzazione di similitudini, fluency fonemica, programmazione motoria, risposta ad istruzioni contrastanti, controllo inibitorio e comportamento di prensione. A ciascuno di questi *sub-test* viene assegnato un punteggio da 0 a 3; il punteggio massimo ottenibile è quindi di 18.

In questo studio si è fissato come *cut-off* di normalità il punteggio di 14.5. Il punteggio grezzo ottenuto da ogni partecipante è stato successivamente corretto per età e scolarità, in base ai dati normativi pubblicati da Appollonio e colleghi (Appollonio et al., 2005).

- **STROOP TEST (Caffarra et al., 2002)**

Si tratta di un test che indaga la capacità di inibizione alle interferenze e la flessibilità cognitiva. In questo studio è stata utilizzata la versione breve, che si compone di tre prove:

- I. nella prima prova (*Word*) il soggetto deve leggere tre liste di 10 parole scritte con inchiostro nero. Tali parole rappresentano un colore (ROSSO, VERDE, BLU);
- II. nella seconda prova (*Colour*) il soggetto deve denominare il colore di 10 pallini posti in tre file verticali, i quali possono essere colorati di rosso, verde o blu;
- III. la terza ed ultima prova (*Word Colour*) costituisce la prova di interferenza, nella quale il soggetto deve denominare il colore dell'inchiostro con cui è

scritta la parola. Anche questa prova è composta da tre liste di 10 parole, ciascuna scritta con un inchiostro colorato (rosso, blu o verde). Il colore, tuttavia, differisce dal nome del colore indicato dalla parola stessa.

In ciascuna di queste prove lo sperimentatore deve cronometrare il tempo che il partecipante impiega per l'esecuzione degli esercizi ed inoltre registrare il numero di eventuali errori che può compiere. Successivamente, tenendo conto dei secondi e degli errori commessi, vengono calcolati due punteggi di interferenza: l'effetto interferenza degli errori, calcolato sottraendo alla media del numero di errori compiuti nelle prime due prove, il numero di errori compiuti nella terza prova; e l'effetto interferenza del tempo, calcolato nella stessa maniera tenendo in considerazione però i secondi impiegati per svolgere le tre prove.

I risultati ottenuti da questi calcoli producono dei punteggi grezzi, che sono stati poi corretti in base ad età e scolarità di ogni partecipante, sulla base dei punteggi normativi pubblicati da Caffarra e colleghi (Caffarra et al., 2002).

- **TEST DI FLUENZA VERBALE ALTERNATA (Costa et al., 2014)**

Si tratta di una prova che mira ad indagare la capacità di *set-shifting* (definita come la capacità di spostare l'attenzione da un compito ad un altro), e della capacità di attenzione sostenuta ed alternata. Il soggetto, infatti, deve essere in grado di mantenere ed aggiornare costantemente l'attenzione su due prove linguistiche che si alternano. Il compito dei partecipanti è quello di elencare il maggior numero di parole, alternando continuamente parole che cominciano per una determinata lettera (F, A, S) e parole facenti parte di una determinata categoria semantica (COLORI, ANIMALI, FRUTTA). Non vengono conteggiate parole che indicano nomi di città o nomi propri, oppure verbi uguali coniugati diversamente (i.e. leggere, leggo). Il tempo a disposizione per ogni *sub-test* è di 60 secondi.

Al termine delle tre prove è stata fatta la somma di tutte le parole pronunciate dal soggetto, e tale punteggio grezzo è stato poi corretto per l'età, la scolarità ed il sesso di ogni partecipante, utilizzando la taratura di Costa e colleghi (Costa et al., 2014). È stato posto come *cut-off* di normalità il punteggio pari a 22.8.

- **TEST DELL'OROLOGIO (Mondini et al., 2011)**

Si tratta di un test che si propone di indagare diverse funzioni cognitive, quali le abilità visuo-costruttive, di rappresentazione mentale e di pianificazione. Al partecipante viene chiesto di disegnare il più accuratamente possibile il quadrante di un orologio, e disporre al suo interno tutti i numeri che rappresentano le ore. Successivamente, solo nel caso in cui il partecipante abbia disposto i numeri in maniera approssimativamente corretta, gli viene successivamente chiesto di posizionare le lancette dell'orologio in modo che questo indichi le ore 11:10 (versione tratta dal MoCA; Nasreddine et al., 2005).

Il punteggio a tale test viene valutato suddividendo la prova nei tre elementi di interesse principali: numeri, disposizione e lancette. Il punteggio totale è stato corretto utilizzando i dati normativi pubblicati di Mondini e collaboratori (Mondini et al., 2011). In questo studio è stato posto come *cut-off* di normalità il punteggio pari a 7/10.

- **DIGIT SPAN (Monaco et al., 2013)**

Consiste in un test atto a valutare la capacità della memoria verbale a breve termine dei soggetti. Si compone di due sotto prove: nella prima prova (*Forward*) l'esaminatore legge diverse stringhe di cifre, composte da un numero progressivamente maggiore di unità, ed il compito del partecipante è quello di cercare di ripeterle subito dopo la presentazione, nello stesso ordine. Nella seconda prova (*Backward*) il partecipante deve ripetere la sequenza di cifre in ordine inverso, partendo dall'ultima e risalendo alla prima. Il punteggio dello *span*, sia nella prima che nella seconda prova, è definito dal numero di cifre che il partecipante riesce a ripetere correttamente per almeno una volta. Il test prosegue fino al momento in cui il soggetto sbaglia per due volte consecutive una sequenza di uguale lunghezza.

In questo studio si è deciso di testare i soggetti esclusivamente attraverso il Digit Span Backward, che consente di esaminare la capacità della memoria di lavoro. Il punteggio ottenuto è stato corretto per età e scolarità dai partecipanti, attraverso la taratura di Monaco e colleghi (Monaco et al., 2013). È stato posto come *cut-off* di normalità il punteggio pari a 3.8.

In aggiunta, ai pazienti con diagnosi di MP sono stati somministrati i seguenti strumenti:

- **ASSESSMENT OF SELF-REPORTED OLFACTORY FUNCTIONING AND OLFACTION RELATED QUALITY OF LIFE (ASOF) (Pusswald et al., 2012)**

Si tratta di un questionario di auto-valutazione del funzionamento olfattivo. Rappresenta una batteria che si propone di valutare la sensibilità della soglia olfattiva, e la qualità della vita dei pazienti con MP in relazione alla loro capacità olfattiva. È uno strumento composto da 12 *item*, i quali possono essere suddivisi in tre macroscale: *Subjective Odor Capability* (SOC), ovvero la capacità olfattiva soggettiva; *Smell-Related Problems* (SRP), ovvero la capacità soggettiva di percepire specifici odori (i.e. odore di cibo avariato, di fumo etc); *Odor-Related Quality of life* (ORQ), ovvero la qualità di vita dei pazienti in relazione alla funzionalità del loro olfatto.

Il punteggio è calcolato per ciascuna sottoscala, e non viene corretto per età, sesso e scolarità, poiché non sono stati trovati effetti significativi rispetto alla valutazione soggettiva del proprio olfatto (Pusswald et al., 2012).

I valori normativi associati alla normosmia, ovvero i punteggi utili ottenibili dai pazienti per poter considerare il loro olfatto nella norma, sono maggiori o uguali a 3 per la componente SOC; maggiori o uguali a 2.9 per la componente SRP ed infine maggiori o uguali a 3.7 per la componente ORQ (Pusswald et al., 2012).

- **QUESTIONNAIRE FOR IMPULSIVE AND COMPULSIVE DISORDERS IN PARKINSON DISEASE - RATING SCALE (QUIP-RS) (Weintraub et al; 2012)**

Si tratta di una breve scala di valutazione auto-compilata che si prefigge come obiettivo quello di valutare la presenza e l'eventuale gravità dei comportamenti impulsivi e compulsivi nella MP. Si compone di 4 domande relative a pensieri, impulsi e comportamenti comunemente riportati associati agli ICBs.

Ogni domanda è applicata ai 4 comportamenti compulsivi (gioco d'azzardo, acquisto, alimentazione e comportamento sessuale compulsivo) ed ai 3 disturbi

correlati (uso di farmaci, *punding* e *hobbismo*). Tale test utilizza una scala Likert a 5 punti per valutare la frequenza dei comportamenti.

I punteggi per ogni ICB e disturbi correlati vanno da 0 a 16; un punteggio più alto indica una maggiore gravità (ovvero la frequenza) dei sintomi. Il punteggio totale del QUIP-RS ha un range che varia da 0 a 112. Il punto di *cut-off* ottimale (cioè il punto di massima sensibilità e specificità combinate) per ciascun comportamento è: gioco d'azzardo >6; *shopping* compulsivo >8; comportamento sessuale compulsivo >8; e *binge-eating* >7. Il punteggio combinato di *punding-hobbismo* (punteggio possibile 0–32) aveva un punteggio *cut-off* ottimale >7.

La versione integrale di ciascuna prova è riportata in Appendice.

3.2.3 Procedura

Sulla base del punteggio ottenuto al Sniffin' Test (Burghardt (®), Wedel, 1997) è stata fatta un'ulteriore suddivisione del gruppo di pazienti con MP come segue:

- Gruppo 1 (MP A): composto da 24 pazienti con MP che hanno ottenuto un punteggio allo Sniffin' Test inferiore a 10, ovvero pazienti affetti da anosmia ed iposmia (10 F; età media= 72.5 anni; scolarità media= 8.29 anni)
- Gruppo 2 (MP N): composto da 16 pazienti con MP che hanno ottenuto un punteggio allo Sniffin' Test superiore a 10, ovvero pazienti con normosmia (5 F; età media= 66.25 anni; scolarità media= 11.13 anni).

Il gruppo 3 (HC N) è invece composto da 20 soggetti di controllo neurologicamente sani, che hanno ottenuto un punteggio allo Sniffin' Test superiore a 10 (10 F; età media= 67.5; scolarità media= 10.85).

Le sessioni di valutazione duravano circa 1 ora per i pazienti, e circa 30 minuti per i soggetti di controllo, in quanto a questi ultimi non sono stati somministrati i questionari di auto-valutazione dell'olfatto e del disturbo del controllo degli impulsi.

3.3 Analisi dei dati

Le analisi statistiche sono state effettuate tramite il programma Jamovi per Windows, versione 2.3.21.

Per verificare la normalità della distribuzione dei dati è stato utilizzato il test di Shapiro-Wilk, da cui è emerso che sia i punteggi dei test che valutano le funzioni esecutive (ad eccezione del test di Fluenza Verbale Alternata), sia i punteggi al Sniffin' Test per valutare la capacità olfattiva, non si distribuiscono normalmente. Per tale motivo in questo studio verranno utilizzate analisi statistiche non parametriche.

Per indagare la presenza di una associazione fra alterazione della capacità olfattiva e compromissioni del funzionamento cognitivo sono state condotte delle correlazioni di Spearman.

Per esaminare le differenze fra il gruppo di partecipanti affetti da MP ed il gruppo di soggetti di controllo è stato effettuato il test U di Mann-Whitney, mentre è stata utilizzata Anova ad una via non parametrica per poter confrontare le differenze tra le medie nei tre gruppi (pazienti MP anosmici/iposmici vs pazienti MP normosmici vs soggetti normosmici di controllo). Successivamente, tramite la procedura di Steel-Dwass-Critchlow-Flinger si sono andati ad esaminare i relativi confronti a coppie di soggetti fra i test eseguiti.

In aggiunta, al fine di valutare il ruolo della consapevolezza della capacità olfattiva e del disturbo del controllo degli impulsi, sono state effettuate delle analisi di moderazione, prendendo in esame sia la relazione tra funzioni esecutive e consapevolezza della disfunzione olfattiva, sia tra la capacità olfattiva e la presenza di comportamenti impulsivi e compulsivi.

È stata posta la soglia di significatività $p\text{-value} \leq 0.05$.

Sono stati analizzati i punteggi corretti per età e scolarità dei partecipanti.

3.4 Risultati

- Caratteristiche demografiche e cliniche dei tre gruppi

I dati relativi alle variabili demografiche quali età, scolarità e sesso di tutti i partecipanti allo studio sono rappresentati nella tabella 1.

Tabella 1: Statistiche descrittive delle variabili demografiche, divise per gruppo di pazienti anosmici/iposmici con MP (MP A), gruppo di pazienti normosmici con MP (MP N) e gruppo di soggetti di controllo (HC N). Sono riportate la media e la deviazione standard (DS).

		MP A (N=24)	MP N (N=16)	HC N (N=20)
Età (anni)	Media	72.5	66.25	67.5
	DS	7.08	9.83	10.38
Scolarità (anni)	Media	8.29	11.13	10.85
	DS	3.17	2.94	3.76
Sesso	N	10 F 14 M	5 F 11 M	10 F 10 M
Durata di malattia (anni)	Media	5.17	5.13	/
	DS	4.19	3.46	/
UPDRS	Media	13.58	9.5	/
	DS	7.18	7.8	/

Confrontando i tre gruppi di partecipanti tramite Anova ad una via non parametrica, emergono differenze significative nella scolarità dei partecipanti (p-value= 0.017), e nello specifico fra il gruppo di pazienti MP con anosmia/iposmia ed il gruppo di pazienti MP con normosmia (p-value= 0.033; vedi Tabella 3).

Dai risultati delle analisi non emergono altre differenze significative fra le variabili demografiche; perciò, i tre gruppi risultano confrontabili per età, anni di malattia e punteggio all'UPDRS.

Tabella 2: confronti delle variabili demografiche fra gruppi di partecipanti, a sinistra tramite test U di Mann-Whitney (confronto pazienti con MP vs controlli), a destra tramite Anova ad una via non parametrica (confronto tra pazienti MP anosmici vs pazienti MP normosmici vs controlli sani).

		MP vs HC	MP A vs MP N vs HC N
Età	Test p-value	343 0.371	5.15 0.076
Scolarità	Test p-value	303 0.121	8.11 0.017
Durata di malattia	Test p-value	182 0.792	0.07 0.781
UPDRS	Test p-value	127 0.072	3.28 0.07

Tabella 3: confronto della scolarità all'interno dei tre gruppi di partecipanti.

		w	p
1 MP A	2 MP N	3.5447	0.033
1 MP A	3 MP N	3.2792	0.053
2 MP N	3 HC N	0.0689	0.999

Per quanto riguarda le prestazioni ai test cognitivi ed i punteggi al Sniffin' Test, nella tabella 4 vengono riportati i punteggi corretti per età e scolarità dei partecipanti.

I punteggi sono suddivisi per i pazienti MP anosmici/iposmici (MP A), pazienti MP normosmici (MP N) e gruppo di soggetti di controllo (HC N).

Tabella 4: Media e deviazione standard dei punteggi ai test cognitivi ed allo Sniffin' Test.

		MP A	MP N	HC N
MOCA	Media	25.60	26.43	27.92
	DS	2.528	2.216	2.405
FAB	Media	14.67	17.37	17.24
	DS	2.212	0.736	0.965
STROOP Errori	Media	4.32	0.20	0.47
	DS	3.941	0.277	0.725
STROOP Tempo (secondi)	Media	22.12	11.78	15.29
	DS	15.174	7.512	8.434
FLUENZA VERBALE ALTERNATA	Media	25.88	35.17	34.82
	DS	8.275	7.654	5.795
OROLOGIO	Media	5.95	9.5	9.77
	DS	4.0	0.602	0.472
DIGIT SPAN BACKWARD	Media	3.50	4.31	4.94
	DS	0.71	0.758	0.455
SNIFFIN' TEST	Media	4.62	10.31	10.6
	DS	2.618	0.479	0.754

I risultati del test U di Mann-Whitney, utilizzato per indagare i confronti tra le medie dei punteggi relativi ai due gruppi di partecipanti, ovvero controlli sani e pazienti con MP (sia anosmici che normosmici), mostrano la presenza di differenze significative nei punteggi relativi a tutti i test che valutano le funzioni esecutive, ad eccezione del test di Stroop (tempo).

Nello specifico, emergono differenze statisticamente significative ponendo a confronto i tre gruppi di partecipanti tramite Anova ad una via non parametrica.

Tabella 5: confronti dei punteggi ai test esecutivi fra gruppi di partecipanti, a sinistra tramite test U di Mann-Whitney (confronto pazienti con MP vs controlli), a destra tramite Anova ad una via non parametrica (confronto tra pazienti MP anosmici vs pazienti MP normosmici vs controlli sani).

		MP vs HC	MP A vs MP N vs HC N
MOCA	Test	208.0	9.89
	p-value	0.003	0.007
FAB	Test	231.0	23.67
	p-value	0.008	<.001
STROOP Errori	Test	244.0	26.19
	p-value	0.012	<.001
STROOP Tempo	Test	394.5	6.16
	p-value	0.938	0.046
FLUENZA VERBALE ALTERNATA	Test	244.5	17.72
	p-value	0.015	<.001
OROLOGIO	Test	161.0	21.55
	p-value	<.001	<.001
DIGIT SPAN BACKWARD	Test	90.0	31.41
	p-value	<.001	<.001

Successivamente, tramite la procedura di Steel-Dwass-Critchlow-Flinger, per esaminare i relativi confronti a coppie di gruppi fra le prove eseguite, sono emerse differenze significative fra il gruppo di pazienti MP con anosmia/iposmia (MP A) ed il gruppo di soggetti di controllo sani (HC N) nel test MoCA (p-value= 0.007), nel test FAB (p-value= <0.001), nel test di Stroop (errori; p-value= <0.001), nel test di Fluenza Verbale Alternata (p-value= <0.001), nel test dell’Orologio (p-value= <0.001) e nel Digit Span Backward (p-value= <0.001).

Inoltre, emergono differenze statisticamente significative anche nel confronto fra il gruppo di pazienti MP anosmici/iposmici (MP A) ed il gruppo di pazienti MP con normosmia (MP N). Tali differenze si osservano in tutti i test somministrati: nel test FAB (p-value= <0.001), nel Stroop Test (errori; p-value= <0.001) e nel Stroop Test (tempo; p-value= 0.037), nel test di Fluenza Verbale Alternata (p-

value= 0.003), nel test dell'Orologio (p-value= 0.012) e nel Digit Span Backward (p-value= 0.004).

In aggiunta, sono emerse alcune differenze statisticamente significative anche nel confronto fra il gruppo di pazienti MP normosmici (MP N) ed il gruppo di controllo (HC N) al test dell'Orologio (p-value= 0.043) ed al Digit Span Backward (p-value= 0.011).

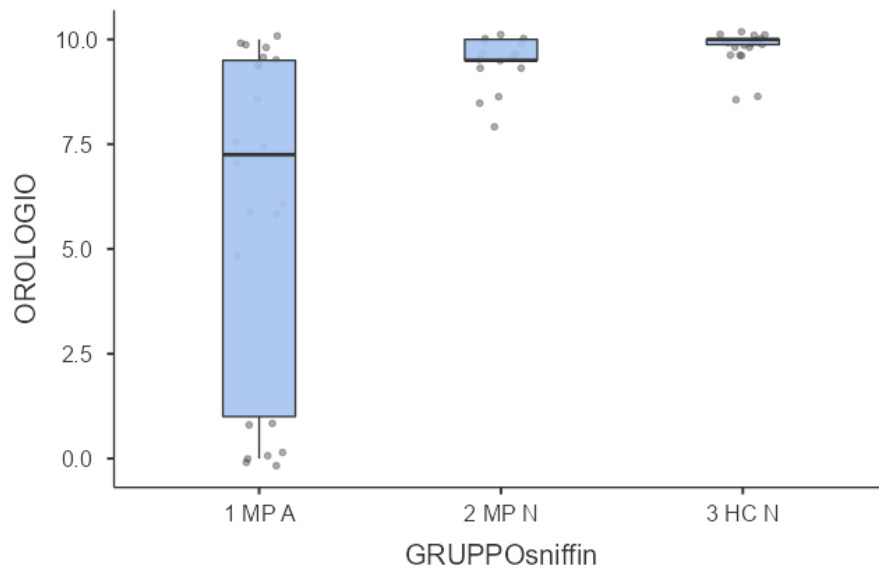


Figura 1: distribuzione dei punteggi ottenuti dai tre gruppi di pazienti al test dell'Orologio. Emergono differenze statisticamente significative in tutti e tre i confronti.

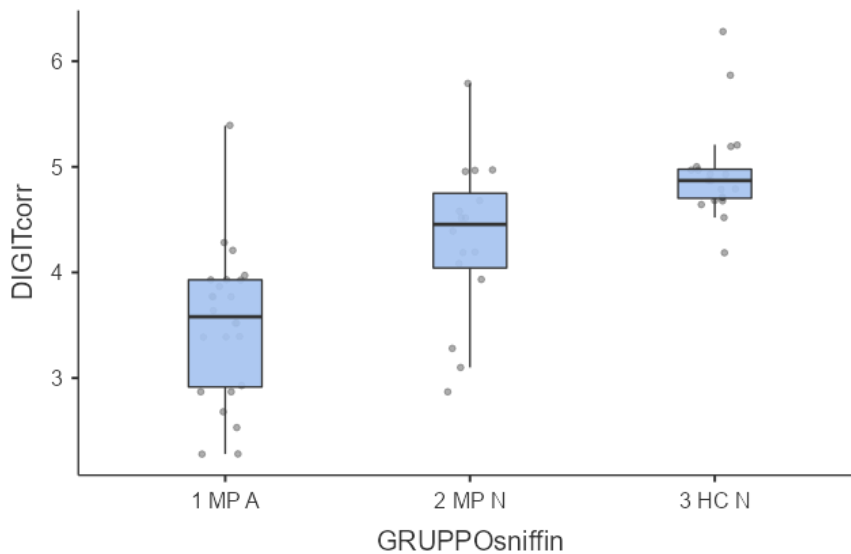


Figura 2: distribuzione dei punteggi ottenuti dai tre gruppi di pazienti al Digit Span test. Emergono differenze statisticamente significative in tutti e tre i confronti.

Per quanto riguarda i punteggi ai questionari, i punteggi ottenuti dai soli pazienti con MP al questionario per valutare la percezione soggettiva della capacità olfattiva (*Assessment of Self-reported Olfactory Functioning and olfaction related quality of life*, ASOF; Pusswald et al., 2012) ed a quello per indagare la presenza/severità di ICD (*Questionnaire for Impulsive and Compulsive disorders in Parkinson disease- Rating Scale*, QUIP-RS; Weintraub et al; 2012), sono riportati in tabella 6.

I punteggi relativi al questionario ASOF vengono suddivisi per le tre sotto scale da cui è composto (SOC, SRP e ORQ).

Tabella 6: Statistiche descrittive e risultati del test U di Mann-Whitney, relativi ai punteggi dei questionari ASOF e QUIP-RS, divise per gruppo di pazienti MP con anosmia/iposmia (MP A) e gruppo pazienti MP con normosmia (MP N). Sono riportate la media e la deviazione standard (DS).

		MP A	MP N	Test (U)	p-value
SOC ASOF	Media	5.38	7.00	137	0.126
	DS	3.118	2.129		
SRP ASOF	Media	3.47	4.35	115	0.030
	DS	1.400	0.981		
ORQ ASOF	Media	3.77	4.14	151	0.253
	DS	0.991	1.012		
QUIP-RS	Media	2.46	2.88	179	0.678
	DS	4.191	4.209		

Nota: SOC= capacità olfattiva soggettiva; SRP= capacità soggettiva di percepire specifici odori; ORQ= qualità di vita dei pazienti in relazione alla funzionalità del loro olfatto.

Sono state confrontate le medie dei punteggi assegnati dai due gruppi di pazienti MP al questionario ASOF tramite l'utilizzo del test U di Mann-Whitney (tabella 7). Da tali analisi emergono differenze significative tra pazienti MP con e senza anosmia unicamente nella sottoscala SRP, la quale valuta la capacità soggettiva di percepire specifici odori (p-value= 0.030). Nello specifico, i pazienti con anosmia assegnano un punteggio inferiore (media= 3.47) rispetto ai pazienti con MP con normosmia (media= 4.35).

In aggiunta, si è indagato se vi fossero differenze fra i punteggi assegnati al questionario QUIP-RS dai due gruppi di pazienti MP con e senza difficoltà olfattive, tuttavia non sono emerse differenze statisticamente significative fra i due gruppi di pazienti (p-value= 0.678).

- **Analisi di correlazione**

I risultati delle analisi di correlazione di Spearman (tabella 7) mostrano come il punteggio allo Sniffin' Test correli in maniera significativa con la scolarità dei partecipanti (Rho= 0.343; p-value= 0.007).

Inoltre, emerge una correlazione significativa fra il punteggio allo Sniffin' Test ed il punteggio assegnato alla scala UPDRS che valuta la gravità della sintomatologia motoria (Rho= -0.338; p-value= 0.033).

Il punteggio allo Sniffin' Test, tuttavia, non è risultato correlato né con l'età dei partecipanti (Rho= -0.196; p-value= 0.134), né con la durata della malattia (Rho= -0.100; p-value= 0.541).

Tabella 7: matrice di correlazione emersa fra variabili demografiche ed i punteggi ottenuti dai partecipanti al Sniffin' Test.

		età	scolarità	anni malattia	UPDRS	OLFATTO
età	Rho di Spearman	—				
	valore p	—				
scolarità	Rho di Spearman	-0.580 ***	—			
	valore p	< .001	—			
anni malattia	Rho di Spearman	-0.024	-0.108	—		
	valore p	0.883	0.505	—		
UPDRS	Rho di Spearman	0.340 *	-0.363 *	0.237	—	
	valore p	0.032	0.021	0.141	—	
OLFATTO	Rho di Spearman	-0.196	0.343 **	-0.100	-0.338 *	—
	valore p	0.134	0.007	0.541	0.033	—

I risultati delle analisi di correlazione mostrano inoltre come la capacità olfattiva misurata tramite Sniffin' Test correli positivamente ed in maniera statisticamente significativa con i seguenti test: MoCA, FAB, Fluenza Verbale Alternata, Orologio e Digit Span Backward.

Si evidenzia quindi l'esistenza di una relazione positiva fra il funzionamento olfattivo e le capacità esecutive misurate tramite tali prove.

Tabella 8: correlazioni positive emerse tra punteggi ottenuti al Sniffin' Test ed i punteggi corretti relativi al MoCA ed alle prove per valutare le funzioni esecutive.

		OLFATTO	MOCAcorr	FABcorr	FLUENZAcorr	OROLOGIO	DIGITcorr
OLFATTO	Rho di Spearman	—	0.325*	0.585***	0.564***	0.559***	0.602***
	valore p	—	0.011	<.001	<.001	<.001	<.001
MOCAcorr	Rho di Spearman		—				
	valore p		—				
FABcorr	Rho di Spearman		0.235	—			
	valore p		0.071	—			
FLUENZAcorr	Rho di Spearman		0.191	0.594***	—		
	valore p		0.143	<.001	—		
OROLOGIO	Rho di Spearman		0.311*	0.537***	0.578***	—	
	valore p		0.016	<.001	<.001	—	
DIGITcorr	Rho di Spearman		0.314*	0.462***	0.432***	0.512***	—
	valore p		0.015	<.001	<.001	<.001	—

Nota. * p < .05, ** p < .01, *** p < .001

Inoltre, emergono correlazioni negative statisticamente significative fra la capacità olfattiva e lo Stroop Test, sia considerando gli errori, che il tempo di risposta.

Nello specifico, all'aumentare del punteggio ottenuto al Sniffin' Test, i partecipanti risultano compiere un numero inferiore di errori, ed essere più veloci nell'eseguire tale prova.

Tabella 9: correlazioni negative emerse tra punteggi ottenuti al Sniffin' Test ed i punteggi corretti relativi al MoCA ed alle prove per valutare le funzioni esecutive.

		OLFATTO	STROOP(E)corr	STROOP(T)corr
OLFATTO	Rho di Spearman	—		
	valore p	—		
STROOP(E)corr	Rho di Spearman	-0.562***	—	
	valore p	<.001	—	
STROOP(T)corr	Rho di Spearman	-0.277*	0.419***	—
	valore p	0.032	<.001	—

Nota. * p < .05, ** p < .01, *** p < .001

Per indagare se vi fosse una correlazione fra la capacità olfattiva soggettiva e le prestazioni cognitive a carico delle funzioni esecutive nei pazienti con MP, sono state condotte delle analisi di correlazione fra tutti gli indici precedentemente analizzati e le tre scale presenti all'interno del questionario ASOF.

Per quanto riguarda la scala SOC, che valuta la qualità soggettiva del funzionamento olfattivo, è risultata correlare negativamente con l'età (Rho -0.445, p-value 0.004) e la durata di malattia dei pazienti (Rho -0.359, p-value 0.023), mentre emerge essere correlata in modo positivo con il punteggio ottenuto dai pazienti nel test Digit Span Backward (Rho 0.338, p-value 0.033) ed allo Sniffin' Test (Rho 0.394, p-value 0.012).

Per quanto riguarda la scala SRP, che indaga la capacità autovalutata di percepire specifici odori, essa correla negativamente con l'età dei pazienti (Rho -0.404, p-value 0.010) e positivamente con il punteggio ottenuto al Sniffin' Test (Rho 0.410, p-value 0.009).

Infine, la scala ORQ, che esamina la qualità di vita in funzione dell'olfatto, correla anch'essa in maniera negativa con l'età dei pazienti (Rho -0.399, p-value 0.011), e positivamente con il punteggio ottenuto al test Digit Span Backward (Rho 0.327, p-value 0.039).

Per indagare l'esistenza di una relazione tra la disfunzione della capacità olfattiva e la presenza di comportamenti impulsivi nei pazienti con MP, sono state infine esaminate le correlazioni fra il punteggio al Sniffin' Test ed il punteggio assegnato dai pazienti alla scala QUIP-RS.

Dall'analisi del valore Rho di Spearman emerge unicamente una correlazione statisticamente significativa fra il punteggio al QUIP-RS ed il valore assegnato dal neurologo alla terza parte della scala MDS-UPDRS (Rho 0.375; p-value 0.017).

Si segnala perciò l'assenza di una correlazione significativa fra la capacità olfattiva e la presenza di comportamenti impulsivi e compulsivi.

- **Analisi di moderazione**

Sono state effettuate analisi di moderazione allo scopo di indagare se la relazione fra il funzionamento olfattivo e le abilità esecutive fosse moderata dalla consapevolezza stessa delle difficoltà olfattive.

In particolare, è stato preso in considerazione il punteggio al test Digit Span Backward corretto per età e scolarità dei partecipanti, il quale è risultato correlato significativamente con due sotto scale del questionario ASOF.

Nello specifico, è stata effettuata un'analisi di moderazione che ha considerato come variabile dipendente il punteggio al Digit Span Backward, come predittore il punteggio al Sniffin' Test e come moderatore il punteggio al questionario ASOF. I risultati di tale analisi indicano che sia il punteggio assegnato dai pazienti con MP alla scala SOC (consapevolezza soggettiva del funzionamento generale del senso dell'olfatto) che quello assegnato alla scala ORQ (percezione soggettiva della qualità della vita riferita al senso dell'olfatto), moderano in maniera statisticamente significativa la relazione fra il funzionamento olfattivo (Sniffin' Test) e la capacità della memoria di lavoro, misurata tramite il Digit Span Backward (scala SOC p-value= 0.011; scala ORQ p-value= 0.028).

Nello specifico, la relazione fra il funzionamento olfattivo ed il punteggio ottenuto al Digit Span Backward è risultata statisticamente significativa (p-value= <.001) solo nel caso in cui i pazienti possiedano un'alta consapevolezza (High) delle loro capacità olfattive, ovvero un punteggio maggiore nella sottoscala SOC (vedi figura 3).

Tabella 10: effetti della capacità olfattiva (moderatore) sulla prestazione al Digit Span Backward, al variare del punteggio assegnato dai pazienti con MP alla sottoscala SOC.

	Estimate	SE	Z	p
Average	0.1245	0.0357	3.49	< .001
Low (-1SD)	0.0569	0.0367	1.55	0.120
High (+1SD)	0.1921	0.0524	3.67	< .001

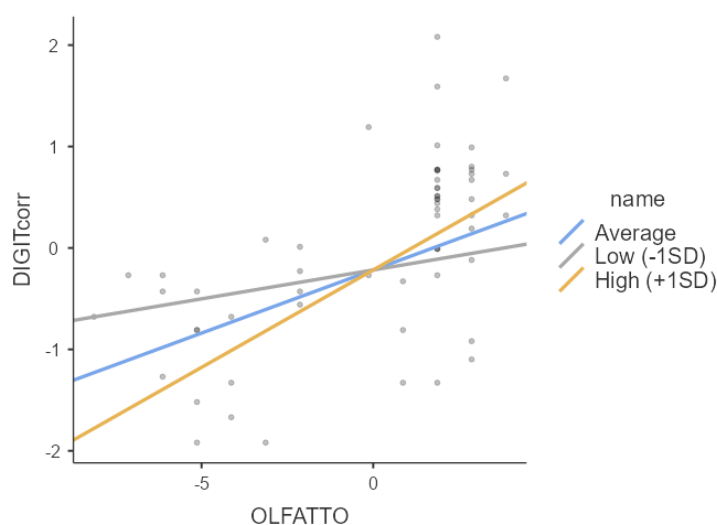


Figura 3: relazione fra capacità olfattiva ed il punteggio ottenuto dai pazienti con MP al Digit Span Backward, al variare del punteggio assegnato alla sottoscala SOC. La linea grigia rappresenta i pazienti con un punteggio basso alla scala SOC, la linea gialla rappresenta quelli con un punteggio maggiore.

Allo stesso modo, si evince dalla tabella sottostante che la relazione fra funzionamento olfattivo ed il punteggio ottenuto nel test Digit Span Backward risulta statisticamente significativa solo nel caso in cui i pazienti possiedano un'alta percezione (High) della qualità della vita riferita al senso dell'olfatto, ovvero un punteggio maggiore nella sottoscala ORQ (vedi figura 4).

Tabella 11: effetti del funzionamento olfattivo (moderatore) sulla prestazione al Digit Span Backward al variare del punteggio assegnato alla sottoscala ORQ.

	Estimate	SE	Z	p
Average	0.1232	0.0342	3.60	< .001
Low (-1SD)	0.0641	0.0375	1.71	0.087
High (+1SD)	0.1823	0.0496	3.67	< .001

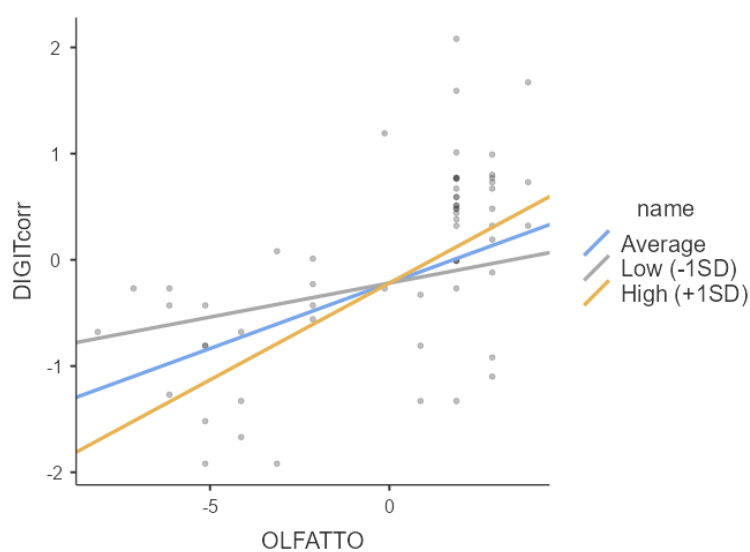


Figura 4: relazione fra capacità olfattiva ed il punteggio ottenuto dai pazienti con MP al Digit Span Backward, al variare del punteggio assegnato dagli stessi alla sottoscala ORQ. La linea grigia rappresenta i pazienti con un punteggio basso alla scala ORQ, la linea gialla rappresenta quelli con un punteggio maggiore.

- **Analisi post-hoc**

Dato che il livello di scolarità era emerso come variabile che differenziava i gruppi di ricerca, e che correlava significativamente con il punteggio allo Sniffin' Test, sono state effettuate delle analisi post-hoc finalizzate ad indagare il ruolo della scolarità, possibile indice di riserva cognitiva, negli effetti sopra riscontrati. Nello specifico, per esaminare in maniera più dettagliata il ruolo della scolarità, sono state eseguite delle analisi di moderazione al fine di studiare se la relazione fra il funzionamento olfattivo (variabile predittore) e le abilità esecutive (variabile dipendente) si modifichi al variare di una variabile moderatrice quale il livello di scolarità.

I risultati, tuttavia, hanno mostrato che la scolarità non risulta essere un moderatore significativo della relazione tra le funzioni esecutive e la capacità olfattiva.

3.5 Discussione

La valutazione della compromissione della capacità olfattiva ha assunto sempre più importanza nella diagnosi della MP, in quanto, in base alla stadiazione di Braak il bulbo olfattivo è una delle prime strutture ad essere intaccate dalla patologia. Per questo motivo, tale capacità può essere considerata come un predittore sia della futura diagnosi di malattia neurodegenerativa, sia come *marker* della successiva disfunzione cognitiva.

In numerosi studi si è posta attenzione al valore predittivo di tale compromissione (Ponsen et al., 2004; Ross et al., 2008), anche a causa del fatto che analisi post-mortem hanno individuato un indice di sviluppo maggiore di corpi di Lewy all'interno del sistema nervoso centrale nei pazienti anosmici (Camargo et al., 2018). Inoltre, è stato asserito da Baba e colleghi (2012) che prestazioni inferiori nel compito di identificazione degli odori è associato ad un ipometabolismo cerebrale in pazienti con MP senza demenza (Baba et al., 2012).

La MP, inoltre, è caratterizzata da una disfunzione a carico delle funzioni esecutive, in particolare della memoria di lavoro, della capacità di *set-shifting*, della abilità di pianificazione e del controllo inibitorio delle risposte comportamentali. I test olfattivi sono emersi essere correlati con alcune di queste funzioni (Morley et al., 2011).

Da queste evidenze cliniche e fisiopatologiche viene impostato questo lavoro di tesi, con lo scopo di indagare, tramite un test di identificazione degli odori (Sniffin' Test; Burghardt ®, Wedel, 1997), le differenze a carico della capacità olfattiva fra partecipanti senza malattie neurologiche ed un gruppo di pazienti con MP. In aggiunta, tramite una batteria approfondita di test atti a valutare le funzioni esecutive, viene indagato se queste fossero correlate con il punteggio ottenuto alla prova che esamina la capacità di identificazione olfattiva.

Il primo obiettivo del presente lavoro di tesi, infatti, è stato quello di indagare la presenza di una associazione fra alterazioni delle capacità olfattive e compromissioni delle funzioni esecutive, ipotizzando una differenza significativa fra pazienti con MP e due gruppi di controllo, ovvero pazienti con MP senza disfunzione olfattiva, ed individui sani.

Il secondo obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare la presenza di una relazione fra le capacità esecutive e la consapevolezza delle abilità relative al proprio senso dell'olfatto nei pazienti con MP. Alcune evidenze, infatti, descrivono tali pazienti come inconsapevoli delle proprie difficoltà olfattive (Haehner et al., 2011; Yoo et al., 2019). In associazione a questi dati, è stato trovato che gli individui non consapevoli della loro disfunzione olfattiva mostrano prestazioni inferiori nei test neuropsicologici che indagano la memoria di lavoro e la velocità di elaborazione/attenzione, rispetto ai soggetti con normale funzione olfattiva (Wehling et al., 2011).

Il terzo obiettivo è stato quello di indagare la presenza di una relazione fra la capacità olfattiva e la presenza di comportamenti impulsivi e compulsivi nella MP.

Numerose ricerche hanno dimostrato la presenza di comportamenti che possono essere dovuti ad un disturbo del controllo degli impulsi, correlando questi ultimi a disfunzioni esecutive caratteristiche della MP.

Solo poche ricerche, tuttavia, hanno indagato l'associazione fra disturbo del controllo degli impulsi e il funzionamento del senso dell'olfatto in questi pazienti (Gonçalves et al., 2016).

I risultati del presente lavoro di tesi dimostrano che i punteggi dei test neuropsicologici che valutano le funzioni esecutive risultano significativamente maggiori nel gruppo di soggetti sani rispetto ai pazienti con MP, nel caso in cui questi ultimi possiedono alterazioni della capacità olfattiva. L'unica eccezione si riscontra nel tempo impiegato per eseguire il test di Stroop, che può essere influenzato sia di sintomi motori della malattia, sia dal fatto che il tempo di reazione non è considerato un indicatore preciso come lo possono essere il numero di errori o di omissioni compiute dai partecipanti.

Tuttavia, nel caso in cui si confrontino i soggetti di controllo ed i pazienti MP con normosmia, emergono differenze significative unicamente nei test che valutano la abilità di rappresentazione mentale (test dell'Orologio) e la memoria di lavoro (Digit Span Backward).

In aggiunta, confrontando il gruppo di pazienti MP con anosmia/iposmia con il gruppo di pazienti MP con normosmia, i partecipanti con una capacità olfattiva migliore sono significativamente più abili nelle abilità di inibizione alle interferenze, nella capacità di flessibilità cognitiva, nella pianificazione e programmazione mentale, nella memoria di lavoro ed infine nella capacità di *set-shifting*, rispetto ai pazienti con una capacità olfattiva inferiore.

Viene quindi confermata l'ipotesi secondo cui la MP è caratterizzata dalla progressiva insorgenza di deficit a carico delle funzioni esecutive in tutti i suoi domini (Almeida et al., 2019).

In secondo luogo, viene dimostrata l'esistenza di una correlazione positiva significativa fra le capacità olfattive e le prestazioni a carico del funzionamento cognitivo (correlazione fra punteggio ottenuto al Sniffin' Test e MoCA), ed in particolare delle abilità esecutive (correlazione fra punteggio ottenuto al Sniffin' Test ed i test FAB, Stroop errori, Stroop tempo, Orologio, Fluenza Verbale Alternata e Digit Span Backward).

I dati di tale ricerca, perciò, supportano le evidenze di studi precedenti, dimostrando che punteggi più alti al Sniffin' Test sono correlati in maniera significativa a migliori prestazioni nei test che valutano il funzionamento delle abilità controllate dai lobi frontali, quali la capacità di inibizione alle interferenze, la flessibilità cognitiva, la capacità di *set-shifting* e la memoria di lavoro, anche in seguito a correzioni per età e scolarità dei partecipanti (Mao et al., 2017; Ramaswamy et al., 2022).

In aggiunta, tenendo in considerazione i dati in letteratura, alcune evidenze hanno dimostrato l'assenza di una associazione fra la compromissione del senso dell'olfatto e la durata della MP (Barresi et al., 2012). È stato verificato quindi, anche in questo studio, se il funzionamento olfattivo fosse correlato alla durata della malattia. Il punteggio al Sniffin' Test e la durata di malattia, infatti, non appaiono correlate significativamente fra loro; tuttavia, è emerso che la capacità olfattiva è correlata con la scala UPDRS che valuta la gravità dei sintomi motori. Questo risultato porta ad ipotizzare che la capacità olfattiva dei pazienti affetti da MP sia influenzata non dalla durata della malattia stessa, bensì dalla gravità dei sintomi motori che la caratterizzano. Quest'ultimo risultato contrasta con alcuni studi, i quali indicano l'assenza di correlazione fra funzionamento olfattivo e gravità sintomatologica della MP (Morley et al., 2011; Ross et al., 2008).

Dopo aver ottenuto i punteggi di tutti i partecipanti al test che indaga la capacità oggettiva del funzionamento olfattivo (Sniffin' Test), si è andati a valutare l'effettiva esistenza di anosognosia olfattiva, somministrando ai pazienti affetti da MP il questionario ASOF, che valuta la qualità autopercepita del senso dell'olfatto. I risultati ottenuti dimostrano che i pazienti con un punteggio maggiore allo Sniffin' Test, valutavano anche la propria capacità olfattiva in maniera migliore rispetto al gruppo di pazienti con alterazioni olfattive, con punteggi più alti in tutte e tre le sottoscale presenti nel questionario ASOF (SOC, SRP, ORQ).

In particolare, è stata trovata una differenza significativa nel punteggio assegnato alla sottoscala SRP, che valuta la capacità soggettiva di percepire specifici odori, con punteggi inferiori nel gruppo di pazienti MP con alterazioni dell'olfatto.

Questi dati portano a confermare l'ipotesi secondo cui i pazienti con MP anosmici/iposmici sono meno consapevoli dei propri deficit olfattivi (White et al., 2016).

In aggiunta, è stata esaminata la presenza di una correlazione fra la consapevolezza della disfunzione olfattiva e le abilità esecutive.

Dai risultati del presente studio emerge che sia scala SOC (che valuta la qualità soggettiva del funzionamento olfattivo), che la scala ORQ (che esamina la qualità di vita in funzione dell'olfatto) correlano positivamente con il punteggio ottenuto dai pazienti con MP nel test Digit Span Backward.

Effettuando analisi di moderazione, inoltre, è stato dimostrato che la relazione fra capacità olfattiva ed il punteggio ottenuto al Digit Span Backward è presente unicamente nel caso in cui i pazienti con MP possiedono un'alta consapevolezza delle loro capacità olfattive (ovvero un punteggio maggiore alla scala SOC), ed un'alta percezione della qualità della vita riferita al senso dell'olfatto (ovvero un punteggio maggiore alla scala ORQ).

In aggiunta, nel presente studio è stato somministrato ai pazienti con MP un questionario auto-valutativo che mira ad indagare l'esistenza di disturbi del controllo degli impulsi e di disturbi ad esso associati (QUIP-RS).

Dai dati ottenuti non emergono differenze significative fra il gruppo di pazienti MP con alterazioni dell'olfatto ed il gruppo di pazienti MP con olfatto normotipico.

Tramite le analisi di correlazione, inoltre, si dimostra l'assenza di una correlazione significativa fra la presenza di comportamenti impulsivi e la capacità olfattiva.

Tali risultati possono essere spiegati in primo luogo dal fatto che nel presente studio, unicamente pochi pazienti hanno assegnato un punteggio superiore a 0 al questionario che valuta la presenza gravità dei comportamenti impulsivi e compulsivi nella MP. In secondo luogo, sebbene vi sia una parziale sovrapposizione fra le aree cerebrali che sottintendono il controllo degli impulsi e le abilità olfattive, queste potrebbero non essere sufficienti a spiegare una correlazione significativa fra queste due funzioni.

Inoltre, il questionario QUIP-RS è definito come auto-valutativo; ai pazienti, perciò, veniva richiesto di definire con quale frequenza esperivano comportamenti quali *shopping*/ alimentazione incontrollata/ ipersessualità/ gioco d'azzardo patologico su una scala da 'mai' a 'molto spesso'.

Il gruppo di partecipanti a cui veniva somministrato tale questionario doveva in primo luogo, essere consapevole di tali alterazioni comportamentali, ed in secondo luogo essere in grado di riportarli spontaneamente all'esaminatore senza difficoltà o sentimenti di imbarazzo.

Infine, in tale studio è emersa una correlazione positiva fra il punteggio ottenuto al Sniffin' Test e la scolarità dei partecipanti, indicando un possibile legame fra il funzionamento olfattivo e la riserva cognitiva, definita come quell'insieme di strategie e capacità tramite cui il cervello può di far fronte ad eventuali danni o disfunzioni, utilizzando processi cognitivi preesistenti o attivando processi di compensazione (Stern, Y., 2009).

Il test per valutare il funzionamento olfattivo utilizzato all'interno di tale ricerca (Sniffin' Test; Burghardt ®, Wedel, 1997), esamina la capacità di identificazione dei diversi odori, un'abilità che richiede maggiori risorse cognitive, a differenza di capacità quali la discriminazione o la soglia olfattiva.

Questi risultati sono in linea con l'ipotesi secondo cui i pazienti con MP aventi una scolarità minore, quindi con un livello di riserva cognitiva più bassa, potrebbero avere difficoltà nel Sniffin' Test, a causa della loro scarsa capacità cognitiva (Camargo et al., 2018).

3.6 Limiti e direzioni future

I risultati di questo studio vanno interpretati considerando i suoi limiti.

Il primo limite consiste nella scarsa numerosità del campione che ha partecipato a tale ricerca.

Il secondo limite si può ritrovare nella formulazione dei quesiti presenti all'interno dei due questionari auto-valutativi somministrati ai pazienti con MP (ASOF e QUIP-RS). Infatti, le domande riguardanti la consapevolezza della disfunzione olfattiva sono globali e soggettive; domande più specifiche sulla sensibilità di identificazione degli odori potrebbero contribuire ad una miglior comprensione del costrutto di anosognosia olfattiva. Il punteggio per ciascuna sottoscala di tale questionario, inoltre, non viene corretto per età, sesso e scolarità poiché studi precedenti non hanno trovato risultati significative tra queste variabili e la valutazione soggettiva del proprio olfatto (Pusswald et al., 2012).

In aggiunta, poiché i partecipanti potrebbero non rivelare i loro comportamenti impulsivi, la procedura di valutazione tramite il questionario QUIP-RS potrebbe aver prodotto un sottorilevamento di ICBs nei pazienti MP cognitivamente preservati che sono stati intervistati.

Ricerche future potrebbero considerare di utilizzare questionari caratterizzati da interrogativi maggiormente oggettivi, oppure adottare strumenti per indagare in modo più approfondito la presenza di comportamenti impulsivi e compulsivi, ad esempio utilizzando dei diari da dare ai pazienti, in cui riportare la frequenza con cui compiono determinate azioni.

Sono inoltre fondamentali ulteriori studi longitudinali per indagare i cambiamenti della capacità olfattiva nella MP, in quanto non è ancora chiaro come questo deficit si sviluppi nel tempo.

Altri studi longitudinali potrebbero riguardare l'analisi della progressione temporale delle alterazioni delle funzioni esecutive, partendo da pazienti di prima diagnosi ed effettuando un *follow-up* ogni anno, indagando in modo approfondito anche la relazione di causa-effetto tra il deficit esecutivo e la capacità olfattiva, ed altri sintomi prodromici come il disturbo del comportamento del sonno REM, che

si è visto essere strettamente correlato al deterioramento cognitivo nei pazienti non dementi con MP (Chahine et al., 2016).

In aggiunta, potrebbe essere importante effettuare studi longitudinali per analizzare gli effetti del *training* olfattivo sulle funzioni esecutive. In questo trattamento i pazienti sono esposti due volte al giorno a quattro odori specifici. Al termine delle 12 settimane di allenamento, i risultati dimostrano sia una migliore sensibilità verso gli odori utilizzati nel *training* stesso, sia un aumento complessivo della funzione olfattiva nei pazienti con MP (Haehner et al., 2013). Ricerche successive potrebbero inoltre ampliare i risultati del presente studio attraverso l'utilizzo di dati di neuroimmagine, in modo da ottenere una visione più completa riguardo i substrati neurali comuni sottostanti alle funzioni olfattive, esecutive ed ai comportamenti impulsivi e compulsivi.

3.7 Conclusioni

Questo studio dimostra che nei pazienti con diagnosi di MP, la capacità olfattiva correla con le funzioni cognitive di alto livello, associate al funzionamento dei lobi prefrontali. Inoltre, dai risultati della presente ricerca emerge come questa relazione sia significativa in coloro che mostrano alti livelli di consapevolezza del loro funzionamento olfattivo.

In questo studio quindi, si suggerisce come cruciale la valutazione del funzionamento olfattivo e della relativa consapevolezza, a scopo predittivo e preventivo del declino cognitivo nei pazienti con MP.

Un approccio multidisciplinare fra neurologia, neuropsicologia e otorinolaringoiatria, potrebbe aprire le porte ad uno studio più approfondito di tali sintomi premonitori, in modo tale da consentire ai clinici di porre una diagnosi e pianificare trattamenti con maggior tempestività possibile.

Bibliografia

- Almeida, B. A., Hamdan, A. C. (2019). Impulsiveness and executive functions in Parkinson's disease. *Dementia e Neuropsychologia*, 13, (4), 410-414. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-040007.
- Appollonio, I., Leone, M., Isella, V., Piamarta, F., Consoli, T., Villa, M. L., Forapani, E., Russo, A., Nichelli, P. (2005). The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 26 (2), 108-116. doi: 10.1007/s10072-005-0443-4.
- Aracil-Bolaños, I., Strafella, A. P. (2016). Molecular imaging and neural networks in impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, S101-S105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.003>.
- Atkinson, R. L., Hilgard, E. R. (2017). Introduzione alla psicologia. *Piccin-Nuova Libreria*, (16 edizione).
- Baba, T., Kikuchi, A., Hirayama, K., Nishio, Y., Hosokai, Y., Kanno, S., Hasegawa, T., Sugeno, N., Konno, M., Suzuki, K., Takahashi, S., Fukuda, H., Aoki, M., Itoyama, Y., Mori, E., Takeda, A. (2012). Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain*, 135; 161–169. doi: 10.1093/brain/awr321.
- Barresi, M., Ciurleo, R., Giacoppo, S., Cuzzola, V. F., Celi, D., Bramanti, P., Marino, S. (2012). Evaluation of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, 323 (1-2), 16-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.08.028>.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Damasio, A. R. (1997). Deciding Advantageously Before Knowing the Advantageous Strategy. *Science*, 275 (5304), 1293-1295. doi: 10.1126/science.275.5304.1293.
- Bentivoglio, A. R., Baldonero, E., Ricciardi, L., De Nigris, F., Daniele, A. (2013). Neuropsychological features of patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Neurological Sciences*, 34, 1207-1213.
- Bloem, B. R., De Vries, N. M., Ebersbach, G. (2013). Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30, 11. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.26363>.

- Bohnen, N. I., Muller, M. L. T. M., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. A., Albin, R. L., Frey, K. A. (2010). Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, 133, 1747–1754. doi: 10.1093/brain/awq079.
- 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, 197–211. doi: [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9).
- Braak, H., Rüb, U., Gai, W. P., Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission*, 110, 517–536. doi: 10.1007/s00702-002-0808-2.
- Brody, A. L., Saxena, S., Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Maidment, K., Phelps, M. E., Baxter Jr, L. R. (1998). FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 84 (1), 1-6. doi: [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(98\)00041-9](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(98)00041-9).
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatric Research*, 28, 193-213.
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., Venneri, A. (2002). Una versione abbreviata del test di Stroop: dati normativi nella popolazione italiana. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12 (4), 111-115.
- Camargo, C. H. F., Jobbinsa, V. A., Serpaa, R. A., Berbetza, F. A., Sabatinia, J. S., Teive, H. A. G. (2018). Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 173, 120-123. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.08.018.
- Campabadal, A., Uribe, C., Segura, B., Baggio, H. C., Abos, A., Garcia-Diaz, A. I., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y., Bargallo, N., Junque, C. (2017). Brain correlates of progressive olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinson and Related Disorders*, 41, 44-50. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.005.
- Carbon, M., Ma, Y., Barnes, A., Dhawan, V., Chaly, T., Ghilardi, M. F., Eidelberg, D. (2004). Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and

- brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage*, 21, (4), 1497-507. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.014.
- Carlén, M. (2017). What constitutes the prefrontal cortex? *Science*, 358(6362), 478-482. doi: 10.1126/science.aan8868.
- Ceravolo, R., Pagni, C., Tognoni, G., Bonuccelli, U. (2012). The epidemiology and clinical manifestations of dysexecutive syndrome in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 3. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00159>.
- Chahine, L. M., Xie, S. X., Simuni, T., Tran, B., Postuma, R., Amara, A., Oertel, W. H., Iranzo, A., Scordia, C., Fullard, M., Linder, C., Purri, R., Darin, A., Rennert, L., Videnovic, A., Del Riva, P., Weintraub, D. (2016). Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & related disorders*, 27, 102-106.
- Connolly, B. S., Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*, 311 (16), 1670-1683.
- Costa, A., Bagoj, E., Monaco, M., Zabberoni, S., De Rosa, S., Papantonio, A. M., Mundi, C., Caltagirone, C., Carlesimo, G. A. (2014). Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. *Neurological Sciences*, 35, 365-372. doi: 10.1007/s10072-013-1520-8.
- Culbertson, W. C., Moberg, P. J., Duda, J. E., Stern, M. B., Weintraub, D. (2004). Assessing the executive function deficits of patients with Parkinson's disease: utility of the Tower of London-Drexel. *Assessment*, 11, (1), 27-39. doi: 10.1177/1073191103258590.
- Damholdt, M. F., Borghammer, P., Larsen, L., Østergaard, K. (2011). Odor Identification Deficits Identify Parkinson's Disease Patients with Poor Cognitive Performance. *Movement Disorder*, 26 (11), 2045-50. doi: 10.1002/mds.23782.
- Dan, X., Wechter, N., Gray, S., Mohanty, J. G., Croteau, D. L., Bohr, V. A. (2021). Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*, 70, 101416.
- Dell'Osso, B., Altamura, A. C., Allen, A., Marazziti, D., Hollander, E. (2006). Epidemiologic and clinical updates on impulse control disorders: a critical review.

- European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256, 464-475. doi: <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0668-0>.
- Denes, G., Pizzamiglio, L., Guariglia, C. (2019). Manuale di neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi. *Zanichelli*, (3 edizione).
- Dirnberger, G., Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal of Neuropsychology*, 7, 193–224. doi: 10.1111/jnp.12028.
- Dubois, B., Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 244, 2-8. doi: 10.1007/pl00007725.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B. (2000). The FAB. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55 (11), 1621-1626. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621.
- Fallon, S. J., van Rhee, C., Kienast, A., Manohar, S. G., Husain, M. (2023). Mechanisms underlying corruption of working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*, 15. doi: 10.1111/jnp.12306.
- Fang, C., Lv, L., Mao, S., Dong, H., Liu, B. (2020). Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Parkinson's Disease*. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2076942>.
- Fullard, M. E., Tran, B., Xie, S. X., Toledo, J. B., Scordia, C., Linder, C., Purri, R., Weintraub, D., Duda, J. E. Chahine, L. M., Morley, J. F. (2016). Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 25, 45-51. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.02.013.
- Gjerde, K. V., Müller, B., Skeie, G. O., Assmus, J., Alves, G., Tysnes, O. (2018). Hyposmia in a simple smell test is associated with accelerated cognitive decline in early Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 138 (6), 508-514. doi: 10.1111/ane.13003.
- Gonçalves, A., Mendes, A., Vila-Chã, N., Moreira, I., Fernandes, J., Damásio, J., Cavaco, S. (2016). Compulsive eating and olfaction in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, e61.
- Gottfried, J. A., Zald, D. H. (2005). On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: Meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain Research Reviews*, 50, 287-304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.08.004>.
- Grant, D. A., Berg, E. A. (1993). Wisconsin card sorting test. *Journal of Experimental Psychology*.

- Haehner, A., Hummel, T., Reichmann, H. (2011). Olfactory Loss in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*. doi: 10.4061/2011/450939.
- Haehner, A., Hummel, T., Hummel, C., Sommer, U., Junghanns, S., Reichmann, H. (2007). Olfactory Loss May Be a First Sign of Idiopathic Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 22 (6), 839-842. doi: 10.1002/mds.21413.
- Haehner, A., Tosch, C., Wolz, M., Klingelhofer, L., Fauser, M., Storch, A., Reichmann, H., Hummel, T. (2013). Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PloS one*, 8 (4), e61680. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061680>.
- Herman, A. M., Critchley, H., Duka, T. (2018). Decreased olfactory discrimination is associated with impulsivity in healthy volunteers. *Scientific Reports*, 8, 15584. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34056-9>.
- Hüttenbrink, K. B. (1995). Disorders of the sense of smell and taste. *Ther Umsch*, 52,11, 732-7.
- Hüttenbrink, K. B., Hummel, T., Berg, D., Gasser, T., Hähner, A. (2013). Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110, (1-2), 1. doi: 10.3238/arztebl.2013.0001.
- Imperiale, F., Agosta, F., Canu, E., Markovic, V., Inuggi, A., Jecmenica-Lukic, M., Tomic, A., Copetti, M., Basaia, S, Kostic, V. S., Filippi, M. (2018). Brain structural and functional signatures of impulsive–compulsive behaviours in Parkinson's disease. *Molecular psychiatry*, 23 (2), 459-466.
- Jacquín-Piques, A. (2023). Olfatto e gusto. *EMC - Neurologia*, 23 (2), 1-11. doi: [https://doi.org/10.1016/S1634-7072\(23\)47682-9](https://doi.org/10.1016/S1634-7072(23)47682-9).
- Jimenez-Urbieta, H., Gago, B., de la Riva, P., Delgado-Alvarado, M., Marin, C., Rodriguez-Oroz, M. C. (2015). Dyskinesias and impulse control disorders in Parkinson's disease: From pathogenesis to potential therapeutic approaches. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 56, 294-314.
- Kaasinen, V., Aalto, S., NAgren, K., Hietala, J., Sonninen, P., Rinne, J. O. (2003). Extrastriatal dopamine D (2) receptors in Parkinson's disease: a longitudinal study. *Journal of Neural Transmission*, 110, (6), 591-601. doi: 10.1007/s00702-003-0816-x.
- Kring, A. M., Johnson, S. L., Davison, G. C., Neale, J. M. (2017). *Psicologia clinica. Zanichelli*, (5 edizione).

- Krismer, F., Pinter, B., Mueller, C., Mahlknecht, P., Nocker, M., Reiter, E., Djamshidian-Tehrani, A., Boesch, S. M., Wenning, G. K., Scherfler, C., Poewe, W., Seppi, K. (2017). Sniffing the diagnosis: Olfactory testing in neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders*, 35, 36-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.11.010>.
- Künig, G., Leenders, K. L., Martin-Sölch, C., Missimer, J., Magyar, S., Schultz, W. (2000). Reduced reward processing in the brains of Parkinsonian patients. *Neuroreport*, 11 (17), 3681-3687.
- Kuzmanova, R., Stefanova, I., Stambolieva, K. (2017). Impulsivity in Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Biomedical and Clinical Research*, 10 (1), 3-8. doi: <https://doi.org/10.1515/jbcr-2017-0001>.
- Lange, F., Seer, C., Loens, S., Wegner, F., Schrader, C., Dressler, D., Dengler, R., Kopp, B. (2016). Neural mechanisms underlying cognitive inflexibility in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 93, 142-150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.09.021>.
- Ladavas, E., Berti, A. (2014). *Neuropsicologia. Il Mulino*, (3 edizione).
- Leh, S. E., Petrides, M., Strafella, A. P. (2010). The Neural Circuitry of Executive Functions in Healthy Subjects and Parkinson's Disease. *Neuropsychopharmacology*, 35, 70-85. doi: 10.1038/npp.2009.88.
- Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., Owen, A. M. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *Journal of Neuroscience*, 16, 23, (15), 6351-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-15-06351.2003.
- Lim, S. Y., Evans, A. H., Miyasaki, J.M. (2008). Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1142, 85-107. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1444.006>.
- Loonen, A. J., Ivanova, S. A. (2013). New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS spectrums*, 18 (1), 15-20. doi: <https://doi.org/10.1017/S1092852912000752>.
- Lubman, D. I., Yücel, M., Pantelis, C. (2004). Addiction, a condition of compulsive behaviour? Neuroimaging and neuropsychological evidence of inhibitory

- dysregulation. *Addiction*, 99 (12), 1491-1502. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00808.x>.
- Luk, K. C., Lee, V. M. (2014). Modeling Lewy pathology propagation in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorder*, 20, 1(01), 85-7. doi: 10.1016/S1353-8020(13)70022-1.
- Mao, C., Wang, F., Chen, J., Yang, Y., Chen, J., Huang, J., Liu, C. (2017). Odor selectivity of hyposmia and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 12, 1637-1644. doi: 10.2147/CIA.S1475.
- Maréchal, E., Denoiseux, B., Thys, E., Crosiers, D., Pickut, B., Cras, P. (2015). Impulse control disorders in Parkinson's disease: an overview from neurobiology to treatment. *Journal of Neurology*, 262, 7-20. doi: 10.1007/s00415-014-7361-4.
- Menza, M. (2000). The personality associated with Parkinson's disease. *Current Psychiatry Reports*, 2, 421-426. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-000-0027-1>.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41 (1), 49-100. doi: <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>.
- Monaco, M., Costa, A., Caltagirone, C., Carlesimo, G. A. (2013). Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurological Sciences*, 34, 749-754. doi: 10.1007/s10072-012-1130-x.
- Mondini, S., Mapelli, D., Vestri, A., Arcara, G., Bisiacchi, P. S. (2011). Esame Neuropsicologico Breve 2. *Raffaello Cortina Editore*.
- Morley, J. F., Weintraub, D., Mamikonyan, E., Moberg, P. J., Siderowf, A. D., Duda, J. E. (2011). Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 26 (11), 2051-2057. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.23792>.
- Müller, A., Müngersdorf, M., Reichmann, H., Strehle, G., Hummel, T. (2002) Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *Journal of Clinic Neuroscience*, 9 (5), 521-4. doi: 10.1054/jocn.2001.1071.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, 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 Geriatric Society*, 53 (4). doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Have, T. T., Colcher, A., Horn, S. S., Moberg, P. J., Wilkinson, J. R., Hurtig, H. I., tern, M. B., Weintraub, D. (2009). Montreal Cognitive Assessment Performance in Patients with Parkinson's Disease with "Normal" Global Cognition According to Mini-Mental State Examination Score. *Journal of the American Geriatric Society*, 57(2), 304-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x>.
- Novotny, D., Stögmann, E., Lehrner, J. (2022). Long-term Olfactory Functions in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Chemosensory Perception*. doi: <https://doi.org/10.1007/s12078-022-09298-7>.
- Owen, A., M. (2004). Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease: The Role of Frontostriatal Circuitry. *The Neuroscientist*, 10 (6), 525-537. doi: 10.1177/1073858404266776.
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 14 (2), 223-236.
- Petersen, M. V., Lund, T. E., Sunde, N., Frandsen, J., Rosendal, F., Juul, N., & Østergaard, K. (2017). Probabilistic versus deterministic tractography for delineation of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway in patients with Parkinson disease selected for deep brain stimulation. *Journal of neurosurgery*, 126 (5), 1657-1668. doi: <https://doi.org/10.3171/2016.4.JNS1624>.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A., Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3 (17013). doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.
- Poletti, M., Bonuccelli, U. (2010). Funzioni Cognitive nella Malattia di Parkinson. *Giornale Italiano di Psicologia*, 37, 523-550.
- Poletti, M., Bonuccelli, U. (2011). Psychopathological disorders in Parkinson's disease. *Journal of Psychopathology*, 17, 13-21.
- Poletti, M., Logi, C., Lucetti, C., Del Dotto, P., Baldacci, F., Vergallo, A., Ulivi, M., Del Sarto, S., Rossi, G., Ceravolo, R., Bonuccelli, U. (2013). A single-center, cross-sectional prevalence study of impulse control disorders in Parkinson disease:

- association with dopaminergic drugs. *Journal of clinical psychopharmacology*, 33 (5), 691-694.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Twisk, J. W. R., Wolters, E. Ch., Berendse, H. W. (2009). Hyposmia and Executive Dysfunction as Predictors of Future Parkinson's Disease: A Prospective Study. *Movement Disorders*, 24 (7), 1060–1065. doi: 10.1002/mds.22534.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., Van Eck-Smit, B. L. F., Wolters, E. Ch., Berendse, H. W. (2004). Idiopathic Hyposmia As a Preclinical Sign of Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, 56(2), 173-81. doi: 10.1002/ana.20160.
- Ponsi, G., Panasiti, M. S. (2020). Impulsive-compulsive disorders in Parkinson's Disease: influence on individualized and social decision-making processes. *Rivista di Psichiatria*, 55 (4), 213-221. doi: 10.1708/3417.33997.
- Postuma, R. B. Bertrand, J., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Romenets, S. R., Panisset, M., Gagnon, J. (2012). Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Movement Disorders*, 27 (6), 720-6. doi: 10.1002/mds.24939.
- Postuma, R. B., Gagnon, J., Bertrand, J., Marchand, D. G., Montplaisir, J. Y. (2015). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder. Preparing for neuroprotective trials. *Neurology*, 84 (11), 1104-1113. doi: 10.1212/WNL.0000000000001364.
- Purves, D., Augustine G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., LaMantia, A. S., McNamara, J.O, White, L.E. (2009). I sensi chimici. *Neuroscienze*, 328-346.
- Pusswald, G., Auff, E., Lehrner, J. (2012). Development of a Brief Self-Report Inventory to Measure Olfactory Dysfunction and Quality of Life in Patients with Problems with the Sense of Smell. *Chemosensory Perception*, 5, 292–299. doi: 10.1007/s12078-012-9127-7.
- Raffa, R. B., Danah, J., Tallarida, C. S., Zimmerman, C., Gill, G., Baron, S. J., Rawls, S. M. (2013). Potential of a planarian model to study certain aspects of anti-Parkinsonism drugs. *Advances in Parkinson's Disease*, 2, 70-74. doi: <http://dx.doi.org/10.4236/apd.2013.23014>.

- Ramaswamy, V. M. C., Schofield, P. W. (2022). Olfaction and Executive Cognitive Performance: A Systematic Review. *Frontiers in Psychology*, 13, 871391. doi: 10.3389/fpsyg.2022.871391.
- Retain, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55 (1), 11-29. doi: [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00277-X](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00277-X).
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K., Launer, L., White, L. R. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 63 (2). doi: 10.1002/ana.21291.
- Salehinejad, M. A., Ghanavati, E., Rashid, M. H. A., Nitsche, M. A. (2021). Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain and Neuroscience Advances*, 5. doi: 10.1177/23982128211007769.
- Santangelo, G., Barone, P., Trojano, L., Vitale, C. (2013). Pathological gambling in Parkinson's disease. A comprehensive review. *Parkinsonism & related disorders*, 19(7), 645-653.
- Santangelo, G., Raimo, S., Barone, P. (2017). The relationship between impulse control disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 129-147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.018>.
- Santangelo, G., Raimo, S., Cropano, M., Vitale, C., Barone, P., Trojano, L. (2019). Neural bases of impulse control disorders in Parkinson's disease: a systematic review and an ALE meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 107, 672-685.
- Santangelo, G., Siciliano, M., Pedone, R., Vitale, C., Falco, F., Bisogno, R., Siano, P., Barone, P., Grossi, D., Santangelo, F., Trojano, L. (2014). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 36, 585-591. doi: 10.1007/s10072-014-1995-y.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., Quinn, N. P. (2001). What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychological Medicine*, 31, 65-73. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291799003141>.
- Shallice, I. (1982). Tower of london test. Tehran: Sina Research Institute of Behavioral Cognitive Science (ravantajhiz), 1387.

- Smeets, M. A. M., Dijksterhuis, G. B. (2014). Smelly primes - when olfactory primes do or do not work. *Frontiers in Psychology*, 5.
doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00096>.
- Srovnalova, H., Marecek, R., Kubikova, R., Rektorova, I. (2012). The role of the right dorsolateral prefrontal cortex in the Tower of London task performance: repetitive transcranial magnetic stimulation study in patients with Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 223, 251-257. doi: <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3255-9>.
- Stefanis, L. (2012). α -Synuclein in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2 (2). doi: 10.1101/cshperspect.a009399.
- Stern, M. B., Siderowf, A. (2010). Parkinson's at risk syndrome: can Parkinson's disease be predicted? *Movement disorders*, 25 (S1), S89-S93. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.22719>.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47 (10), 2015-2028.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18 (6), 643-662. doi: <https://doi.org/10.1037/h0054651>.
- Tanik, N., Serin, H. I., Celikbilek, A., Inan, L. E., Gundogdu, F. (2016). Associations of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus with basal ganglia and hippocampus in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 4 (620), 111-114. doi: 10.1016/j.neulet.2016.03.050.
- Trujillo, J. P., Gerrits, N. J., Vriend, C., Berendse, H. W., van den Heuvel, O. A., van der Werf, Y. D. (2015). Impaired planning in Parkinson's disease is reflected by reduced brain activation and connectivity. *Human Brain Mapping*, 36, (9), 3703-15. doi: 10.1002/hbm.22873.
- Urbini, S., AIOLP, O. (2014). Eziopatologia dei disturbi dell'olfatto. *Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna*, 11.
- Vaillancourt, D. E., Schonfeld, D., Kwak, Y., Bohnen, N. I., Seidler, R. (2013). Dopamine overdose hypothesis: evidence and clinical implications. *Movement Disorders*, 28 (14), 1920-1929. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.25687>.
- Vitale, C., Santangelo, G., Trojano, L., Verde, F., Rocco, M., Grossi, D. Barone, P. (2011). Comparative neuropsychological profile of pathological gambling, hypersexuality,

- and compulsive eating in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26, 830-836. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.23567>.
- Vriend, C. (2018). The neurobiology of impulse control disorders in Parkinson's disease: from neurotransmitters to neural networks. *Cell and tissue research*, 373, 327-336.
- Vriend, C., Pattij, T., van der Werf, Y. D., Voorn, P., Booij, J., Rutten, S., Berendse, H. W., van den Heuvel, O. A. (2014). Depression and impulse control disorders in Parkinson's disease: two sides of the same coin? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38, 60-71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.001.
- Wehling, E., Nordin, S., Espeseth, T., Reinvang, I., Lundervold, A. J. (2011). Unawareness of Olfactory Dysfunction and its Association with Cognitive Functioning in Middle Aged and Old Adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(3), 260-9. doi: 10.1093/arclin/acr019.
- Weintraub, D., David, A. S., Evans, A. H., Grant, J. E., Stacy, M. (2015). Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30, 121-127. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.26016>.
- Weintraub, D., Mamikonyan, E., Papay, K., Shea, J. A., Xie, S. X., Siderowf, A. (2012). Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease—Rating Scale. *Movement Disorders*, 27 (2). DOI: 10.1002/mds.24023.
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G. R., Lang, A. E. (2010). Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: A Cross-Sectional Study of 3090 Patients. *Arch Neurol*, 67 (5), 589-595. doi:10.1001/archneurol.2010.65.
- White, T. L., Sadikot, A. F., Djordjevic, J. (2016). Metacognitive knowledge of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 104, 1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.01.004>.
- Witt, K., Kalbe, E., Erasmi, R., Ebersbach G. (2017). Non-drug therapy methods for Parkinson's disease. *Neurologist*, 88, 383-390. doi: <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0298-y>.
- Woitalla, D., Buhmann, C., Hilker-Rogendorf, R., Höglinger, G., Koschel, J., T. Müller, T., Weise D. (2023). Role of dopamine agonists in Parkinson's disease therapy. *Journal of Neural Transmission*, 130, 863-873. doi: <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02647-0>.

- Wolters, E. C., Werf, Y. D., Heuvel, O. A. (2008). Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *Journal of Neurology*, 255, 48-56. doi: 10.1007/s00415-008-5010-5.
- Yoo, H. S., Chung, S. J., Lee, Y. H., Ye, B. S., Sohn, Y. H., Lee, P. H. (2019). Olfactory anosognosia is a predictor of cognitive decline and dementia conversion in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 266, 1601–1610. doi: 10.1007/s00415-019-09297-x.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16, (4), 193-210. doi: 10.1097/00146965-200312000-00001.

Sitografia

<https://www.msmanuals.com>

<https://www.parkinson-lombardia.it/images/main/scaffale/48.LIBRO-la-malattia-di-Parkinson.pdf>

<https://www.parkinson-italia.it>

www.neuroscienze.net

<https://www.gvmnet.it/patologie/sindrome-apnee-ostruttive-notturne-osas>

<http://www.parkinsonpiemonte.it/it/educational/vivere-con-il-parkinson/item/109-i-disturbi-del-sonno-nella-malattia-di-parkinson>

<https://www.biopills.net/senso-olfatto>

<https://antranik.org/chemical-sense-smell-olfaction>

Appendice

ASSESSMENT OF SELF-REPORTED OLFACTORY FUNCTIONING AND OLFACTION RELATED QUALITY OF LIFE (ASOF) (Pusswald et al., 2012)

<p>Assessment of self-reported olfactory functioning and olfaction related quality of life (ASOF)</p> <p>Time Intervall 4 weeks</p>

<p>Name/ID:</p> <p>Age:</p> <p>Date:</p> <p>Education:</p>
--

Here are a few questions regarding your sense of smell. Please answer each question by selecting the appropriate digit (1,2,3...). If you are not sure how to answer the question, give your best possible answer and make a remark on the left side of the page. Please do not hesitate to ask for support if you need help reading or filling in the questionnaire. If you did not come across a specific odor during the past four weeks, please indicate whether you would have had problems having had contact with that odor.

<p>How would you rate your sense of smell over the past four weeks?</p> <p>SOC: Circle one number on a scale from 10 (best possible) to 0 (worst possible - unable to smell):</p> <p style="text-align: center;">Best possible 10—9—8—7—6—5—4—3—2—1—0 unable to smell</p>
<p>During the past four weeks, how often have you had problems</p> <p>SRP-1... smelling the odor of spoiled food?</p> <p>Very often (1) Often (2) Sometimes (3) Rarely (4) Never (5)</p> <p>SRP-2... perceiving your body odor?</p> <p>Very often (1) Often (2) Sometimes (3) Rarely (4) Never (5)</p> <p>SRP-3... perceiving unpleasant ambient odors (e.g. smoke, gas)?</p> <p>Very often (1) Often (2) Sometimes (3) Rarely (4) Never (5)</p> <p>SRP-4... perceiving the body odor of women?</p> <p>Very often (1) Often (2) Sometimes (3) Rarely (4) Never (5)</p> <p>SRP-5... perceiving the body odor of men?</p> <p>Very often (1) Often (2) Sometimes (3) Rarely (4) Never (5)</p>

Have you been impaired over the past four weeks in the following areas, due to the functioning of your sense of smell? If so, to what extent?

ORQ-1... cooking

Very much impaired (1) fairly impaired (2) Moderately impaired (3) Slightly impaired (2) not at all impaired (5)

ORQ-2... sexual life

Very much impaired (1) fairly impaired (2) Moderately impaired (3) Slightly impaired (2) not at all impaired (5)

ORQ-3... eating food

Very much impaired (1) fairly impaired (2) Moderately impaired (3) Slightly impaired (2) not at all impaired (5)

ORQ-4... drinking beverages

Very much impaired (1) fairly impaired (2) Moderately impaired (3) Slightly impaired (2) not at all impaired (5)

ORQ-5... using perfumes, deodorants, etc.

Very much impaired (1) fairly impaired (2) Moderately impaired (3) Slightly impaired (2) not at all impaired (5)

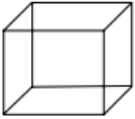
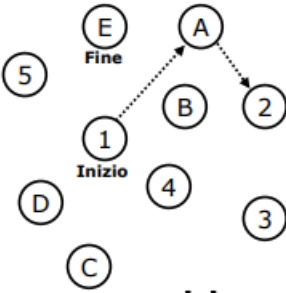
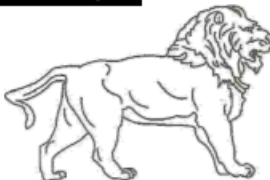
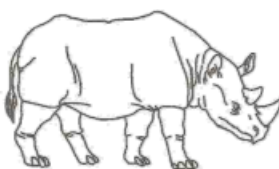
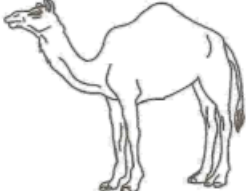
ORQ-6... perceiving the scent of flowers

Very much impaired (1) fairly impaired (2) Moderately impaired (3) Slightly impaired (2) not at all impaired (5)

Self-reported general olfactory capability	SOC=	
Self-reported capability of perceiving specific odors	$(SRP-1 + SRP-2 + SRP-3 + SRP-4 + SRP-5) / 5 =$	
Self-reported olfaction-related quality of life	$(ORQ-1 + ORQ-2 + ORQ-3 + ORQ-4 + ORQ-5 + ORQ-6) / 6 =$	

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT TEST (MoCA) (Nasreddine et al., 2005)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: _____
 Scolarità: _____ Data nascita: _____
 Sesso: _____ Data: _____

VISUOSPAZIALE/ESECUTIVA		 Copia il cubo	Disegna un OROLOGIO (alle undici e dieci) (3 punti)	PUNTI																	
 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quadrante Numeri Lancette	___/5																	
DARE IL NOME		 <input type="checkbox"/>	 <input type="checkbox"/>	 <input type="checkbox"/>	___/3																
MEMORIA	Leggi la lista di parole, il soggetto deve ripeterle. Tentare il richiamo dopo 5 minuti.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">FACCIA</td> <td style="text-align: center;">VELLUTO</td> <td style="text-align: center;">CHIESA</td> <td style="text-align: center;">MARGHERITA</td> <td style="text-align: center;">ROSSO</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1° tentativo</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2° tentativo</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		FACCIA	VELLUTO	CHIESA	MARGHERITA	ROSSO	1° tentativo						2° tentativo						Nessun punto
	FACCIA	VELLUTO	CHIESA	MARGHERITA	ROSSO																
1° tentativo																					
2° tentativo																					
ATTENZIONE	Leggi lista di numeri (1 numero al secondo). Il soggetto deve ripeterli nello stesso ordine. <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 Il soggetto deve ripeterli in ordine inverso. <input type="checkbox"/> 7 4 2	___/2																			
	Leggi la lista di lettere. Il soggetto deve battere le mani a ogni lettera A. Nessun punto con 2 o più errori. <input type="checkbox"/> F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J M O F A A B	___/1																			
	Serie di sottrazioni partendo da 100 <input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65 4 o 5 sottrazioni corrette: 3 punti , 2 o 3 corrette: 2 punti , 1 corretta: 1 punto , 0 corrette: 0 punti .	___/3																			
LINGUAGGIO	Ripeti: So solo che Giovanni è l'unico da aiutare oggi. <input type="checkbox"/>	___/2																			
	Il gatto si nascondeva sempre sotto la poltrona quando i cani erano nella stanza. <input type="checkbox"/>	___/1																			
	Fluidità / Cita il massimo numero di parole che cominciano con la lettera F in un minuto. <input type="checkbox"/> _____ (se ≥ 11 parole)	___/1																			
ASTRAZIONE	Similarità tra, esempio: banana - arancia = frutta <input type="checkbox"/> trono - bici <input type="checkbox"/> orologio - righello	___/2																			
RICORDO RITARDATO	Deve ricordare le parole SENZA SUGGERIMENTO	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">FACCIA</td> <td style="text-align: center;">VELLUTO</td> <td style="text-align: center;">CHIESA</td> <td style="text-align: center;">MARGHERITA</td> <td style="text-align: center;">ROSSO</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	FACCIA	VELLUTO	CHIESA	MARGHERITA	ROSSO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Punti solo per parole ricordate senza suggerimento.	___/5							
FACCIA	VELLUTO	CHIESA	MARGHERITA	ROSSO																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
	Opzionale Suggerimento categoria _____ Suggerimento di più scelte _____																				
ORIENTAMENTO	<input type="checkbox"/> Data <input type="checkbox"/> Mese <input type="checkbox"/> Anno <input type="checkbox"/> Giorno <input type="checkbox"/> Luogo <input type="checkbox"/> Città	___/6																			
© Z. Nasreddine MD Version 7.0 www.mocatest.org Normale: $\geq 26/30$		Totale _____ /30 Aggiungere un punto se la scolarità è ≤ 12 anni																			
Somministrato da: _____																					

Frontal Assessment Battery (FAB)

B Dubois-B Pillon-A Slachevsky-I Litvan

Hôpital del la Salpêtrière, 75013 Paris, France

Sei test da usare al letto del paziente (non richiedono più di 10 minuti)

1. Somiglianza (concettualizzazione)

- *"In che cosa sono simili :*
- *una banana e un'arancia*

(In caso di fallimento totale: "non sono simili" o di fallimento parziale: "entrambe hanno la buccia", aiutare il paziente: "*la banana e l'arancia sono entrambe*"; ma assegnare 0 a questa risposta; non aiutare il paziente per i due successivi item)

- *un tavolo e una sedia?*
- *Un tulipano, una rosa e una margherita?"*

- punteggio : solo le risposte categoriali (frutta, mobili, fiori) sono considerate corrette.

3 risposte corrette	3
2 risposte corrette	2
1 risposta corretta	1
nessuna risposta corretta	0

2. Fluenza fonemica (flessibilità mentale)

- *"Dica il maggior numero possibile di parole che cominciano con la lettera "S", qualsiasi parola eccetto cognomi o nomi propri".*

Se il paziente non dà nessuna risposta nei primi 5 secondi, dire: "*Per esempio, serpente*". Se il paziente si ferma per oltre 10 secondi, stimolarlo dicendo: "*Qualsiasi parola che cominci con la lettera "S"*". La prova dura 60 secondi.

- Punteggio: ripetizioni o variazioni (scarpa, scarpone), cognomi o nomi propri non sono contate come risposte corrette.

Più di 9 parole	3
Da 6 a 9 parole	2
Da 3 a 5 parole	1
Meno di 3 parole	0

3. Serie Motorie (programmazione)

- *"Guardi con attenzione quello che faccio".*

L'esaminatore seduto di fronte al paziente effettua tre volte, da solo, con la mano sinistra la serie di Luria "pugno-taglio-piatto".

- *"Ora faccia lo stesso, con la mano destra prima con me poi da solo".*

L'esaminatore effettua tre volte la stessa serie con il paziente, poi gli dice: "*continui da solo*"

- Punteggio:

- il paziente effettua da solo, correttamente, 6 serie consecutive	3
- il paziente effettua da solo, correttamente, almeno 3 serie consecutive	2
- il paziente sbaglia da solo, ma effettua correttamente almeno 3 serie consecutive con l'esaminatore	1
- il paziente non riesce ad effettuare 3 serie consecutive neppure con l'esaminatore.	0

4. **Istruzioni contrastanti** (sensibilità all'interferenza)

- *"Batta due volte quando io batto una volta"*.

Per essere sicuri che il paziente abbia capito le istruzioni, si effettua una serie di tre prove : 1-1-1.

- *"Batta una volta quando io batto due volte"*.

Per essere sicuri che il paziente abbia capito le istruzioni, si effettua una serie di tre prove : 2-2-2.

L'esaminatore effettua la serie seguente : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

- punteggio :
 - nessun errore 3
 - 1 o 2 errori 2
 - più di 2 errori 1
 - il paziente batte come l'esaminatore per almeno 4 prove consecutive 0

5. **Go – No - Go** (controllo inibitorio)

- *"Batta una volta quando io batto una volta"*.

Per essere sicuri che il paziente abbia capito le istruzioni, si effettua una serie di tre prove : 1-1-1.

- *"Non batte quando io batto due volte"*.

Per essere sicuri che il paziente abbia capito le istruzioni, si effettua una serie di tre prove : 2-2-2-2.

L'esaminatore effettua la serie seguente : 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

- punteggio :
 - nessun errore 3
 - 1 o 2 errori 2
 - più di 2 errori 1
 - il paziente batte come l'esaminatore per almeno 4 prove consecutive 0

6. **Comportamento di prensione** (autonomia ambientale)

- L'esaminatore è seduto di fronte al paziente. Mettere le mani del paziente con le palme in alto, appoggiate sulle ginocchia. Senza dire nulla e senza guardare il paziente, l'esaminatore porta le sue mani vicino a quelle del paziente e ne tocca le palme, contemporaneamente da ambo i lati, osservando se il paziente spontaneamente le afferra. Se il paziente le afferra, l'esaminatore prova di nuovo dopo avergli detto: *"Non prenda le mie mani"*

- punteggio :
 - il paziente non afferra le mani dell'esaminatore 3
 - il paziente e vita o chiede cosa deve fare 2
 - il paziente afferra le mani senza esitazione 1
 - il paziente afferra le mani dell'esaminatore anche dopo che gli ha chiesto di non farlo 0

TOTALE

...../18

STROOP TEST (Caffarra et al., 2002)

TEST DI STROOP – VERSIONE BREVE

Taratura Caffarra et al., 2002

Rappresenta un buon esempio dell'effetto interferenza su compiti estremamente automatizzati come la lettura. Al soggetto viene chiesto di leggere le parole nella prima prova, di denominare i colori nella seconda e nella terza prova. E' necessario segnare sia eventuali errori commessi dal soggetto, ma anche il tempo impiegato in ogni prova.

1. Lettura (W)		2. Denomin. (C)		3. Interferenza (CW)	
Item	Errore	Item	Errore	Item	Errore
VERDE		BLU		ROSSO	
ROSSO		ROSSO		BLU	
BLU		BLU		ROSSO	
ROSSO		VERDE		VERDE	
VERDE		ROSSO		ROSSO	
BLU		BLU		VERDE	
ROSSO		VERDE		BLU	
VERDE		ROSSO		VERDE	
ROSSO		BLU		ROSSO	
BLU		ROSSO		VERDE	
BLU		ROSSO		ROSSO	
ROSSO		VERDE		BLU	
BLU		BLU		ROSSO	
VERDE		ROSSO		BLU	
ROSSO		VERDE		VERDE	
BLU		ROSSO		ROSSO	
VERDE		BLU		BLU	
ROSSO		VERDE		VERDE	
BLU		BLU		ROSSO	
ROSSO		VERDE		BLU	
VERDE		BLU		BLU	
BLU		VERDE		VERDE	
VERDE		ROSSO		BLU	
BLU		BLU		ROSSO	
ROSSO		ROSSO		BLU	
VERDE		VERDE		ROSSO	
ROSSO		ROSSO		BLU	
BLU		BLU		VERDE	
VERDE		ROSSO		ROSSO	
ROSSO		VERDE		VERDE	
TOTALE ERRORI	/30	/30	/30	/30	/30
TEMPO IMPIEGATO	sec.	sec.	sec.	sec.	sec.
EFFETTO INTERFERENZA ERRORI {E3 - [(E1+E2)/2]}		EFFETTO INTERFERENZA TEMPO {T3 - [(T1+T2)/2]}			
PUNTEGGIO CORRETTO		PUNTEGGIO CORRETTO			
PUNTEGGIO EQUIVALENTE		PUNTEGGIO EQUIVALENTE			
CUT-OFF EFF. INTERF. ERRORI	4,24	CUT-OFF EFF. INTERF. TEMPO	36,92		

TEST DI FLUENZA VERBALE ALTERNATA (Costa et al., 2014)

FLUENZA VERBALE ALTERNATA

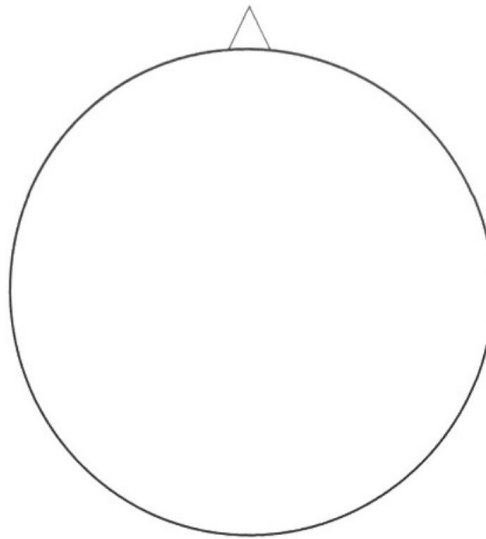
Nome e Cognome _____

Età _____ Scolarità _____ Data _____

A / COLORI		F / ANIMALI		S / FRUTTA	
1	_____	1	_____	1	_____
2	_____	2	_____	2	_____
3	_____	3	_____	3	_____
4	_____	4	_____	4	_____
5	_____	5	_____	5	_____
6	_____	6	_____	6	_____
7	_____	7	_____	7	_____
8	_____	8	_____	8	_____
9	_____	9	_____	9	_____
10	_____	10	_____	10	_____
11	_____	11	_____	11	_____
12	_____	12	_____	12	_____
13	_____	13	_____	13	_____
14	_____	14	_____	14	_____
15	_____	15	_____	15	_____
16	_____	16	_____	16	_____
17	_____	17	_____	17	_____
18	_____	18	_____	18	_____
19	_____	19	_____	19	_____
20	_____	20	_____	20	_____
21	_____	21	_____	21	_____
22	_____	22	_____	22	_____
23	_____	23	_____	23	_____
24	_____	24	_____	24	_____
25	_____	25	_____	25	_____
26	_____	26	_____	26	_____
27	_____	27	_____	27	_____
28	_____	28	_____	28	_____
29	_____	29	_____	29	_____
30	_____	30	_____	30	_____
31	_____	31	_____	31	_____
32	_____	32	_____	32	_____
33	_____	33	_____	33	_____

TEST DELL'OROLOGIO

Qui c'è il contorno di un orologio (*indicare*). Lei dovrà inserire tutti i numeri che ci sono nell'orologio nella loro posizione e poi le dirò a che ora posizionare le lancette (2 e 45).



Numeri	0	1	2	4
Disposizione	0	2	3	
Lancette	0	1	2.5	

(+ 0.5 se riportata la diversa lunghezza delle lancette)

Punti/10

Osservazioni

DIGIT SPAN (Monaco et al., 2013)

DIGIT SPAN

AVANTI

582
694
6439
7286
42731
75836
619472
392487
5917428
4179386
58192647
38295174
275862584
713942568

INDIETRO

629
415
3279
1968
15286
61843
539418
724856
8129365
4739128
94376256
72819652

PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (PSQI) (Buysse et al; 1989)

Appendix. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Name _____ ID # _____ Date _____ Age _____

Instructions:

The following questions relate to your usual sleep habits during the past month *only*. Your answers should indicate the most accurate reply for the *majority* of days and nights in the past month. Please answer all questions.

1. During the past month, when have you usually gone to bed at night?
USUAL BED TIME _____
2. During the past month, how long (in minutes) has it usually take you to fall asleep each night?
NUMBER OF MINUTES _____
3. During the past month, when have you usually gotten up in the morning?
USUAL GETTING UP TIME _____
4. During the past month, how many hours of *actual sleep* did you get at night? (This may be different than the number of hours you spend in bed.)
HOURS OF SLEEP PER NIGHT _____

For each of the remaining questions, check the one best response. Please answer *all* questions.

5. During the past month, how often have you had trouble sleeping because you...

(a) Cannot get to sleep within 30 minutes	Not during the past month _____	Less than once a week _____	Once or twice a week _____	Three or more times a week _____
(b) Wake up in the middle of the night or early morning	Not during the past month _____	Less than once a week _____	Once or twice a week _____	Three or more times a week _____
(c) Have to get up to use the bathroom	Not during the past month _____	Less than once a week _____	Once or twice a week _____	Three or more times a week _____
(d) Cannot breathe comfortably	Not during the past month _____	Less than once a week _____	Once or twice a week _____	Three or more times a week _____
(e) Cough or snore loudly	Not during the past month _____	Less than once a week _____	Once or twice a week _____	Three or more times a week _____
(f) Feel too cold	Not during the past month _____	Less than once a week _____	Once or twice a week _____	Three or more times a week _____
(g) Feel too hot	Not during the past month _____	Less than once a week _____	Once or twice a week _____	Three or more times a week _____
(h) Had bad dreams	Not during the past month _____	Less than once a week _____	Once or twice a week _____	Three or more times a week _____
(i) Have pain	Not during the past month _____	Less than once a week _____	Once or twice a week _____	Three or more times a week _____

(j) Other reason(s), please describe _____

How often during the past month have you had trouble sleeping because of this?

Not during the Less than Once or Three or more
past month _____ once a week _____ twice a week _____ times a week _____

6. During the past month, how would you rate your sleep quality overall?

Very good _____

Fairly good _____

Fairly bad _____

Very bad _____

7. During the past month, how often have you taken medicine (prescribed or "over the counter") to help you sleep?

Not during the Less than Once or Three or more
past month _____ once a week _____ twice a week _____ times a week _____

8. During the past month, how often have you had trouble staying awake while driving, eating meals, or engaging in social activity?

Not during the Less than Once or Three or more
past month _____ once a week _____ twice a week _____ times a week _____

9. During the past month, how much of a problem has it been for you to keep up enough enthusiasm to get things done?

No problem at all _____

Only a very slight problem _____

Somewhat of a problem _____

A very big problem _____

10. Do you have a bed partner or roommate?

No bed partner or roommate _____

Partner/roommate in other room _____

Partner in same room, but not same bed _____

Partner in same bed _____

If you have a roommate or bed partner, ask him/her how often in the past month you have had...

(a) Loud snoring

Not during the Less than Once or Three or more
past month _____ once a week _____ twice a week _____ times a week _____

(b) Long pauses between breaths while asleep

Not during the Less than Once or Three or more
past month _____ once a week _____ twice a week _____ times a week _____

(c) Legs twitching or jerking while you sleep

Not during the Less than Once or Three or more
past month _____ once a week _____ twice a week _____ times a week _____

(d) Episodes of disorientation or confusion during sleep

Not during the Less than Once or Three or more
past month _____ once a week _____ twice a week _____ times a week _____

(e) Other restlessness while you sleep; please describe _____

Not during the Less than Once or Three or more
past month _____ once a week _____ twice a week _____ times a week _____

QUESTIONNAIRE FOR IMPULSIVE AND COMPULSIVE DISORDERS IN
PARKINSON DISEASE - RATING SCALE (QUIP-RS) (Weintraub et al; 2012)

**Questionario sui disturbi impulsivo-compulsivi nel morbo di Parkinson –
Scala di valutazione
(Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease - Rating Scale,
QUIP-RS)**

Risposte di: _____ Paziente _____ Persona che fornisce le informazioni _____ Paziente e Persona che fornisce le informazioni

Paziente / Soggetto: _____

Data: _____

1. Quanto pensa ai seguenti comportamenti (ad es. prova difficoltà ad allontanare certi pensieri o prova sensi di colpa)?

Giocare d'azzardo?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Fare sesso?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Fare acquisti?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Mangiare?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Svolgere attività o praticare hobby?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Ripetere attività semplici?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Assumere i farmaci per il morbo di Parkinson?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)

2. Avverte un senso di impellenza o desideri per i seguenti comportamenti che avverte come eccessivi o Le provocano angoscia (incluso la sensazione di irrequietezza o irritabilità quando non riesce a parteciparvi)?

Giocare d'azzardo?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Fare sesso?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Fare acquisti?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Mangiare?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Svolgere attività o praticare hobby?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Ripetere attività semplici?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Assumere i farmaci per il morbo di Parkinson?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)

3. Ha difficoltà a controllare i seguenti comportamenti sotto (ad es. aumentano nel tempo, oppure ha difficoltà a diminuirli o arrestarli)?

Giocare d'azzardo?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Fare sesso?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Fare acquisti?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Mangiare?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Svolgere attività o praticare hobby?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Ripetere attività semplici?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Assumere i farmaci per il morbo di Parkinson?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)

4. Compie specificatamente delle azioni per continuare nei seguenti comportamenti (ad es. occultare ciò che sta facendo, mentire, ammassare cose, chiedere in prestito ad altri, fare debiti, rubare o essere coinvolto/a in azioni illecite)?

Giocare d'azzardo?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Fare sesso?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Fare acquisti?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Mangiare?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Svolgere attività o praticare hobby?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Ripetere attività semplici?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)
Assumere i farmaci per il morbo di Parkinson?	Mai(0)	Raramente(1)	Qualche volta(2)	Spesso(3)	Molto spesso(4)

SCALA DI VALUTAZIONE QUIP
Versione 1.0 (7/01/09)
Copyright © University of Pennsylvania 2009

1

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare tutti coloro che mi hanno accompagnata e sostenuta.

Ringrazio la mia relatrice, la Prof.ssa Di Rosa, per i consigli e per avermi aiutata a concludere la stesura di questo lavoro di tesi.

Ringrazio inoltre la Dott.ssa Tessari e la Dott.ssa Durante per i loro preziosi insegnamenti e la loro guida, il Primario di Neurologia e tutti i Neurologi dell'Ospedale di Mirano per avermi permesso di osservare da vicino il loro prezioso lavoro.

Ringrazio i miei genitori, Silvia e Marino, per avermi insegnato a non arrendermi mai e di avermi supportata anche nei momenti più difficili.

Ringrazio il mio fidanzato Daniel per essere sempre stato la mia spalla, e mia cugina Giulia per avermi dato l'entusiasmo di raggiungere questo importante traguardo.

Ringrazio infinitamente anche tutti i miei familiari ed i miei amici, per avermi dato la forza ed il coraggio di continuare a credere sempre nei miei sogni.