

UNIVERSITÀ DI PISA



Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di dottorato in Esplorazione Molecolare, Metabolica e
Funzionale del Sistema Nervoso e degli Organi di senso

Tesi di Dottorato

**Caratterizzazione del profilo neuropsicologico di soggetti
affetti da Malattia di Parkinson *de novo*: Analisi della
prestazione in un compito di memoria prospettica**

Relatori:

Chiar.mo Prof. Ubaldo Bonuccelli

Dott. ssa Gloria Tognoni

**Candidata:
Cristina Pagni**

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

A Giovanni e Gabriele

SOMMARIO

RIASSUNTO	4
ABSTRACT	5
1 ASPETTI COGNITIVI DELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE INIZIALE	6
1.1 INTRODUZIONE.....	7
1.2 LA “QUESTIONE COGNITIVA” NELLA MP IN FASE INIZIALE.....	8
1.2.1 <i>Attenzione e funzioni esecutive</i>	9
1.2.2 <i>Memoria</i>	13
1.2.3 <i>Abilità visuo-spaziali</i>	17
1.2.4 <i>Linguaggio</i>	18
1.3 DALLA DISFUNZIONE COGNITIVA AL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT	19
2 LA MEMORIA PROSPETTICA	28
2.1 INTRODUZIONE.....	29
2.2 PARADIGMA SPERIMENTALE PER LO STUDIO DELLA MEMORIA PROSPETTICA ..	
.....	31
2.3 PROCESSI COGNITIVI E MEMORIA PROSPETTICA.....	33
2.4 NEUROANATOMIA FUNZIONALE DELLA MEMORIA PROSPETTICA	38
2.5 INVECCHIAMENTO E MEMORIA PROSPETTICA	39
2.6 LA MEMORIA PROSPETTICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON	40
3 STUDIO SPERIMENTALE	44
3.1 OBIETTIVI	45
3.2 MATERIALI E METODI.....	46
3.2.1 <i>Soggetti</i>	46
3.2.2 <i>Materiali</i>	47
<i>Valutazione Neuropsicologica</i>	47
<i>Procedura sperimentale per la valutazione della memoria prospettica</i>	48
<i>Follow-up ed esclusione dei pazienti</i>	50
<i>Definizione operativa del Mild Cognitive Impairment</i>	50

<i>Analisi statistiche</i>	51
3.3 RISULTATI.....	51
3.3.1 <i>Prevalenza del Mild Cognitive Impairment</i>	51
3.3.2 <i>Valutazione Neuropsicologica</i>	52
3.3.3 <i>Confronto fra sottogruppi di pazienti con MP</i>	54
3.3.4 <i>Compito di memoria prospettica</i>	56
3.4 DISCUSSIONE	59
3.5 CONCLUSIONI.....	65
APPENDICE	66
BIBLIOGRAFIA	73

RIASSUNTO

Nel presente studio è stato indagato un gruppo di pazienti con Malattia di Parkinson (MP) in fase iniziale, drug-naïve, allo scopo di valutare il profilo cognitivo, la prevalenza del Mild Cognitive Impairment (MCI) e la memoria prospettica (MPro) di tipo event-based. La novità di questo studio, rispetto ai precedenti lavori in letteratura, consiste nella valutazione della MPro in soggetti non ancora in terapia con farmaci antiparkinsoniani.

Sono stati arruolati 41 pazienti consecutivi affetti da MP *de novo* e 40 soggetti di controllo sani confrontabili per età e scolarità. Una estesa batteria neuropsicologica ed un compito sperimentale di MPro di tipo event-based sono stati somministrati ai partecipanti. Il punteggio di MPro è stato suddiviso in due componenti: la componente prospettica (corretta esecuzione dell'intenzione) e la componente retrospettiva (rievocazione del contenuto dell'azione da compiere).

Il gruppo con MP ha riportato una prestazione significativamente inferiore nella memoria episodica ed in alcune prove per le funzioni esecutive. La prevalenza del MCI è risultata più alta nei pazienti con MP (14.6%) rispetto ai controlli (5%). Nel compito sperimentale i soggetti con MP hanno riportato una prestazione peggiore, sebbene ai limiti della significatività ($p=0.053$), nella componente prospettica, mentre non sono state evidenziate differenze nella componente retrospettiva.

Questi risultati suggeriscono che anche nelle fasi iniziali della MP può essere presente un quadro di disfunzione cognitiva ed un precoce interessamento della MPro di tipo event-based. La rilevanza del MCI e del costrutto della MPro per le possibili implicazioni nelle attività strumentali della vita quotidiana e nella qualità della vita in generale, incoraggiano la valutazione di questi aspetti sin dalle prime fasi del disturbo.

Parole chiave: Memoria prospettica, Malattia di Parkinson, Mild cognitive impairment, Funzioni esecutive, Valutazione neuropsicologica

ABSTRACT

The present study investigated cognitive profile and memory for intention in individuals with Parkinson's disease (PD) who were newly diagnosed and not yet treated to avoid the effect of therapy as a potential confounding variable. In order to establish the prevalence of Mild Cognitive Impairment (MCI) in *de novo* drug-naïve Parkinson's disease patients, recently proposed preliminary research criteria were adopted.

A comprehensive neuropsychological battery and an event-based prospective memory task were administered to 41 PD subjects and 40 control subjects. Separate scores were computed for correct execution of intended action (prospective component) and recall of intention (retrospective component).

Neuropsychological findings revealed lower performance of the PD group in episodic memory and in some measures of executive functions. MCI prevalence was higher in PD (14.6%) in comparison to control group (5.0%). Furthermore PD patients performed marginally worse ($p=0.053$) on the prospective component of the experimental task. On the other hand, the performance of the two groups was comparable for the retrospective component.

Thus, newly diagnosed drug-naïve PD patients present a specific pattern of cognitive dysfunction and a higher risk of MCI in comparison to controls. Moreover these results suggested a subtle prospective memory dysfunction present at the initial stage of PD, which may be related to disruption of fronto-striatal circuitry.

Keywords: Intention, Parkinsonian disorders, Executive function, Mild cognitive impairment, Neuropsychological test

1

**ASPETTI COGNITIVI DELLA MALATTIA DI
PARKINSON IN FASE INIZIALE**

1.1 INTRODUZIONE

La Malattia di Parkinson (MP) è un disturbo neurologico progressivo le cui principali caratteristiche cliniche sono il tremore, la bradicinesia, la rigidità e l'instabilità posturale. Oltre ai sintomi cardinali frequentemente si ritrovano altre manifestazioni cliniche quali camptocormia, ipofonia, facies ipomimica, aspetti di disfunzione del sistema autonomico, deficit cognitivi e disturbi dell'umore. La MP si caratterizza quindi per un ampio numero di sintomi motori e non-motori che, variamente associati tra loro, danno luogo a differenti quadri clinici con diverso impatto sulla vita dei pazienti (Jankovic, 2008).

Dal punto di vista neuropatologico, la MP si caratterizza per la marcata perdita neuronale di cellule dopaminergiche nella pars compacta della substantia nigra, con conseguente deficit dopaminergico a carico di caudato, putamen, globus pallidus, nucleus accumbens e nucleo subtalamico e per la presenza di inclusioni citoplasmatiche dette Corpi di Lewy (Hornykiewicz , 1998; Rajput et al., 2008). Queste alterazioni si traducono in una riduzione del controllo inibitorio sui nuclei della base, con interruzione dei normali circuiti neurali con la corteccia cerebrale.

La diagnosi di Malattia di Parkinson si basa essenzialmente sul quadro clinico presentato e può essere supportata, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia, dai dati forniti da tecniche di neuroimaging morfologico e funzionale.

1.2 LA “QUESTIONE COGNITIVA” NELLA MP IN FASE INIZIALE

Nella descrizione originale della malattia, operata da James Parkinson nel 1817, i disturbi cognitivi non venivano contemplati. Lo stesso autore rilevò successivamente l'esistenza di varie alterazioni neuropsichiatriche in pazienti affetti da MP e tali disturbi vennero ulteriormente confermati dalla letteratura scientifica degli anni seguenti. Esiste tuttora un vivace dibattito riguardo l'entità e la patogenesi dei problemi cognitivi dei pazienti parkinsoniani che ha indotto alcuni Autori a parlare di “questione cognitiva” nella MP (Costa & Caltagirone, 2009).

La modalità con cui i disturbi cognitivi si manifestano nel corso della malattia è molto variabile. Si va da quadri di franca demenza, che si rileva in circa un quarto dei casi (Emre, 2003a; Goetz et al., 2008), a situazioni in cui i deficit, di entità non sufficiente a causare demenza, sono più lievi e specifici della malattia.

Gli studi condotti negli anni 1980-90 tendevano ad includere pazienti cognitivamente integri o con una lieve compromissione nel gruppo con MP senza demenza, confondendo gli stadi iniziale e moderato del disturbo (Levin & Katzen, 1995). Come illustrato in Figura 1, negli ultimi 5 anni c'è stato un cambio di prospettiva che ha portato ad un fiorire di studi che cercano di isolare sottogruppi di pazienti con MP con e senza compromissione cognitiva, in modo da definire il tipo di deficit osservato (Tröster, 2011). Questi lavori (Foltynie et al., 2004, Muslimovic et al., 2005, Elgh et al., 2009) hanno cercato di stabilire la natura e l'estensione del deficit cognitivo presente al momento della diagnosi di MP. Utilizzando differenti batterie neuropsicologiche e scegliendo *cut-offs* più o meno stringenti (1.5-2 deviazioni standard sotto la media dei controlli), essi sono arrivati a stime di prevalenza del disturbo cognitivo pressoché paragonabili che riguardano circa un terzo dei pazienti.

I cambiamenti più comuni riguardano il dominio dell'attenzione e delle funzioni esecutive, dato questo in accordo con le stime che evidenziano una disfunzione esecutiva nel 41% dei pazienti con MP (Kulisevsky et al., 2008).

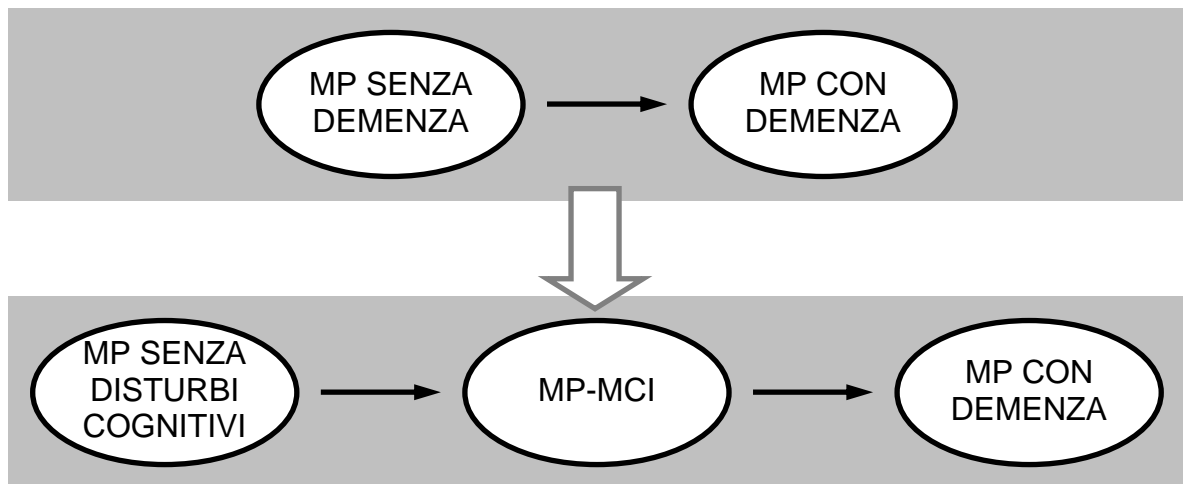


Figura 1 Rappresentazione schematica del cambiamento di approccio concettuale allo studio dei disturbi cognitivi nella Malattia di Parkinson.

Di seguito viene proposta una breve revisione dei risultati degli studi che hanno indagato la funzionalità cognitiva dei pazienti con MP di recente diagnosi, senza demenza, in quattro domini cognitivi: a) attenzione e funzioni esecutive, b) memoria, c) abilità visuo-spaziali e d) linguaggio. In appendice è possibile trovare una breve descrizione dei test più comunemente utilizzati per valutare queste funzioni.

1.2.1 Attenzione e funzioni esecutive

I lobi frontali, e particolarmente la parte più anteriore (lobi prefrontali), sono quelli più sviluppati nell'uomo rispetto agli altri primati. Non sorprende dunque che

le regioni cerebrali che si trovano nei lobi frontali siano deputate a funzioni particolarmente complesse.

Il concetto di funzioni esecutive nasce dal fatto che, al fine di attuare un comportamento mirato ad un determinato scopo, i differenti sotto-processi delle diverse aree frontali e prefrontali vanno incontro ad una complessa integrazione per dare origine a ciò che viene definito "controllo esecutivo". Le funzioni esecutive raggruppano processi come l'attenzione, la memoria di lavoro, il problem-solving, la progettazione ed il controllo del comportamento, necessari per raggiungere un particolare fine in maniera articolata e flessibile.

L'attenzione, in particolare, può essere distinta in due diversi processi: uno più semplice ed automatico, per così dire "guidato dallo stimolo" (*bottom-up*) ed uno più complesso e controllato, "guidato dall'alto" (*top-down*). Il primo processo può essere valutato attraverso lo span numerico (che consiste nel ripetere una stringa di numeri nello stesso ordine in cui è stata presentata) o con compiti di velocità psicomotoria (ad esempio il Trail Making Test, parte A). I processi più complessi, che richiedono uno sforzo esecutivo, comprendono compiti di attenzione divisa (Trail Making Test, parte B), di attenzione sostenuta (ad esempio Continuous Performance Test), di memoria di lavoro (ad esempio digit span indietro, calcolo mentale), di flessibilità mentale (ad esempio Wisconsin Card Sorting Test), di pianificazione (ad esempio Torri di Londra), di ragionamento astratto (ad esempio Matrici Progressive di Raven) e compiti che richiedono di inibire una risposta automatica (ad esempio Test di Stroop).

Per quanto riguarda i processi *bottom-up* esistono dati discordanti rispetto ad un precoce interessamento nei pazienti con MP, mentre numerosi studi hanno rilevato una compromissione dei processi più complessi. Rispetto ai controlli di pari età, i

pazienti con MP mostrano una prestazione peggiore nel Trail Making Test, parte B (Martin et al., 2009, Muslimovic et al., 2007) ed in altre misure di attenzione divisa, pianificazione, inibizione della risposta e flessibilità mentale (si veda, per una review, Watson & Leverenz, 2010).

Da punto di vista neuroanatomico questi rilievi possono essere la conseguenza della deplezione della dopamina nello striato, che va ad intaccare la funzionalità dei circuiti sottocorticali che dai gangli della base vanno alle aree prefrontali (Bruck et al., 2004; Cotelli et al., 2007). Esistono cinque diversi circuiti che collegano la corteccia frontale alle strutture sottocorticali. Tre di questi circuiti modulano diverse caratteristiche neuro-comportamentali (vedi Figura 2). In particolare, la deafferentazione delle proiezioni alla corteccia prefrontale dorso laterale, orbitofrontale e cingolata anteriore/frontale mesiale correla rispettivamente con la disfunzione esecutiva, con alterazioni comportamentali e con la mancanza di iniziativa (Vale, 2007). E' pertanto ipotizzabile che i deficit delle funzioni esecutive siano legati ad una disfunzione che interessa la corteccia prefrontale dorso laterale.

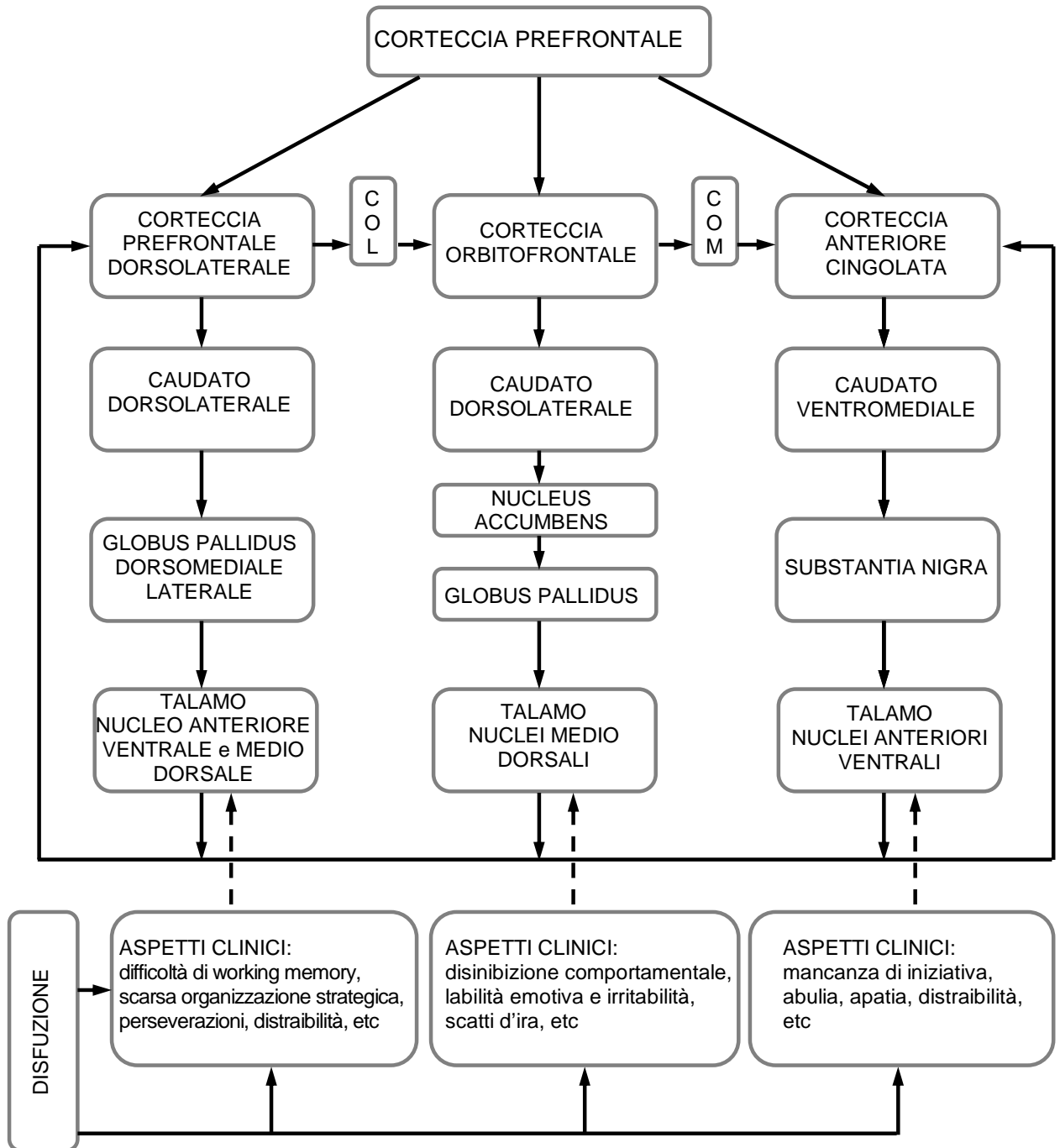


Figura 2 Rappresentazione schematica dei circuiti che collegano le aree prefrontali alle strutture sottocorticali e che sono implicati in diversi aspetti del controllo esecutivo (Adattato da Vale, 2007). COL, Corteccia Orbitofrontale Laterale; COM, Corteccia Orbitofrontale Mediale.

1.2.2 Memoria

La memoria non è un concetto unitario, si parla infatti di sistemi di memoria (Tulving, 1985) ad indicare processi distinti serviti da network cerebrali diversi (Figura 3).

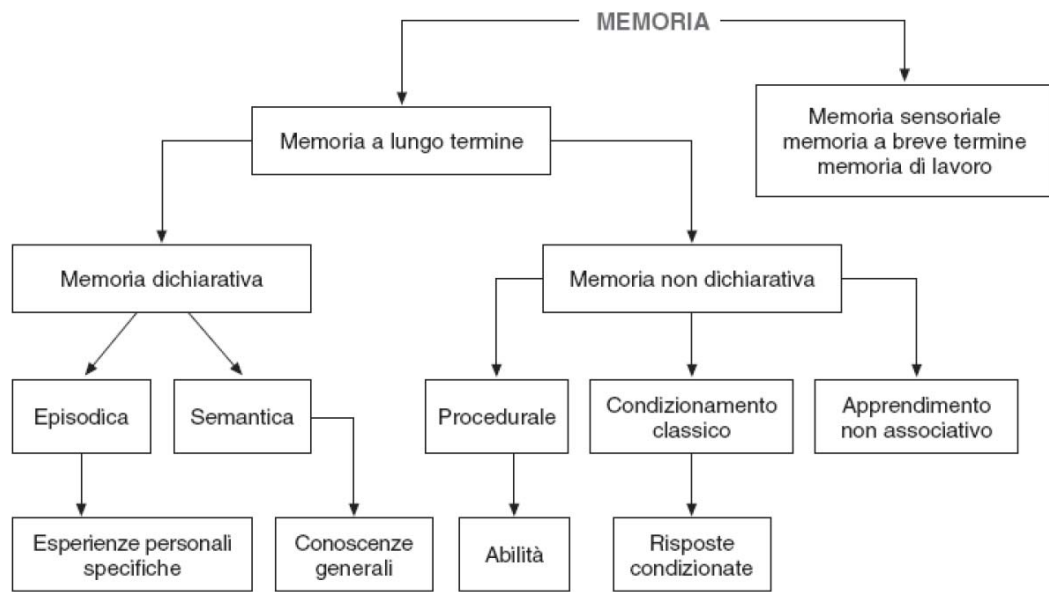


Figura 3 I sistemi di memoria (Adattato da Brandimonte, 2007).

Una classica distinzione è fra memoria a breve termine (Mbt) e memoria a lungo termine (Mlt). La prima, cui abbiamo accennato nel paragrafo dell'attenzione, si misura classicamente con lo span di numeri (per quanto riguarda il materiale verbale) e con il test di Corsi (per quanto riguarda il materiale visuo-spaziale). Una migliore specificazione del concetto di Mbt si deve a Baddeley e Hitch (1974) che per primi hanno introdotto il concetto di memoria di lavoro (working memory). La working memory è un sistema per il mantenimento temporaneo e per la manipolazione dell'informazione durante l'esecuzione di differenti compiti cognitivi, come la comprensione, l'apprendimento e il ragionamento. Gli Autori hanno delineato un modello tripartito della working memory che prevede l'esistenza di un

sistema attentivo supervisore che controlla il flusso informativo, chiamato esecutivo centrale, e di due sottocomponenti funzionali, il loop fonologico ed il taccuino visuo-spaziale. Questi sono dei magazzini a breve termine, dedicati rispettivamente alla ritenzione dell'informazione verbale e visuo-spaziale.

La memoria a lungo termine è in grado di ritenere informazioni per intervalli lunghi di tempo, a volte anche per sempre e può essere distinta a seconda del tipo di informazione in essa contenuta (Ladavas & Berti, 1995). Si parla di memoria episodica per avvenimenti contestualizzati nello spazio e nel tempo e di memoria semantica per le conoscenze che abbiamo acquisito nel corso dell'apprendimento, svincolate da una precisa collocazione spazio/temporale. La memoria autobiografica concerne le informazioni episodiche della vita del soggetto, mentre la memoria prospettica, di cui ci occuperemo dettagliatamente nel prossimo capitolo, riguarda la capacità di ricordare intenzioni che verranno eseguite nel futuro. Alcuni autori distinguono fra memoria procedurale e dichiarativa, intendendo rispettivamente le conoscenze procedurali valutabili attraverso l'esecuzione di azioni e le conoscenze dichiarative della memoria episodica e semantica, codificate e testabili verbalmente. La memoria procedurale è considerata una sotto-componente della memoria implicita, che comprende anche i fenomeni di priming e mirror learning. La memoria esplicita (o dichiarativa) è acquisita tramite processi *top-down*, in cui è richiesto uno sforzo volontario del soggetto, mentre la memoria implicita si basa su processi di tipo *bottom-up* in cui è l'informazione da apprendere che guida la memorizzazione.

Gli studi che hanno valutato il funzionamento mnesico nei pazienti con MP hanno preso in considerazione sia la memoria esplicita che implicita. La prestazione dei soggetti con MP nei classici test di Memoria di Prosa e di Apprendimento di una lista di parole risulta generalmente inferiore rispetto ai controlli sia nel ricordo

immediato che differito (Fama et al., 2000; Muslimovic et al., 2007; Aarsland et al., 2009; Martin et al., 2009), mentre esistono evidenze contrastanti su un possibile deficit nel riconoscimento (Aarsland et al. 2009; Muslimovic et al., 2007; Brønnick et al., 2011).

Anche la memoria di materiale non verbale (indagata con compiti quali il riconoscimento di volti e la figura complessa di Rey) può risultare compromessa, in particolare nei compiti di riconoscimento di configurazioni, copia di figure e ritenzione visiva (Fama et al., 2000; Janvin et al., 2006; Muslimovic et al., 2007; Pereira et al., 2009).

Per quanto riguarda la memoria procedurale, in letteratura è ben documentata una difficoltà di acquisizione e applicazione di automatismi, dovuta ad un mancato passaggio al controllo striatale, che avviene normalmente nell'apprendimento procedurale (Koerts et al., 2009).

Uno studio recente di Rodriguez-Ferreiro e collaboratori (2010) ha dimostrato un interessamento della memoria semantica, misurata attraverso test di denominazione di azioni e di volti famosi, in pazienti con MP. Per quanto riguarda la denominazione di azioni, questo dato è stato interpretato chiamando in causa il ruolo cruciale svolto dalle strutture neurali deputate al movimento nella rappresentazione semantica dei verbi d'azione. Il deficit nella denominazione di volti famosi invece, suggerisce un interessamento delle strutture del giro fusiforme, nella regione ventrale del lobo temporale. Negli studi sui precursori cognitivi della malattia di Alzheimer tale deficit è stato descritto come utile predittore di evoluzione in pazienti con MCI (Werheid et al., 2007).

Per quanto riguarda i processi cognitivi sottostanti è utile ricordare che la memoria dichiarativa è un processo multistadio influenzato da altre capacità cognitive (Figura 4).

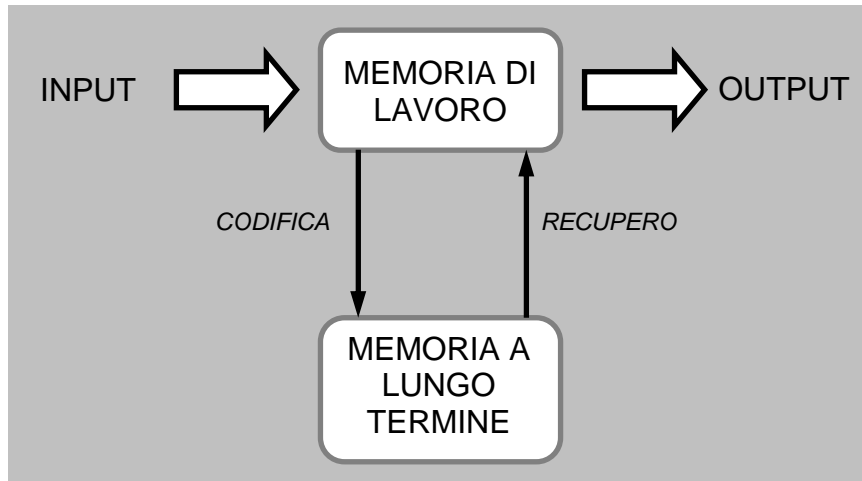


Figura 4 Rappresentazione schematica del funzionamento della memoria dichiarativa (Adattato da Watson e Leverenz, 2010).

L'informazione in ingresso viene elaborata e filtrata dai sistemi percettivi prima di entrare in Mbt o memoria di lavoro, dove viene manipolata al fine di effettuare operazioni mentali e fornire risposte comportamentali. L'informazione codificata può accedere al magazzino a lungo termine, da cui, al bisogno, può essere recuperata per essere di nuovo disponibile nella memoria di lavoro. Le difficoltà esecutive-frontali descritte nella MP, possono influenzare i processi di selezione dell'informazione in memoria di lavoro e di recupero dal magazzino a lungo termine. La prestazione mnemonica, infatti, può essere migliorata riducendo il carico attentivo e/o fornendo strategie di recupero. Tuttavia, il riscontro in un sottogruppo di pazienti con MP in fase iniziale di una compromissione della Mlt in assenza di difficoltà in memoria di lavoro, suggerisce l'esistenza di un fenotipo "amnesico" distinto da quello caratterizzato da disfunzione esecutiva (Watson & Leverenz, 2010). Questo è

supportato da alcuni studi di risonanza magnetica (Tam et al., 2005; Double et al., 1996) che mostrano un pattern di atrofia in pazienti con MP che si estende anche alle regioni temporali mediali.

1.2.3 *Abilità visuo-spaziali*

Le abilità visuo-spaziali includono una serie di capacità cognitive deputate all'elaborazione delle informazioni di natura visuo-spaziale, come ad esempio il riconoscimento di configurazioni (riconoscimento di volti), le abilità costruttive (copia di figure), il riconoscimento di colori (denominazione di colori) e l'analisi spaziale (capacità di percepire diversi oggetti in un tutto unitario). Le aree corticali posteriori (inclusi lobi occipitale, parietale e temporale) sono classicamente associate con i deficit visuo-spaziali.

Numerosi lavori in letteratura hanno riportato una prestazione inferiore dei soggetti con MP rispetto ai controlli in alcuni compiti visuo-spaziali con e senza impegno motorio. In particolare sono stati riportati deficit nel test di orientamento di linee di Benton (Janvin et al., 2006; Martin et al., 2009; Muslimovic et al., 2007; Uc et al., 2006), nel riconoscimento di volti e nella discriminazione di forme (Pereira et al., 2009), nel disegno con i cubi (Uc et al., 2006) e nella copia di figure (Grace et al., 2005; Uc et al., 2006). Studi di neuroimaging funzionale mostrano come la compromissione visuo-spaziale, in pazienti con MP non dementi, sia associata ad una disfunzione parietale posteriore (Abe et al., 2003).

I deficit visuo-spaziali, insieme alla presenza di allucinazioni visive, rappresentano un indice prognostico negativo in quanto si associano ad un aumento del rischio di conversione a demenza (Ramirez-Ruiz et al., 2007).

1.2.4 Linguaggio

La presenza di disturbi del linguaggio nei pazienti con MP di recente diagnosi non è chiara. Alcuni limiti metodologici degli studi non permettono di trarre conclusioni definitive. Molto spesso, infatti, le abilità linguistiche vengono valutate esclusivamente attraverso le prove di fluenza verbale, che hanno una forte componente esecutiva. Una compromissione di queste prove è stata descritta in letteratura, sia per prove di fluenza su stimolo fonemico (Uc et al., 2006) che semantico (Aarsland et al., 2009). Per quanto riguarda l'aspetto recettivo, non ci sono in letteratura evidenze di deficit di comprensione.

Il tentativo di identificare deficit linguistici precoci in pazienti con MP potrebbe avvalersi, in futuro, di approcci qualitativi basati ad esempio sull'analisi dei sottoprocessi e delle strategie implicate nella generazione di parole.

La breve esposizione qui proposta indica in modo piuttosto chiaro come il deficit cognitivo lieve sia un aspetto rilevante della MP. Tale deficit si presenta sin dalle fasi iniziali della malattia suggerendo, dunque, l'opportunità di un'attenta valutazione e un costante monitoraggio. I test che valutano le funzioni esecutive frontali, l'attenzione e il richiamo in memoria a lungo termine sono risultati i più sensibili a rilevare questa disfunzione. Nonostante questo, così come avviene per i sintomi motori, esiste una variabilità nel profilo cognitivo che potrebbe riflettere la presenza di processi patologici diversi alla base del disturbo.

1.3 DALLA DISFUNZIONE COGNITIVA AL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Un altro approccio allo studio dei disturbi cognitivi nella MP ha utilizzato il concetto di Mild Cognitive Impairment (Petersen, 2004), mutuato dagli studi sulla demenza di Alzheimer, per definire un subclico ed isolato deficit cognitivo in assenza di una compromissione funzionale. L'idea alla base è che l'MCI sia un quadro sindromico che può essere riscontrato in patologie diverse e che, nelle sue articolazioni (per esempio amnesico vs non-amnesico, singolo dominio vs multidominio; vedi Figura 5) può fornire un utile schema di lavoro per le ricerche in questo campo.

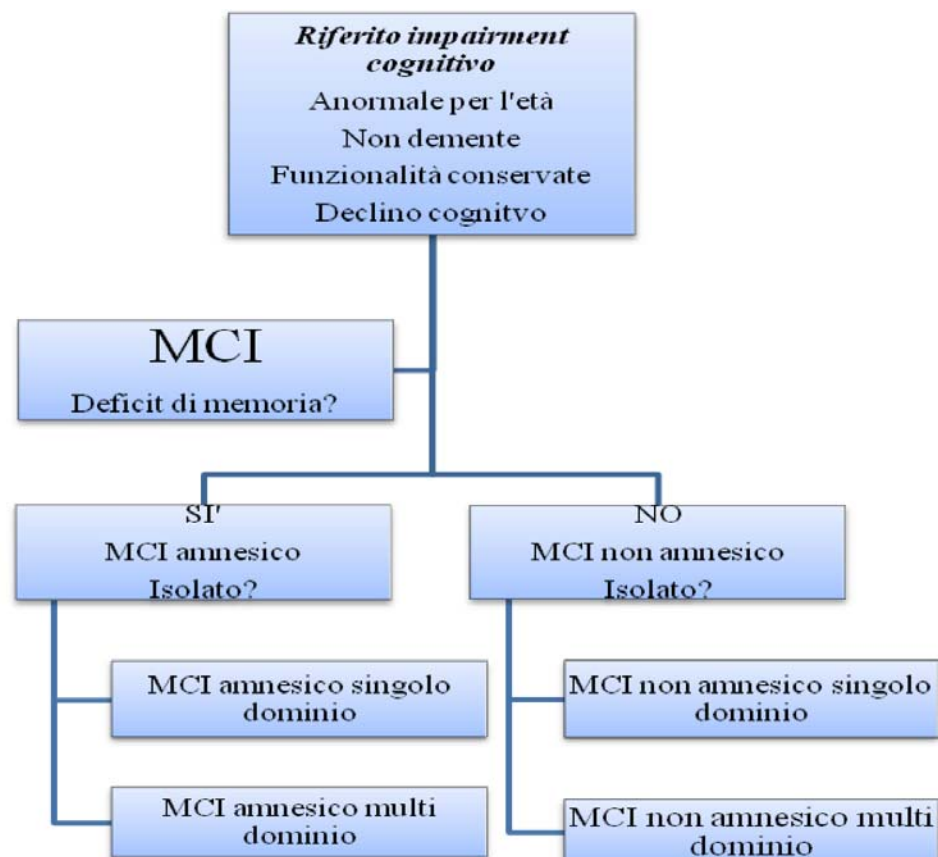


Figura 5 Rappresentazione schematica delle diverse tipologie di Mild Cognitive Impairment (Adattato da Petersen, 2004).

Il costrutto del MCI nella MP può essere utile al fine di studiare l'influenza di specifici fattori, come ad esempio l'età di esordio del disturbo o la gravità dei disturbi motori, sulla prestazione cognitiva. Inoltre può aiutare ad identificare potenziali marker cognitivi predittivi di evoluzione in demenza e rappresentare un criterio di esclusione per i pazienti candidati all'intervento di stimolazione cerebrale profonda (Dubois, 2007). È comunque importante sottolineare che il quadro di MCI può essere la risultante di una serie di fattori più o meno associati quali depressione, ansia, deficit attentivi, apatia e cambiamenti a livello cognitivo che occorre tenere in considerazione.

Gli studi hanno rilevato una prevalenza di MCI nei pazienti con MP compresa fra 15-62% (Aarsland et al., 2009; Janvin et al., 2006; Hoops et al., 2009; Mamikonyan et al., 2009; Naismith et al., 2010; Sollinger et al., 2010; Song et al., 2008). Questa variabilità è dovuta ad una serie di fattori fra cui:

- ✓ *Criteri diagnostici utilizzati per la definizione di MCI:* questi possono richiedere, ad esempio, la presenza o meno di lamentele cognitive da parte del soggetto così come l'accordo fra più valutatori e variano in base al tipo e al numero di test utilizzati in fase di valutazione neuropsicologica (con la specificazione di diversi cut-offs);
- ✓ *Caratteristiche del campione studiato:* campione rappresentativo vs clinico, in terapia vs drug-naïve.

Gli studi che riportano una percentuale più alta di prevalenza sono quelli che utilizzano l'accordo fra clinici o la compromissione di un singolo test per definire il quadro di MCI-MP; mentre il riscontro di livelli più bassi è presente negli studi che usano cut-offs fissati a 2 deviazioni standard sotto la media (Tröster, 2011). Le stime più comuni si aggirano intorno al 30% e identificano il quadro MCI singolo dominio

più comune del multidominio e il non-amnesico più comune del MCI amnesico. Aarsland e collaboratori (2010), combinando le stime di MCI singolo e multidominio, hanno descritto il quadro MCI amnesico come il più comune.

In letteratura sono presenti solo pochi studi che indagano la frequenza, il rischio relativo e il profilo MCI in pazienti con MP di recente diagnosi non ancora in trattamento con L-Dopa (Foltnie et al., 2004; Dujardin et al., 2004; Muslimovic et al., 2005; Aarsland et al., 2009; Elgh et al., 2009; Martin et al., 2009). La possibilità di valutare pazienti drug-naïve è rilevante sul piano teorico-conoscitivo, poiché la terapia farmacologica può influenzare la performance cognitiva. Infatti, mentre è un dato condiviso che la somministrazione di L-Dopa in pazienti con MP in fase iniziale migliora i sintomi motori, gli effetti sulla sfera cognitiva sono più complessi e possono essere sia positivi che negativi (Cools, 2006). Questo secondo alcuni autori sarebbe legato alla progressione spazio-temporale della deplezione della dopamina nello striato.

L'incidenza dei deficit cognitivi riscontrata in questi studi varia dal 18% al 36% sulla base dei diversi criteri adottati. Lo studio multicentrico denominato Norwegian ParkWest Study (Aarsland et al., 2009), ad esempio, ha indagato la funzionalità cognitiva in 196 pazienti con MP de novo, drug-naïve, non dementi. La batteria utilizzata comprendeva l'apprendimento di una lista di parole (California Verbal Learning Test II), alcuni subtest della scala VOSP (Visual Object and Space Perception) per misurare le abilità visuo-spaziali, accanto al test di Stroop, alla fluency semantica e al subtest calcolo del Mini Mental State Examination, per valutare le funzioni esecutive ed attentive. Attraverso un'analisi fattoriale i diversi test sono stati raggruppati in tre domini cognitivi (memoria, funzioni attentive/frontali e funzioni visuo-spaziali) e per ogni dominio è stato calcolato un

punteggio composito basato sui punti z. L'operationalizzazione del concetto di MCI prevedeva una prestazione inferiore a 1.5 deviazioni standard sotto la media in un o più domini cognitivi, senza che fossero necessariamente presenti lamentele di memoria da parte del soggetto. Il 19% dei pazienti con MP rientrava nei criteri per MCI e vi era una netta predominanza del profilo singolo dominio non-amnesico. Nonostante il limite metodologico dato dall'esiguità della batteria neuropsicologica utilizzata, (specialmente per quanto riguarda l'assessment delle funzioni esecutive ed attentive), gli Autori enfatizzano il ruolo del deficit cognitivo come caratteristica chiave già al momento della diagnosi.

La rilevanza degli studi sul MCI-MP non risiede solo nel fine conoscitivo, ma nella possibilità di intervenire precocemente sul disturbo e gettare nuova luce sulla possibilità che profili MCI specifici possano essere predittivi di evoluzione in demenza. Ad esempio, la disfunzione esecutiva (MCI-singolo dominio non amnesico) può essere alleviata attraverso il training cognitivo (Sammer et al., 2006) o attraverso l'intervento farmacologico, come risulta dalle prime evidenze sulla atomoxetina, un inibitore selettivo del reuptake della noradrenalina (Marsh et al., 2009; Weintraub et al., 2010).

Janvin e colleghi (2006) attraverso uno studio longitudinale, hanno rilevato che l'MCI è associato a demenza ad un follow-up di 4 anni. In particolare, il 62% dei pazienti con MCI era evoluto in demenza al follow-up, contro il 20% dei pazienti cognitivamente integri al baseline. Tra i soggetti con MCI le percentuali di evoluzione erano così distribuite: 69% per i pazienti con MCI singolo dominio non-amnesico, 69% per il multidominio e 40% per il quadro singolo dominio- amnesico.

Per quanto concerne i correlati neuropatologici del MCI nella MP i risultati sono eterogenei. Nel modello di Braak la neuropatologia della MP si distingue in una

fase tronco encefalica e in una fase corticale. I sintomi cognitivi inizierebbero a presentarsi nella fase in cui la patologia si estende alla mesocortex o alla neocortex (Braak et al, 2005). Uno studio autoptico su 8 pazienti MP con MCI (Adler et al., 2010) ha riscontrato un'ampia variabilità nelle alterazioni patologiche sottostanti il disturbo: cinque casi mostravano la presenza di corpi di Lewy nel sistema limbico e nella neocorteccia, tre casi la presenza di corpi di Lewy nel tronco encefalico, tre reperti non mettevano in luce la presenza di placche neuritiche, mentre in altri due casi venivano soddisfatti i criteri neuropatologici per la demenza di Alzheimer. Inoltre in tre casi era ravvisabile una concomitante patologia cerebrovascolare.

Dato il fiorire di questo tipo di studi in letteratura, la Movement Disorder Society ha commissionato una apposita Task Force per valutare criticamente la letteratura e determinare la frequenza e le caratteristiche del MCI e l'associazione con la demenza (Litvan et al., 2011). Le conclusioni principali a cui sono giunti sono:

1. Il riscontro di un quadro di MCI in pazienti con MP è un rilievo comune (in media 26.7% dei pazienti) ed è più frequente con l'aumentare dell'età, della durata del disturbo e della gravità dei sintomi motori;
2. C'è una significativa eterogeneità nel numero e nel tipo di domini cognitivi compromessi, tuttavia l'MCI singolo dominio-non amnesico risulta il più comune;
3. La presenza di MCI pone i pazienti con MP a rischio di sviluppare demenza in un intervallo di tempo relativamente breve;
4. È necessario sviluppare criteri diagnostici condivisi per la detezione del MCI nella MP.

A questo proposito, Tröster ha recentemente proposto dei criteri operativi che prevedono un approccio a due livelli al MCI nella MP (Tröster, 2011). Una prima categoria, MCI-MP (Tabella I), in cui è evidente la presenza di un deficit cognitivo senza un'attribuzione eziologica univoca. In particolare, il disturbo può essere la risultante della compresenza di altre condizioni quali depressione e/o disturbo vascolare o può suggerire la possibilità di un'altra condizione medica (malattia di Alzheimer in fase iniziale o Demenza a Corpi di Lewy).

Criteri per la rilevazione del MCI nella Malattia di Parkinson (MP-MCI)

1. Diagnosi di MP secondo i criteri UK Parkinson Disease Society Brain Bank
2. Presenza di lamentele cognitive da parte del paziente o di un informatore vicino al paziente o inferenza di un declino cognitivo da parte di uno specialista che ha in carico il paziente
3. Il declino cognitivo risulta contestuale o successivo all'esordio dei sintomi motori
4. Non è presente una compromissione delle attività strumentali della vita quotidiana attribuibile alla disfunzione cognitiva
5. Almeno una delle seguenti:
 - a. presenza di un deficit (1-2 DS sotto la media per età/scolarità) in un test o nel punteggio composto di dominio OPPURE
 - b. prestazione inferiore a 1 DS rispetto ad una precedente valutazione psicometrica in un test o nel punteggio composto di dominio OPPURE
 - c. punteggio inferiore di almeno 1,5 DS rispetto ad una stima quantitativa premorbosaCompromissione di due o più test in un dominio cognitivo OPPURE compromissione di un test in almeno due domini cognitivi:
Attenzione/working memory
Memoria episodica
Funzioni esecutive
Funzioni visuo-spaziali e costruttive
Linguaggio/prassie
6. I deficit cognitivi non sono presenti esclusivamente in corso di episodi di depressione maggiore, alterata consapevolezza o psicosi
7. La sotto-categorizzazione del tipo di MCI può essere operata quando tutti e cinque i domini sono stati valutati. In questo caso specificare:
 - a. singolo vs multi-dominio
 - b. se multi-dominio, distinguere fra amnesico, esecutivo o misto (quando la memoria e le funzioni esecutive rientrano fra i domini compromessi)

Tabella I Criteri diagnostici per la rilevazione del MCI nella Malattia di Parkinson (Tröster, 2011).

Nella seconda categoria il quadro di MCI è attribuibile con sicurezza alla MP e viene definito Parkinson Cognitive Impairment (PCI, Tabella II). Questo al fine di tenere separato il concetto di MCI, classicamente associato alla malattia di Alzheimer, dalla disfunzione cognitiva che può accompagnare la MP, il PCI. La possibilità di spostarsi nel tempo dalla prima alla seconda categoria, può essere legata ad errori di misura, alla eziologia del MCI, ad eventuali comorbidità e/o agli effetti del trattamento.

Come si nota in Tabella II le lamentele di memoria da parte del soggetto e/o di un informatore rientrano nei criteri, per quanto generalmente i pazienti con MP non riportino mai le difficoltà di memoria tra i primi sintomi della malattia (Noe et al., 2004). L'evidenza di una compromissione o declino cognitivo deve derivare da una serie possibilmente ampia di test neuropsicologici al fine di migliorare l'affidabilità diagnostica. Inoltre, considerando che la possibilità di trovare nella popolazione anziana sana una prestazione inferiore a due deviazioni standard in un test è pari al 5% (Palmer et al., 1998), si è ritenuto questo approccio troppo conservativo per individuare la presenza di un deficit cognitivo nella MP. Infatti, in questa popolazione, la presenza di un disturbo neurologico aumenta a priori la possibilità di una concomitante disfunzione cognitiva. Questo giustifica l'adozione di un criterio meno stringente che si "muove" da 1 a 2 deviazioni standard sotto la media.

Criteria per il Parkinson Cognitive Impairment (PCI)

1. Diagnosi di MP secondo i criteri UK Parkinson Disease Society Brain Bank
2. Presenza di lamentele cognitive da parte del paziente o di un informatore vicino al paziente o inferenza di un declino cognitivo da parte di uno specialista che ha in carico il paziente
3. Non è presente una compromissione delle attività strumentali della vita quotidiana attribuibile alla disfunzione cognitiva
4. Nessuna evidenza di demenza entro 12 mesi dall'inizio dei sintomi motori e non sono soddisfatti i criteri per la diagnosi di demenza (ad es. PDD, DLB, AD, FTD)
5. I deficit cognitivi non sono presenti esclusivamente in corso di episodi di depressione maggiore, alterata consapevolezza o psicosi
7. I deficit cognitivi non sono attribuibili esclusivamente ad eccessiva sonnolenza, disturbi del sonno o disfunzioni autonome
8. Almeno una delle seguenti:
 - a. presenza di un deficit (1-2 DS sotto la media per età/scolarità) in un test o nel punteggio composto di dominio OPPURE
 - b. prestazione inferiore a 1 DS rispetto ad una precedente valutazione psicometrica in un test o nel punteggio composto di dominio OPPURE
 - c. punteggio inferiore di almeno 1,5 DS rispetto ad una stima quantitativa premorbosaCompromissione di due o più test in un dominio cognitivo OPPURE compromissione di un test in almeno due domini cognitivi:
Attenzione/working memory
Memoria episodica
Funzioni esecutive
Funzioni visuo-spaziali e costruttive
Linguaggio/prassie
9. La sotto-categorizzazione del PCI deve essere specificata e tutti i domini cognitivi devono essere indagati
 - a. specificare singolo vs multi-dominio
 - b. se multi-dominio, distinguere fra amnesico, esecutivo o misto (quando la memoria e le funzioni esecutive rientrano fra i domini compromessi)

Tabella II Criteri diagnostici per la rilevazione del Parkinson Cognitive Impairment (Tröster, 2011).

Infine, la possibilità di definire il quadro di MCI sulla base di un peggioramento rispetto ad un livello di funzionamento precedente, aiuta a superare i problemi della detezione del declino cognitivo nei pazienti cosiddetti high-functioning, la cui prestazione si colloca nelle fasce più alte della distribuzione.

Questi criteri di ricerca preliminari aiutano a identificare precocemente i deficit cognitivi nella MP, aumentando la possibilità di intervenire per ridurre la morbilità e migliorare la qualità della vita. Inoltre essi costituiscono una importante base di lavoro per meglio comprendere l'eventuale evoluzione in demenza.

2

LA MEMORIA PROSPETTICA

2.1 INTRODUZIONE

Con il termine memoria prospettica (MPro), o ricordo di intenzioni, si fa riferimento all'abilità di formulare intenzioni e di programmare azioni che saranno eseguite in futuro. Si tratta di intenzioni che, per una varietà di ragioni (come il fatto di essere impegnati in altre attività o il dover attendere che un certo evento si verifichi), non possono essere portate a termine nel momento in cui vengono formate. L'aspetto cruciale del ricordo di un'intenzione consiste, pertanto, nel rievocare il contenuto dell'intenzione nel momento appropriato per metterla in atto, senza che ci sia un esplicito richiamo a farlo. Come si può intuire da questa prima definizione, la MPro non è un'abilità discreta, ma il frutto dell'azione sinergica di diversi processi cognitivi quali attenzione, memoria, controllo dell'azione, più in generale delle cosiddette funzioni esecutive (Burgess et al., 2000).

Un buon funzionamento della MPro è essenziale in tutte le attività della vita quotidiana, da quelle lavorative (ad esempio ricordarsi di consegnare dei documenti) a quelle sociali (ad esempio avvertire gli amici di un'uscita comune), fino alle azioni importanti per la salvaguardia della salute (ad esempio ricordarsi di assumere dei farmaci). Ci sono evidenze che fanno risalire il 50-80% delle difficoltà di memoria sperimentate nella vita di tutti i giorni a fallimenti della memoria prospettica (Kliegel & Martin, 2003). Come sottolineano Einstein e McDaniel (2005), richiamando il caso di un chirurgo professionista che dimenticò le pinze nell'addome di un paziente e di un genitore che dimenticò il figlio nell'auto sotto il sole cocente, il mancato ricordo di un'intenzione può anche avere conseguenze disastrose.

Di fronte ad una funzione così articolata e determinante per l'autonomia nella vita quotidiana, diventa fondamentale individuarne i meccanismi implicati e le condizioni che ne facilitano il corretto funzionamento.

Paradossalmente, però, l'interesse della comunità scientifica si è intensificato solo negli ultimi anni. Una pietra miliare nella ricerca in questo ambito è rappresentata dalla pubblicazione, nel 1996, del primo libro interamente dedicato alla MPro a cura di Brandimonte, Einstein e McDaniel, che ha sistematizzato la conoscenza raggiunta fino a quel momento aprendo nuove strade per la ricerca. Da quella data c'è stata una vera e propria esplosione degli studi che hanno arricchito questo ambito sia qualitativamente che quantitativamente. I risultati di queste ricerche sono confluiti nel volume curato da Kliegel, McDaniel e Einstein (2008).

La prospettiva di indagine è progressivamente cambiata dal considerare il ricordo di intenzioni un semplice aspetto della memoria che rientra nel filone della psicologia cognitiva, al suo riconoscimento quale abilità cruciale per la comprensione di come le intenzioni vengano tradotte in azioni (Ellis & Kvavilashvili, 2000). Questo ha portato ad un fiorire di modelli e di approcci che oggi fanno della ricerca sulla MPro un campo multidimensionale e multidisciplinare. Accanto alle variabili cognitive, sempre più attenzione viene posta alle variabili sociali, ambientali e motivazionali. Molti fattori sembrano modulare la prestazione in compiti di MPro: dalle particolari circostanze in cui le intenzioni vengono formulate e realizzate (contesto di codifica e di recupero), al ruolo degli altri, fino all'importanza e alla piacevolezza attribuite alle conseguenze dell'azione da compiere.

2.2 PARADIGMA SPERIMENTALE PER LO STUDIO DELLA MEMORIA PROSPETTICA

Ogni compito di memoria prospettica si distingue in due componenti: la componente *prospettica* e *retrospettiva*. Ad esempio, se l'intenzione consiste nel riferire ad un collega la data di una riunione, la componente prospettica comporta il recupero dell'intenzione di fare qualcosa alla vista del collega, quella retrospettiva consente di ricordare il contenuto dell'azione (nel nostro caso il messaggio da riferire). Mentre la componente retrospettiva condivide molte delle caratteristiche funzionali della memoria comunemente intesa (memoria retrospettiva), la componente prospettica implica una serie di componenti diverse che rientrano nel dominio delle funzioni esecutive. Molti studiosi sottolineano l'importanza di semplificare il più possibile la componente retrospettiva e di valutare in fase post-sperimentale la rievocazione del compito di MPro, così da identificare la componente implicata nell'eventuale fallimento.

Per quanto riguarda la metodologia di indagine, Einstein e McDaniel (1990) hanno introdotto un paradigma sperimentale che individua quattro diverse fasi (vedi Tabella I).

PARADIGMA SPERIMENTALE	CONDIZIONE EVENT-BASED	CONDIZIONE TIME-BASED
1. Presentazione e pratica del compito di base	<i>Es. decidere se una stringa di lettere presentata sullo schermo di un computer è una parola o meno</i>	
2. Istruzioni del compito di memoria prospettica	<i>Es. premere il tasto “x” se compare la parola “mare”</i>	<i>Es. premere il tasto “x” ogni 4 minuti dall’inizio del compito ongoing</i>
3. Pausa in cui i soggetti svolgono altre attività	<i>Es. compilare dei questionari o svolgere altri compiti di memoria</i>	
4. Ritorno al compito ongoing senza richiamo delle istruzioni della prova di memoria prospettica	<i>La parola “mare” viene presentata diverse volte nel corso del compito di base: il soggetto dovrà ricordarsi di premere il tasto “x”</i>	<i>Ogni 4 minuti dall’inizio del compito di base il soggetto dovrà ricordarsi di premere il tasto “x”</i>

Tabella I Paradigma sperimentale per lo studio della MPro introdotto da Einstein e McDaniel (1990) ed esempi delle condizioni event-based e time-based.

Inizialmente il soggetto viene allenato ad eseguire un compito di base, definito *ongoing*, ad esempio una prova di decisione lessicale. Contestualmente viene data la consegna del compito di MPro: si tratta di un’intenzione da compiere in un particolare momento come, ad esempio, premere il tasto “x” ogni volta che sullo schermo appare la parola “mare”. Il soggetto viene quindi impegnato in un’altra attività (come rispondere ad un questionario scritto) che ha lo scopo di impedire che l’intenzione venga continuamente mantenuta in memoria di lavoro, trasformando il compito di MPro in una prova di vigilanza. Successivamente viene ripresentato il compito di base: nel corso della prova di decisione lessicale, il soggetto dovrà

autonomamente ricordare di premere il tasto “x” ogni volta che verrà presentata la parola “mare”.

L’esempio sopra descritto corrisponde alla versione **event-based** del paradigma, in cui l’intenzione deve essere attuata nel momento in cui si presenta un certo evento target. Nella versione **time-based**, invece, l’azione deve essere compiuta dopo un certo intervallo di tempo o ad un preciso orario. In quest’ultimo caso il soggetto deve operare una stima soggettiva del tempo trascorso o, in altre varianti, può far riferimento ad un orologio presente nel setting sperimentale.

Questo paradigma di base è utilizzato in tutti gli esperimenti, con molte variazioni riguardo la natura del compito di base e di quello di MPro. In particolare, la somiglianza/differenza tra i due compiti e la loro natura più o meno ecologica, possono modulare gli effetti delle variabili manipolate, determinando importanti differenze nei risultati.

2.3 PROCESSI COGNITIVI E MEMORIA PROSPETTICA

Come descritto in Figura 1 la capacità di ricordare e portare a termine efficacemente un’intenzione si basa sul lavoro sinergico di diversi processi cognitivi: da quelli più direttamente coinvolti nei diversi sotto-processi della MPro (pianificazione, controllo, capacità di memoria), a quelli che costituiscono, per così dire, la base di lavoro per i processi più specifici (attenzione, vigilanza, working memory).

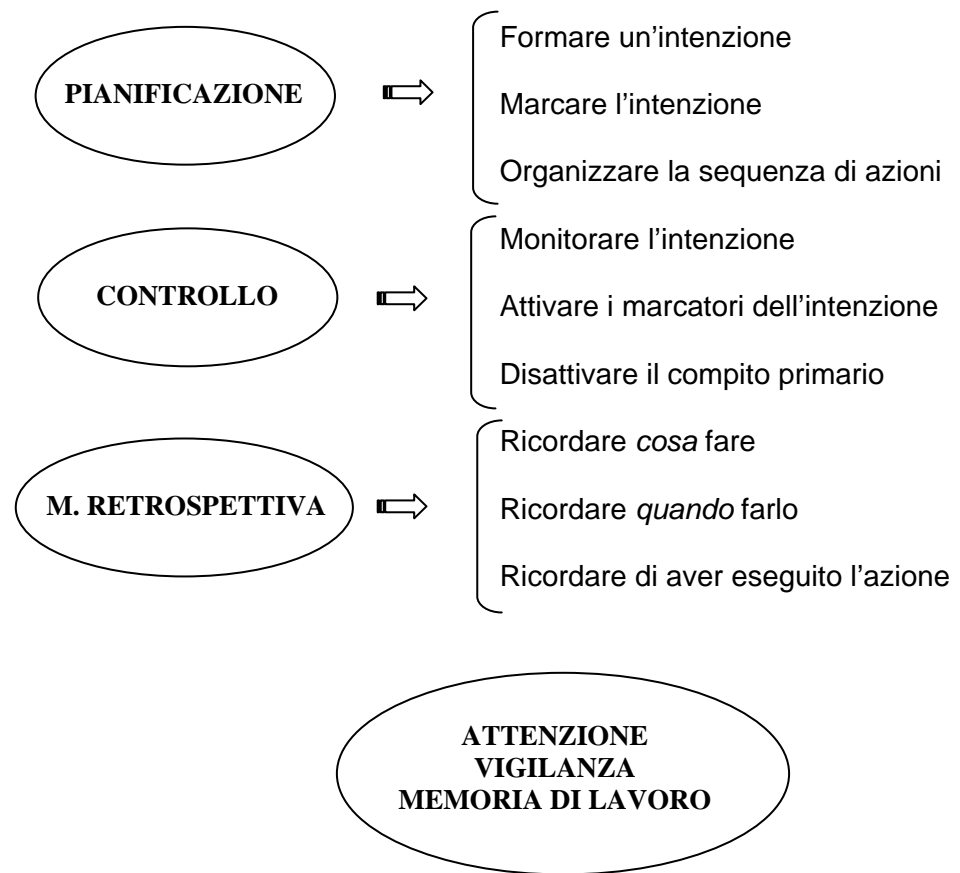


Figura 1 Processi cognitivi implicati nella memoria prospettica.

Kliegel e collaboratori (2002), hanno proposto un modello che scompone in quattro diverse fasi il processo di ricordo di un'intenzione (Figura 2):

1. **Formazione dell'intenzione:** il momento in cui l'intenzione viene formulata, spesso sotto forma di una sequenza di azioni;
2. **Mantenimento dell'intenzione:** il periodo durante il quale l'intenzione viene mantenuta in memoria a lungo termine e il soggetto viene impegnato a svolgere altri compiti per impedire la ripetizione continua in memoria di lavoro;
3. **Avvio dell'intenzione:** il preciso momento in cui l'azione viene (o dovrebbe essere) iniziata;

4. **Esecuzione dell'intenzione:** il momento in cui l'intenzione viene eseguita in accordo con il piano formulato in precedenza.

Queste fasi coinvolgono in modo diverso la memoria retrospettiva e le funzioni esecutive. In particolare, le fasi di formazione, avvio ed esecuzione dell'intenzione richiedono un maggior impegno dei processi esecutivi mediati dalle strutture neurali prefrontali, mentre la fase di mantenimento dell'intenzione è supportata dalle capacità di memoria a lungo termine (associate al funzionamento delle strutture ippocampali).

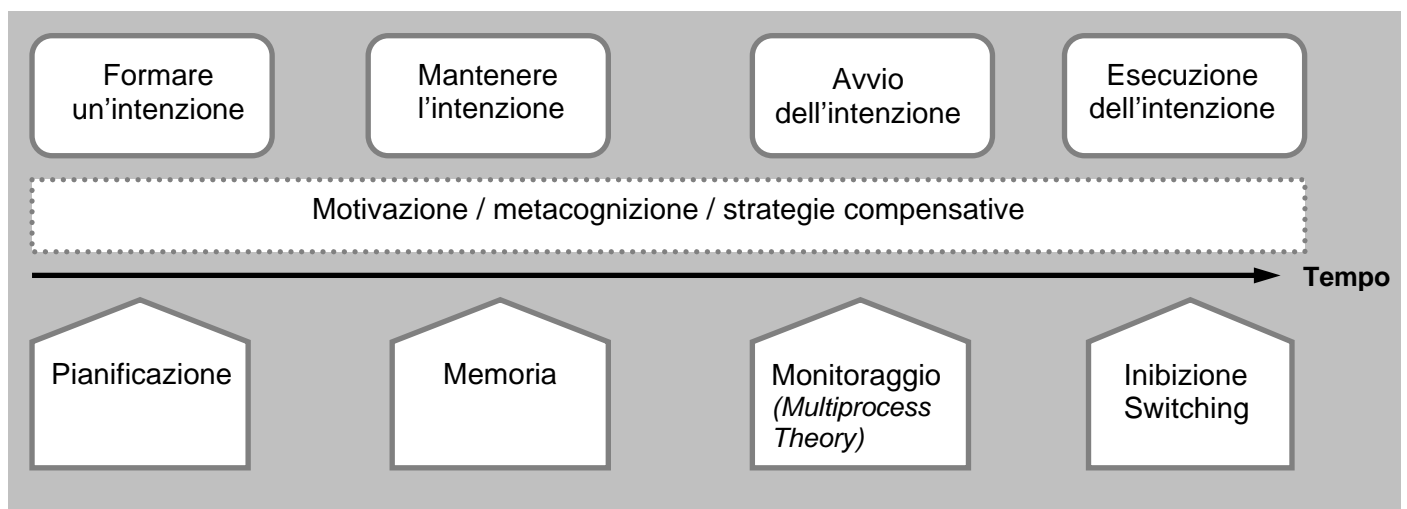


Figura 2 Le diverse fasi implicate nel ricordo di intenzioni ed i processi cognitivi sottostanti (Adattato da Kliegel et al., 2011).

I meccanismi che regolano la MPro di tipo event-based sono stati oggetto di numerosi studi. Il ricordo, in tal caso, dipende, oltre che dalla natura dell'evento target (nei termini di familiarità, specificità, distintività ecc.), anche dal tipo di associazione che si crea fra quest'ultimo e l'intenzione da compiere. In generale, tutte quelle attività che innalzano il livello di attivazione (come la ripetizione subvocalica) aumentano la probabilità di rievocare l'intenzione alla presenza dell'evento target (Kvavilashvili & Fisher, 2007).

Le teorie che sono state proposte differiscono in termini di coinvolgimento dei processi di controllo: dai modelli che enfatizzano l'importanza dei processi automatici e del recupero spontaneo (*The reflexive-associative theory*, McDaniel & Einstein, 2000; McDaniel, et al., 2004), passiamo a quelli che assegnano un ruolo fondamentale al monitoraggio (*The monitoring view*, Marsh & Hicks, 1998), sostenendo che le capacità attentive e di memoria di lavoro operano un controllo continuo sull'ambiente al fine di individuare l'evento target. Questa visione è supportata da alcuni dati sperimentali che mostrano un costo, in millisecondi, del compito di MPro sull'attività in corso. Una visione intermedia (*The multi-process view*, McDaniel & Einstein, 2000, 2007), che ha ricevuto numerose conferme sperimentali, sostiene che l'intervento di processi di recupero automatici vs strategici, dipende dalla particolare situazione test e varia in funzione di una molteplicità di fattori (ad es. differenze individuali, proprietà dell'evento target, natura del compito ongoing e di MPro ecc.). Ad esempio si possono distinguere una condizione di recupero focale e non-focale (Einstein et al., 2005; Foster et al., 2009), per indicare il grado con cui il compito di base enfatizza l'elaborazione delle caratteristiche del *cue* di MPro.

Per il ricordo di intenzioni di tipo time-based gli approcci teorici sono meno numerosi. In questo caso, ricordiamo, non ci sono eventi target che rimandano all'azione da compiere, ma il soggetto deve autonomamente ricordarsi di monitorare il passaggio del tempo. Si intuisce che sono in gioco meccanismi "autogenerati" che richiedono un maggiore investimento di risorse attentive.

Un modello noto come "*Test-wait-test-exit*" (Harris & Wilkins, 1982) propone che i soggetti codifichino inizialmente il compito di MPro e attendano fino a quando la rievocazione dell'intenzione appare appropriata. Il soggetto tende a monitorare l'ora,

incrementando la frequenza dei controlli in prossimità del periodo critico. La curva che descrive il comportamento di monitoraggio temporale viene così ad assumere una caratteristica forma a J. Se l'orario non risulta ancora appropriato per l'esecuzione dell'intenzione, il soggetto continua ad aspettare il periodo critico. In generale, maggiore è la frequenza di controllo dell'ora, più alta sarà la probabilità di successo del compito di MPro. Questa prospettiva non risponde però alla domanda fondamentale riguardo a quali processi spingano i soggetti ad operare il monitoraggio del tempo.

Secondo un modello alternativo detto "*Random walk*" (Wilkins, 1978) l'intenzione di compiere un'azione viene richiamata da indizi presenti nell'ambiente. Questo approccio si basa sui resoconti di partecipanti che spesso, in fase di debriefing, enfatizzano l'importanza di indizi incidentali interni od esterni (come ad es. vedere un orologio o un calendario) per il ricordo di un'intenzione. Questo approccio, di fatto, non assegna nessuna qualità attiva alla rappresentazione dell'intenzione spostando l'accento verso fattori incidentali. Attualmente le evidenze sperimentali sembrano conciliare l'importanza dei processi di monitoraggio e dei meccanismi di rehearsal interno per la corretta rievocazione di un'intenzione di tipo time-based.

2.4 NEUROANATOMIA FUNZIONALE DELLA MEMORIA PROSPETTICA

Vari studi hanno monitorato le attivazioni delle diverse aree cerebrali durante l'esecuzione di compiti di MPro usando la tomografia ad emissione di positroni (PET). Un dato pressoché costante riguarda il coinvolgimento della corteccia prefrontale rostrale (in particolare l'area 10 di Brodmann, BA 10), situata nelle aree più anteriori del lobo frontale (Okuda et al., 1998; Burgess et al., 2001). Questo riscontro è confermato anche da evidenze derivanti da altri metodi (studi lesionali, elettrofisiologia). La corteccia prefrontale rostrale svolgerebbe un ruolo di supervisore durante tutti gli stadi coinvolti nel ricordo di un'intenzione (Burgess et al., 2011). All'interno della corteccia prefrontale rostrale sembra apprezzabile una dissociazione mediale/laterale: in particolare, alcune aree mediali risultano più attive durante l'esecuzione del compito di base mentre quelle laterali sembrano più attive durante il ricordo dell'intenzione. Inoltre Okuda e collaboratori (2007), hanno mostrato come le aree mediali di BA 10 siano maggiormente coinvolte in prove di tipo time-based (dove non è richiesta una stima soggettiva del tempo), mentre in compiti event-based ci sarebbe una maggiore attivazione delle aree laterali di BA 10. Esistono interessanti modelli che cercano di spiegare questa dissociazione laterale/mediale nell'attivazione della BA 10 assegnando alla corteccia prefrontale rostrale il ruolo di porta fra pensieri interni e mondo esterno (*The gateway theory*, Burgess et al., 2005).

Diverso è il caso della condizione time-based dove è richiesta una stima soggettiva del tempo trascorso: nello studio di Okuda sopra citato risultava particolarmente attivata un'area del giro frontale superiore sinistro. Harrington e collaboratori (1998), hanno inoltre identificato nel circuito che va dalla corteccia parietale inferiore destra

al giro frontale medio e superiore destro, una struttura chiave per i processi di monitoraggio coinvolti nella percezione del tempo.

2.5 INVECCHIAMENTO E MEMORIA PROSPETTICA

Sebbene molti studi abbiano riportato un declino nella MPro dovuto all'età, i risultati sperimentali non sembrano suggerire un quadro ben definito. Un dato piuttosto consistente è che i soggetti più anziani tendono a riportare una prestazione migliore rispetto ai giovani adulti in compiti di tipo time-based svolti in situazioni naturalistiche. Un tipico compito naturalistico usato in questi studi, consiste nella richiesta di contattare telefonicamente lo sperimentatore in una data e ad un orario ben definito. Questo risultato paradossale viene spiegato chiamando in causa fattori come la motivazione, l'uso di ausili esterni e lo stile di vita (Rendell & Craik, 2000). In particolare, i partecipanti più anziani sembrano essere più motivati in compiti che mimano situazioni di vita quotidiana, fanno maggior ricorso ad aiuti esterni (liste, note ecc...) ed hanno generalmente uno stile di vita più strutturato e routinario rispetto ai giovani adulti. I compiti di MPro di tipo time-based svolti in laboratorio, al contrario, sono generalmente più complessi, meno regolari e spesso la prova di MPro è presentata come secondaria rispetto al compito di base. In questo tipo di prove la prestazione dei giovani adulti è generalmente migliore. Per i compiti di tipo event-based svolti in laboratorio i risultati sono piuttosto contrastanti: alcuni studi riportano una prestazione inferiore dei soggetti più anziani (Cherry et al., 2001) mentre altri lavori non trovano differenze significative legate all'età (d'Ydewalle et al., 2001).

Accanto alla distinzione fra *event-based vs time-based* e *setting di laboratorio vs naturalistici* ci sono altre dimensioni che sembrano determinare la grandezza e la direzione dell'effetto dell'età sulla MPro. Ad esempio, alcune manipolazioni sperimentali possono aumentare le domande strategiche del compito, aumentando così i deficit legati all'età (ad esempio evento target scarsamente distintivo o debolmente associato all'intenzione da compiere, compito di base impegnativo in termini di risorse attentive ecc..). Queste considerazioni risultano in accordo con la Multi-Process Theory di McDaniel e Einstein sopra citata e con l'ipotesi del lobo frontale (Vogels et al., 2002), secondo cui la presenza di un deficit legato all'età dipende strettamente dal grado con cui le funzioni frontali sono coinvolte nello specifico compito di memoria.

2.6 LA MEMORIA PROSPETTICA NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Molti degli studi che hanno indagato la funzionalità mnesica nella Malattia di Parkinson si sono concentrati sulla memoria retrospettiva, in particolare quella episodica.

I deficit comunemente descritti a carico delle funzioni esecutive suggeriscono un potenziale interessamento della MPro; nonostante questo sono ancora limitati gli studi che hanno sistematicamente approfondito questa relazione. Inoltre tutti i lavori hanno preso in considerazione soggetti con una durata media di malattia che varia fra cinque e nove anni ed in trattamento con farmaci antiparkinsoniani (Tabella II). Come noto, l'effetto dei farmaci dopaminergici sulle funzioni cognitive è complesso; sia effetti positivi che negativi sono stati descritti in letteratura (Cools, 2006; Costa et al., 2008a)

	N. di soggetti	Durata di malattia (anni)	Stadio H&Y	UPDRS III
Katai et al., 2003	20	5.5 (3.0)	2.2 (0.9)	27.3 (12.4)
Kligel et al., 2005	16	4.81 (3.0)	1,37 (0.5)	N.D.
Whittington et al., 2006 ^a	21	8.60 (6.34)	1.70 (0.47)	N.D.
Altgassen et al., 2007	13	4.81 (3.0)	1.36 (0.5) ^b	N.D.
Costa et al., 2008b	23	7.6 (8.5)	2.3 (0.4)	19.1 (14.8)
Foster et al., 2009	24	4.5 (2.6)	N.D.	17.2(10.2)
Raskin et al., 2010	54	N.D.	2.05 (0.85)	N.D.

Nota. Medie e deviazioni standard in parentesi. N.D. non disponibile

^a Caratteristiche del campione classificato dagli autori come stadio iniziale di malattia.

^b Dati riguardanti 11 dei 13 pazienti.

Tutti i pazienti erano in terapia con farmaci antiparkinsoniani.

Tabella II Caratteristiche cliniche dei soggetti con Malattia di Parkinson studiati nei precedenti lavori.

Gli studi citati hanno preso in considerazione aspetti diversi del ricordo di intenzioni manipolando differenti variabili: il tipo di compito di MPro (paradigma event-based vs time-based), l'importanza attribuita al compito di MPro rispetto al compito di base e il livello di risorse strategiche richieste dal ricordo dell'intenzione (condizione focale vs non-focale).

Katai e collaboratori (2003) hanno rilevato un deficit nella componente prospettica in compiti di tipo event-based, mentre in compiti time-based la prestazione risultava paragonabile a quella dei controlli. Questo risultato è stato replicato dal gruppo di Kliegel (2005), che è stato in grado di collocare nella fase di pianificazione il locus specificatamente compromesso nel ricordo di intenzioni di tipo event-based.

Whittington e collaboratori (2007) hanno evidenziato un deficit in compiti event-based più marcato per i soggetti in fase avanzata di malattia, mentre Altgassen e

collaboratori (2007) hanno messo in luce come le prestazioni dei soggetti con MP siano confrontabili a quelle dei controlli quando ai soggetti viene esplicitata l'importanza del compito di MPro rispetto al compito di base. Alla stessa stregua, Foster e collaboratori (2009), utilizzando un paradigma di tipo event-based, hanno rilevato una compromissione selettiva nella condizione in cui il recupero dell'intenzione richiede un controllo strategico (condizione non focale) rispetto alla condizione di *retrieval* che fa affidamento a meccanismi di recupero più automatici e spontanei (condizione focale).

Costa e collaboratori (2008b) hanno messo in luce un pattern di risultati diverso: i soggetti con MP risultavano meno accurati dei controlli solo nel paradigma time-based, dimostrando inoltre un deficit nella componente retrospettiva, mai descritto negli studi precedenti.

Il recente lavoro di Raskin e collaboratori (2010) ha contribuito a risolvere alcuni limiti metodologici degli studi precedenti utilizzando un compito di MPro standardizzato (MIST; Raskin, 2004) che consente di rappresentare la prestazione dei soggetti nei compiti event e time-based attraverso indici comparabili sul piano psicometrico. Con questa procedura gli Autori hanno rilevato una generale compromissione della MPro nei soggetti con MP, più marcata per i compiti time-based.

Tali risultati contrastanti non consentono una chiara visione del funzionamento della MPro nella MP. Inoltre la terapia dopaminergica si inserisce come ulteriore fattore di confusione. Gli effetti della somministrazione in acuto di L-Dopa sulla prestazione di soggetti con MP in compiti di MPro sono stati studiati da Costa e colleghi (2008a) con un paradigma di tipo time-based. I risultati hanno mostrato una selettiva compromissione della componente prospettica nella condizione "off". La

somministrazione di L-Dopa era in grado di migliorare significativamente la prestazione dei pazienti. Gli Autori hanno interpretato questi risultati sottolineando il ruolo della terapia dopaminergica nella modulazione dei processi implicati nel ricordo di intenzioni, probabilmente attraverso il replacement dei livelli di dopamina nei circuiti fronto-striatali. Foster e collaboratori (2009), al contrario, non hanno rilevato alcun tipo di modulazione dello stato farmacologico (on/off) sulla prestazione in un compito di MPro di tipo event-based. Come sottolineano gli Autori, sebbene sia prevista una fase di wash-out, non può essere escluso un effetto a lungo termine del trattamento con L-Dopa.

Riassumendo, gli studi che hanno indagato la MPro nella MP sono ancora limitati e non consentono di trarre delle conclusioni definitive. Inoltre esistono importanti differenze nel tipo di paradigma utilizzato, nel campione studiato (generalmente con una bassa numerosità e con media-lunga durata di malattia) e nei processi indagati.

3
STUDIO SPERIMENTALE

3.1 OBIETTIVI

Come visto nei capitoli precedenti, in letteratura sono presenti solo pochi studi che indagano il profilo cognitivo di pazienti con MP di recente diagnosi non ancora in trattamento con L-Dopa. Per quanto concerne la memoria prospettica, in particolare, gli studi pubblicati hanno preso in considerazione pazienti con una durata di malattia compresa fra 5 e 9 anni e quindi già in terapia con farmaci antiparkinsoniani. La possibilità di valutare pazienti drug-naïve è rilevante sul piano teorico-conoscitivo, poiché la terapia farmacologica può influenzare sia positivamente che negativamente la performance cognitiva.

L'obiettivo che ha guidato questo studio è stato quello di valutare il profilo cognitivo di un campione di soggetti con MP *de novo*, drug-naïve rispetto ad un gruppo di di controllo confrontabile per età e scolarità e di stabilire la prevalenza del MCI. Inoltre è stata indagata la memoria prospettica mediante un compito sperimentale di tipo event-based, al fine di comprenderne meglio il funzionamento in pazienti con MP di recente diagnosi. In questo modo sarà possibile valutare, mediante controlli seriatati nel tempo, l'evoluzione della MPro dopo l'introduzione della terapia dopaminergica.

Il gruppo di soggetti con MP è stato inoltre suddiviso in due sottogruppi in base al fenotipo motorio (presenza vs assenza di tremore) al fine di evidenziare eventuali differenze sul piano cognitivo.

3.2 MATERIALI E METODI

3.2.1 Soggetti

Sono stati esaminati 45 pazienti affetti da MP idiopatica di recente diagnosi non ancora in trattamento farmacologico e 40 soggetti di controllo sani. I pazienti con MP afferivano al Centro per i Disturbi del Movimento della Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Pisa. La diagnosi è stata effettuata da neurologi esperti sulla base dei criteri diagnostici per MP idiopatica (Gelb, Oliver & Gilman, 1999). Non sono stati inclusi pazienti le cui caratteristiche cliniche suggerivano la presenza di parkinsonismo atipico come atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva e degenerazione cortico basale.

Sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione per i pazienti con MP:

- a) disturbi d'ansia misurati attraverso Hamilton Anxiety Rating Scale (Hamilton, 1959, punteggio \geq 18) e disturbi dell'umore Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton, 1960, punteggio \geq 18);
- b) sospetta demenza o globale deterioramento cognitivo secondo i criteri diagnostici per la demenza nella MP (Goetz, Emre & Dubois, 2008);
- c) anamnesi positiva per malattie neurologiche (incluso trauma cranico);
- d) marcata atrofia corticale e sottocorticale e/o lesioni vascolari ischemiche (evidenziate mediante immagini TC o RM).

I criteri di esclusione per i soggetti di controllo comprendevano:

- a) sospetta demenza sulla base di un punteggio ≤ 24 al Mini-Mental State Examination (Folstein et al., 1975);
- b) anamnesi positiva per malattie neurologiche e/o psichiatriche;
- c) uso di farmaci con effetti sul sistema nervoso centrale.

Per quantificare gli aspetti motori, i pazienti inclusi nello studio sono stati valutati mediante la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) e la scala di Hoehn & Yahr (H&Y; Hoehn & Yahr 1967).

Dopo essere stati informati sulle procedure dei test, i soggetti selezionati hanno firmato un consenso alla partecipazione allo studio.

3.2.2 Materiali

Valutazione Neuropsicologica

È stata predisposta una estesa batteria di test neuropsicologici al fine di valutare i diversi domini cognitivi, in particolare quelle funzioni che la letteratura ha mostrato essere più interessate nella MP. I test somministrati sono elencati nella Tabella I con riferimento ai valori normativi per la popolazione italiana.

Valutazione dello stato cognitivo globale

- ✓ Mini-Mental State Examination (Magni et al., 1996)

Test per la valutazione della memoria

- ✓ Rey Auditory Verbal Learning test (Carlesimo et al., 1996)
- ✓ span di cifre (Orsini et al., 1987)
- ✓ corsi span (Orsini et al., 1987)
- ✓ Rey-Osterreich complex figure test- rievocazione immediata e differita (Carlesimo et al., 2002)

Test per la valutazione delle prassie costruttive

- ✓ Rey-Osterreich complex figure test – copia (Carlesimo et al., 2002)

Test per la valutazione delle funzioni esecutive ed attentive

- ✓ Test di fluenza verbale fonemica (Carlesimo et al., 1996)
- ✓ Frontal assessment battery (Apollonio et al., 2004)
- ✓ Stroop interference test (Caffarra et al., 2002)
- ✓ Trail making test A,B (Giovagnoli et al., 1996)

Test per la valutazione delle capacità astrattive

- ✓ Test delle Matrici Progressive Colorate di Raven 1947 (Carlesimo et al., 1996)

Tabella I Composizione della Batteria Neuropsicologica.

Procedura sperimentale per la valutazione della memoria prospettica

Per la valutazione della memoria prospettica è stata utilizzata una versione modificata della procedura sperimentale adottata da Katai e collaboratori (2003) in un precedente studio su pazienti con MP.

La consegna era di battere un colpo sul tavolo ogni volta che venivano pronunciate le parole “naso” e “rana” nel corso del compito. L'importanza del ricordo prospettico veniva sottolineata nella fase di spiegazione del compito.

Successivamente ogni soggetto completava la Scala numerica analogica della batteria per l'elaborazione numerica e il calcolo sviluppata da Delazer e collaboratori (2003). In questo compito i soggetti erano chiamati a scegliere tra tre alternative la posizione corrispondente a un dato valore numerico su una scala analogica. Nella metà delle sei prove la scala numerica andava da 0 a 100 e nell'altra metà da 0 a 50. Questo compito richiedeva circa 3-4 minuti e aveva le caratteristiche di un compito di riempimento, al fine di impedire il *rehearsal* dell'intenzione. Una volta che il compito veniva completato i soggetti erano impegnati in un compito di categorizzazione di parole, nel quale erano inserite le parole target per il compito di memoria prospettica. Ai partecipanti venivano presentate 21 parole con la consegna di scegliere la categoria corretta fra tre diverse alternative. Ad ogni categoria era associato un numero e per ogni parola presentata i soggetti erano chiamati a riportare verbalmente il numero della categoria di appartenenza. Ad esempio alla categoria "animali" era associato il numero 1, alle "parti del corpo" il numero 2 e alla categoria "frutta" il numero 3. Le 21 parole erano randomizzate in due trial successivi per un totale di 42 risposte. Gli stimoli trigger per il compito di memoria prospettica comparivano in 9^a e 14^a posizione nel primo trial e in 1^a e 15^a posizione nel secondo trial. Veniva assegnato un punto per ogni esecuzione corretta del compito di memoria prospettica (range 0-4). Dopo aver completato il compito ai soggetti veniva richiesto di ricordare l'intenzione. Al fine di calcolare il punteggio di memoria retrospettiva le istruzioni venivano separate in due parti: "battere sul tavolo quando appare la parola naso" e "battere sul tavolo quando appare la parole rana". Per ogni parte correttamente richiamata veniva assegnato un punto (range 0-2).

Il compito di categorizzazione di parole, data la relativa facilità, è stato svolto correttamente da tutti i pazienti. Un riscontro piuttosto comune è che i soggetti che eseguivano correttamente l'intenzione, generalmente dimenticavano di rispondere al compito di categorizzazione. In questo caso venivano incoraggiati dallo sperimentatore a completare la loro risposta.

Il punteggio alla scala analogica non è stato incluso nelle analisi.

Follow-up ed esclusione dei pazienti

Dopo aver completato la valutazione neuropsicologica, i pazienti hanno iniziato la terapia farmacologica più appropriata e sono stati monitorati per un periodo di almeno tre anni dalla diagnosi. Questo al fine di valutare la risposta al trattamento, confermare la diagnosi e valutare l'evoluzione del quadro cognitivo. Quattro pazienti sono stati esclusi dalle analisi finali: due hanno sviluppato demenza in accordo con i criteri di Goetz, Emre & Dubois (2008), un paziente non ha mostrato una risposta clinicamente significativa al trattamento dopaminergico, mentre il restante paziente è stato perso al follow-up.

Definizione operativa del Mild Cognitive Impairment

I criteri diagnostici per la detezione del MCI nella MP non sono univoci. In questo studio sono stati utilizzati i criteri preliminari di ricerca per il MCI nella MP (Tröster, 2011) descritti nel primo capitolo: almeno due punteggi sotto 1,5 deviazioni standard all'interno di un dominio (MCI-singolo dominio) oppure un punteggio sotto 1,5 deviazioni standard in almeno due domini (MCI-multidominio).

La presenza di lamentele di memoria da parte del soggetto o del caregiver non sembra essere un dato affidabile, dal momento che alcuni pazienti/caregiver sottostimano o sovrastimano il disturbo (Caviness et al, 2007, Isella et al, 2006; Dujardin et al, 2010). Data la mancanza di accordo è stato scelto di non considerare la presenza di disturbo soggettivo e di far riferimento unicamente al riscontro oggettivo dato dalla prestazione ottenuta ai test neuropsicologici.

Sono stati adottati i criteri di Petersen (2004) per la definizione del MCI nel gruppo di controllo.

Analisi statistiche

Per i confronti tra gruppi è stata utilizzato il test χ^2 per le variabili qualitative e l'analisi della varianza (ANOVA) per le variabili quantitative. In caso di non omogeneità delle varianze è stato utilizzato Kruskal-Wallis ANOVA per campioni multipli. La prestazione al compito di memoria prospettica nei pazienti con MP e nei controlli è stata confrontata attraverso Mann-Whitney *U* test. Nel gruppo di pazienti con MP la correlazione fra la prestazione ottenuta nel compito di memoria prospettica e i punteggi riportati ai test neuropsicologici è stata effettuata mediante Spearman rank order correlation.

3.3 RISULTATI

3.3.1 Prevalenza del Mild Cognitive Impairment

Quarantuno pazienti con MP e 40 controlli sani sono stati arruolati nello studio. Le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono illustrate nella Tabella II. Non emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'età, la scolarità e il rapporto maschi/femmine.

	Pazienti con MP	Controlli	<i>p</i>
N	41	40	
Rapporto maschi/femmine	24/17	23/17	ns
Età (anni)	67.2 (5.6)	67.5 (4.6)	ns
Scolarità (anni)	9.3 (4.2)	10.6 (4.5)	ns
UPDRS III	14.9 (8.3)		
Hoehn & Yahr	1.5 (0.6)		
Durata di malattia (anni)	1.2 (0.9)		

Tabella II Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con MP e del gruppo di controllo.

Sedici pazienti con MP (39%) e 3 pazienti del gruppo di controllo (7.5%) hanno riportato una compromissione in almeno un test ($\chi^2=21.39$, $p<0.001$). In accordo con i criteri adottati, 6 pazienti con MP (14.6%) risultavano affetti da MCI, di cui 2 con un quadro MCI-singolo dominio non amnesico e 4 con un quadro multidominio (2 amnesico e 2 non-amnesico).

Nel gruppo di controllo 2 soggetti (5%) risultavano affetti da MCI-singolo dominio amnesico.

Suddividendo i pazienti con MP sulla base della presenza/assenza di tremore, come rilevato da un punteggio ≥ 1 agli item 20 e 21 della scala UPDRS III, i pazienti con sintomatologia non tremorigena riportavano una frequenza più alta di MCI (3 pazienti con MCI su un totale di 11) rispetto ai pazienti con tremore (3 pazienti con MCI su un totale di 30).

3.3.2 *Valutazione Neuropsicologica*

In Tabella III sono riportati i punteggi ottenuti dai due gruppi nella valutazione neuropsicologica.

	Pazienti con MP	Controlli
	N = 41	N = 40
MMSE	27.97 ± 1.68	28.50 ± 1.86
Digit span avanti	5.38±0.87	5.62±0.78
Test di Corsi	4.78±0.67	4.77±0.75
RAVLT Rievocaz. Immediata	36.09 ± 7.98	43.00 ± 8.43**
RAVLT Rievocaz. Differita	7.28 ± 1.93	9.66 ± 2.53**
ROCF Copia	29.32 ± 7.48	33.82 ± 2.83**
ROCF Rievocaz. Immediata	14.13 ± 7.79	17.05 ± 5.37
ROCF Rievocaz. Differita	12.22 ± 6.83	16.79 ± 4.27*
FAS	32.17 ± 9.24	32.66 ± 10.07
FAB	15.02 ± 2.41	16.83 ± 1.80*
Stroop EI Tempo	17.25 ± 12.23	13.94 ± 8.60
Stroop EI Errori	0.34 ± 2.34	0.34 ± 0.83
CPM47	28.59 ± 4.82	29.80 ± 3.11
TMT, A	55.97 ± 33.81	34.00 ± 12.54*
TMT, B	86.42 ± 54.62	64.23 ± 31.40
TMT, B-A	39.24 ± 49.90	35.65 ± 25.94

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Tabella III Profilo cognitivo dei pazienti con MP e del gruppo di controllo.

La prestazione dei pazienti con MP è risultata significativamente inferiore nelle seguenti prove: Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) nella rievocazione immediata ($F(1,79) = 13.64$; $p < 0.001$; $\eta^2 = .15$) e differita ($F(1,79) = 21.66$; $p < 0.001$; $\eta^2 = .22$), Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) copia ($F(1,79) = 8.25$; $p = 0.006$; $\eta^2 = .12$) e rievocazione differita ($F(1,79) = 5.14$; $p = 0.02$; $\eta^2 = .09$), Frontal Assessment Battery (FAB) ($F(1,79) = 6.39$; $p = 0.01$; $\eta^2 = .12$) e, come atteso sulla base del disturbo motorio, nel Trail Making Test A (TMT, A) ($F(1,79) = 5.18$; $p < 0.02$; $\eta^2 = .09$).

3.3.3 Confronto fra sottogruppi di pazienti con MP

I pazienti con MP-MCI risultavano più vecchi ($p < 0.001$) rispetto ai pazienti MP cognitivamente integri. Questi ultimi hanno riportato una prestazione migliore in tutti i test come riportato in Tabella IV ($p < 0.05$ per il TMT B-A e per il test di Stroop componente errori, $p < 0.001$ per tutti gli altri test).

	Controlli N = 40	Gruppo MP Totale N = 41	MP non-MCI N = 35	MP-MCI N = 6
Rapporto maschi/femmine	23/17	24/17	20/15	4/2
Età (anni)	67.5 (4.6)	67.2 ± 5.6	66.8 ± 4.9	70.1 ± 3.4
Scolarità (anni)	10.6 (4.5)	9.3 ± 4.2	9.2 ± 4.3	9.3 ± 6.5
UPDRS III	/	14.9 ± 8.3	14.4 ± 9.0	16.02 ± 8.8
MMSE	28.50 ± 1.86	27.97 ± 1.68	28.7 ± 1.7	25.6 ± 1.8
Digit span avanti	5.62±0.78	5.38 ± 0.87	5.6 ± 0.8	4.8 ± 0.62
Test di Corsi	4.77±0.75	4.78 ± 0.67	5.1±0.7	4.15±0.45
RAVLT Rievocaz. Immediata	43.00 ± 8.43**	36.09 ± 7.98	39.08 ± 6.2	29.08 ± 5.78
RAVLT Rievocaz. Differita	9.66 ± 2.53**	7.28 ± 1.93	7.8 ± 1.89	5.23 ± 1.61
ROCF Copia	33.82 ± 2.83**	29.32 ± 7.48	31.05 ± 6.58	21.7 ± 7.2
ROCF Rievocaz. Immediata	17.05 ± 5.37	14.13 ± 7.79	16.5 ± 7.48	8.7 ± 5.73
ROCF Rievocaz. Differita	16.79 ± 4.27*	12.22 ± 6.83	14.56 ± 6.08	9.01± 6.2
FAS	32.66 ± 10.07	32.17 ± 9.24	32.8 ± 7.25	24.83 ± 8.14
FAB	16.83 ± 1.80*	15.02 ± 2.41	15.84 ± 2.52	12.03 ± 2.51
Stroop EI Tempo	13.94 ± 8.60	17.25 ± 12.23	15.15 ± 9.22	25.16 ± 17.33
Stroop EI Errori	0.34 ± 0.83	0.34 ± 2.34	0.15± 2.01	0.98 ± 3.54
CPM47	29.80 ± 3.11	28.59 ± 4.82	28.98 ± 4.5	24.69 ± 4.12
TMT, A	34.00 ± 12.54*	55.97 ± 33.81	49.9 ± 25.83	91.3 ± 51.8
TMT, B	64.23 ± 31.40	86.42 ± 54.62	75.32 ± 50.74	131.56 ± 44.72
TMT, B-A	35.65 ± 25.94	39.24 ± 49.90	34.26 ± 47.70	65.34 ± 31.21

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Tabella IV Profilo cognitivo dei pazienti con MP suddivisi tra MCI e non-MCI.

Il gruppo di controllo ha riportato una prestazione migliore rispetto ai MP-MCI in tutti i test ($p < 0.001$), mentre dal confronto con i MP cognitivamente integri

emerge una differenza significativa nel RAVLT rievocazione immediata ($p < 0.001$) e differita ($p < 0.001$) e nella FAB ($p < 0.05$).

Per quanto riguarda il fenotipo motorio, i pazienti con tremore mostrano globalmente una prestazione migliore ai test, benché una differenza statisticamente significativa sia presente solo nel RAVLT rievocazione immediata e differita ($p < 0.05$) (Tabella V).

	Gruppo MP Totale N = 41	TR N = 30	non-TR N = 11
Rapporto maschi/femmine	24/17	18/12	7/4
Età (anni)	67.2 ± 5.6	67.6 ± 4.9	66.4 ± 6.4
Scolarità (anni)	9.3 ± 4.2	9.1 ± 4.1	10.2 ± 4.3
UPDRS III	14.9 ± 8.3	14.6 ± 9.2	16.8 ± 3.8
MMSE	27.97 ± 1.68	28.12 ± 2.7	27.9 ± 1.8
Digit span avanti	5.38 ± 0.87	5.62 ± 0.8	5.1 ± 0.7
Test di Corsi	4.78 ± 0.67	4.9 ± 0.8	4.6 ± 0.4
RAVLT Rievocaz. Immediata	36.09 ± 7.98	37.8 ± 5.8	35.02 ± 7.7
RAVLT Rievocaz. Differita	7.28 ± 1.93	7.4 ± 2.1	6.83 ± 2.01
ROCF Copia	29.32 ± 7.48	30.25 ± 6.8	28.7 ± 7.0
ROCF Rievocaz. Immediata	14.13 ± 7.79	15.4 ± 7.1	11.9 ± 7.8*
ROCF Rievocaz.differita	12.22 ± 6.83	13.3 ± 6.4	10.91 ± 7.2*
FAS	32.17 ± 9.24	32.6 ± 10.25	31.8 ± 9.1
FAB	15.02 ± 2.41	15.8 ± 2.12	15.03 ± 2.5
Stroop EI Tempo	17.25 ± 12.23	17.15 ± 13.2	16.1 ± 11.03
Stroop EI Errori	0.34 ± 2.34	0.29 ± 3.01	0.48 ± 2.04
CPM47	28.59 ± 4.82	28.7 ± 4.58	27.79 ± 4.93
TMT, A	55.97 ± 33.81	51.9 ± 24.7	63.34 ± 54.6
TMT, B	86.42 ± 54.62	87.56 ± 58.47	84.5 ± 42.7
TMT, B-A	39.24 ± 49.90	37.2 ± 50.70	49.34 ± 38.8

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Tabella V Profilo cognitivo dei pazienti con MP suddivisi in base alla presenza (TR) o assenza di tremore (non-TR).

3.3.4 Compito di memoria prospettica

In figura 1 e 2 sono riportati i punteggi riportati dai due gruppi nella componente prospettica e retrospettiva del compito sperimentale.

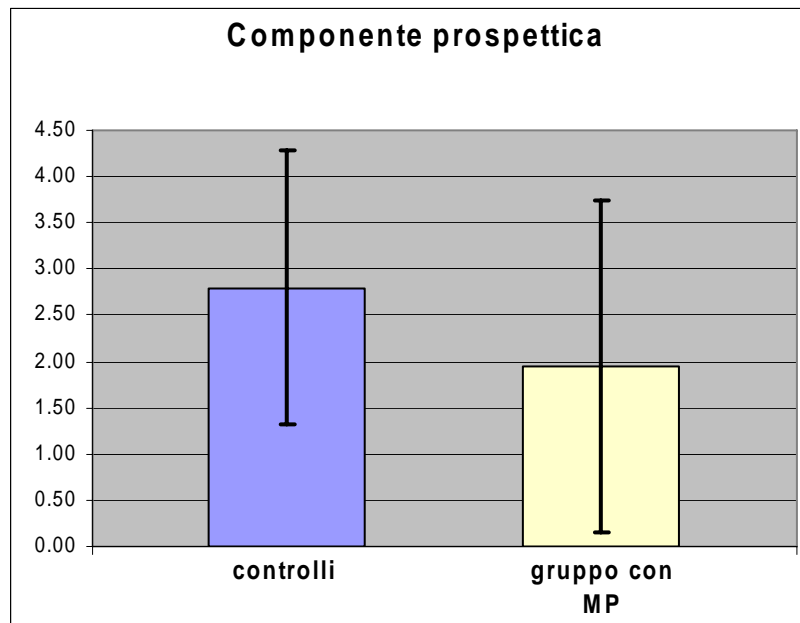


Figura 1 Prestazione del gruppo di pazienti con MP e del gruppo di controllo nella componente prospettica del compito sperimentale.

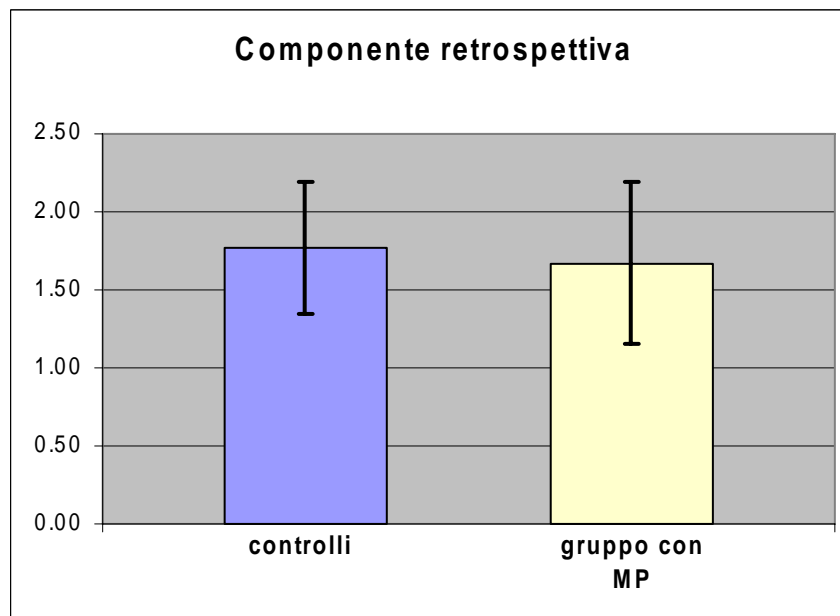


Figura 2 Prestazione del gruppo di pazienti con MP e del gruppo di controllo nella componente retrospettiva del compito sperimentale.

I pazienti con MP hanno riportato una prestazione inferiore rispetto ai controlli nella componente prospettica (rispettivamente $M = 1.95$, $DS = 1.80$, $Md = 2$; $M = 2.80$, $DS = 1.49$, $Md = 3$), sebbene ai limiti della significatività statistica ($U = 609$, $z = -1.93$, $p = 0.053$, $r = .02$). Al contrario, non si apprezzano differenze nella componente retrospettiva, nella quale il gruppo con MP e il gruppo di controllo riportano prestazioni comparabili (rispettivamente $M = 1.67$, $DS = 0.52$, $Md = 2$ e $M = 1.77$, $DS = 0.42$, $Md = 2$).

Da un punto di vista qualitativo il punteggio massimo nella componente prospettica (punteggio = 4) è stato riportato dal 45% del gruppo di controllo e il 35% del gruppo con MP. Il punteggio minimo (punteggio = 0) è stato riportato dal 17.5% dei controlli sani e dal 40% dei pazienti. Gli errori consistono generalmente in omissioni della risposta, mentre in due pazienti con MP si apprezzano anche dei falsi allarmi.

Dividendo in due gruppi i soggetti con MP in base al punteggio di memoria prospettica (MPro compromessa = 0-1, MPro non compromessa ≥ 2) si può osservare che il 56% dei soggetti con una compromissione della MPro riporta una compromissione in due o più domini cognitivi, il 22% in un dominio e solo il 22% presenta un profilo cognitivo nella norma. Questo pattern è invertito per il gruppo con MPro non compromessa in cui il 71% ha un profilo cognitivo nella norma e il 29% mostra una compromissione in uno o due domini.

Per quanto riguarda il profilo cognitivo, i pazienti con MP-MCI hanno riportato una prestazione inferiore rispetto ai pazienti con MP cognitivamente integri e ai controlli sia nella componente prospettica ($M = 0.83$, $DS = 1.6$, $p < 0.01$) che nella componente retrospettiva ($M = 0.5$, $DS = 0.84$; $p < 0.01$) sebbene

non si possano trarre conclusioni definitive dal momento che i due gruppi non sono sovrapponibili per età. Non emergono invece differenze significative nella prestazione al compito sperimentale distinguendo il gruppo con tremore (componente prospettica: $M = 1.85$, $DS = 1.78$; componente retrospettiva: $M = 1.62$, $DS = 0.56$) da quello senza tremore (componente prospettica: $M = 1.79$, $DS = 1.84$; componente retrospettiva: $M = 1.56$, $DS = 0.64$).

La tabella VI riporta i risultati dell'analisi correlazionale tra i punteggi ottenuti dai soggetti con MP ai test neuropsicologici e la componente prospettica e retrospettiva del compito sperimentale.

	Componente Prospettica	Componente Retrospettiva
MMSE	0.55**	0.56**
Digit span avanti	0.07	0.17
Test di Corsi	0.08	0.24
RAVLT Rievocaz. Immediata	0.26	0.53**
RAVLT Rievocaz. Differita	0.31	0.48**
ROCF Copia	0.42**	0.36*
ROCF Rievocaz. Immediata	0.10	0.43**
ROCF Rievocaz. Differita	0.31	0.64**
FAS	0.29	0.32
FAB	0.31	0.33
Stroop EI Tempo	-0.31	-0.13
Stroop EI Errori	-0.04	-0.32
CPM47	0.56**	0.68**
TMT, A	-0.34*	-0.56**
TMT, B	-0.36*	-0.28
TMT, B-A	-0.33	-0.25

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Tabella VI Correlazione fra punteggi ottenuti dai pazienti con MP nel compito di memoria prospettica e prestazione ai test neuropsicologici.

Per quanto riguarda la componente prospettica si evidenzia una correlazione significativa con il punteggio al MMSE, alle CPM47, con la copia della figura complessa di Rey-Osterrieth e con il TMT A, B. Al fine di determinare l'unicità di questi predittori è stata condotta una regressione lineare. Il modello di regressione globale risultava significativo (R^2 aggiustato=0.43, $p<0.05$), ma solo il MMSE risultava predittore della performance nella componente prospettica ($p=0.01$).

Rispetto alla componente retrospettiva, si osserva una correlazione statisticamente significativa con il MMSE, con il RAVLT sia nel richiamo immediato che differito, con le CPM47, con la figura complessa di Rey –Osterrieth copia, rievocazione immediata e differita e con il TMT A.

Complessivamente questi dati correlazionali mettono in luce un legame tra l'accuratezza nel ricordo prospettico e una buona performance nei test che misurano il funzionamento cognitivo globale e le funzioni esecutive. Inoltre, come atteso, la componente retrospettiva risulta associata con misure di memoria retrospettiva.

3.4 DISCUSSIONE

Nel presente studio sono stati arruolati 41 pazienti consecutivi con MP di recente diagnosi non ancora in terapia farmacologica al fine di stabilire la prevalenza del MCI, delinearne il profilo cognitivo e misurare la prestazione in un compito sperimentale di memoria prospettica di tipo event-based.

Per quanto riguarda il primo obiettivo, è emersa una prevalenza più alta del quadro di MCI nel gruppo di pazienti con MP rispetto ai controlli sani (14.6% vs 5%); tra i pazienti il profilo non-amnesico è risultato il più comune. L'adozione di criteri diagnostici più conservativi ha condotto ad una stima più bassa della prevalenza del

MCI rispetto agli studi precedenti riportati in letteratura (range 18%-36%; Foltynie et al., 2004, Dujardin et al., 2004, Muslimovic et al., 2005, Aarsland et al., 2009, Elgh et al., 2009, Martin et al., 2009).

Pertanto la prevalenza del MCI nei pazienti con MP *de novo*, drug-naïve risulta del 14.6% mentre nei pazienti in terapia con dopamino-agonisti risulta del 25.8% (Aarsland et al., 2010). Questo dato dimostra che, fin dalle prime fasi del disturbo, i pazienti con MP presentano un rischio più alto di sviluppare MCI e questo rischio tende ad aumentare con il progredire della malattia. L'età più alta del gruppo con MCI suggerisce inoltre che l'esordio della MP in età più avanzata può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di MCI.

Considerando il fenotipo motorio, i pazienti con sintomatologia non tremorigena hanno riportato una frequenza più alta di MCI, confermando come i sintomi assiali rappresentino un fattore di rischio per l'evoluzione in demenza. Questi dati sono in accordo con i lavori precedenti (Burn et al, 2006, Katsen et al, 2006, Aarsland et al, 2003, Williams et al, 2007; Sollinger et al., 2010) secondo cui il fenotipo tremorigeno di malattia si associa ad una migliore evoluzione della malattia e ad un minor rischio di demenza. Sebbene si possa speculare su un possibile ruolo protettivo del tremore, risulta più verosimile l'ipotesi per cui l'aumentato rischio di MCI nei pazienti senza tremore sia legato ad una maggiore severità dei sintomi assiali e quindi ad una maggiore compromissione nigro-striatale.

Per quanto concerne il profilo cognitivo, i pazienti con MP *de novo* hanno riportato, rispetto ai controlli sani, una prestazione significativamente più bassa nel compito di memoria verbale (RAVLT Rievocazione Immediata e Differita), in una batteria di screening delle funzioni frontali (FAB) e nella copia e rievocazione

differita della figura di Rey-Osterrieth. Questi compiti hanno tutti una forte componente esecutiva. Il RAVLT, ad esempio, richiede l'utilizzo di strategie mnestiche (come la categorizzazione) per operare una codifica più efficace delle parole e migliorare la prestazione in fase di recupero. La copia della Figura complessa di Rey, allo stesso modo, richiede un'attenta pianificazione e monitoraggio, accanto a conservate abilità visuo-spaziali e costruttive. Considerando che nei pazienti con MP non sembra essere presente un deficit prassico-costruttivo (così come risulta dalla copia dei pentagoni del MMSE) si può ipotizzare la presenza di una difficoltà in fase di pianificazione della copia della figura che influenza negativamente il successivo recupero.

Questo pattern neuropsicologico è conforme all'ipotesi suggerita da alcuni Autori (Dubois & Pillon, 1997; Dujardin & Laurent, 2003; Emre, 2003b; Aarsland et al, 2010), secondo cui il deficit mnestic potrebbe essere sotteso dalla alterazione dei processi esecutivi di controllo. Altri autori (Weintraub et al, 2004, Whittington et al 2006, Brønnick et al., 2011) ipotizzano un deficit di codifica presente già nelle fasi iniziali della MP. Tale deficit potrebbe essere ascrivibile al quadro di atrofia precedentemente segnalato a carico del lobo temporale, specie dell'ippocampo (Double et al., 1996; Tam et al., 2005; Jokinen et al 2009) o essere anch'esso sotteso dal deficit dopaminergico.

Confrontando il gruppo di controllo con il gruppo di pazienti con MP cognitivamente integri emerge una difficoltà dei pazienti nel RAVLT (rievocazione immediata e differita) e nella FAB. Questo dato suggerisce che, anche nei pazienti con MP che riportano un profilo cognitivo nella norma, può essere presente una difficoltà che interessa la memoria e le funzioni esecutive. Una ulteriore conferma a questa considerazione viene dalla diversa prevalenza di soggetti che riportano

almeno un test compromesso (39% nel gruppo con MP vs 7.5% nel gruppo di controllo).

Considerando il fenotipo motorio, i pazienti con tremore mostrano globalmente una prestazione migliore ai test che raggiunge la significatività nel RAVLT, rievocazione immediata e differita, confermando quanto già detto sopra sul legame fra sintomi assiali e aspetti cognitivi. Pertanto i pazienti con variante rigido-acinetica mostrano peggiori performance mnestiche in fase precoce di malattia, con una compromissione nei processi di apprendimento mediati soprattutto dalle funzioni esecutive.

Riguardo al compito di memoria prospettica, i risultati mettono in luce una prestazione inferiore del gruppo con MP rispetto ai controlli sani nella componente prospettica del compito, sebbene ai limiti della significatività statistica ($p=0.053$). Per quanto riguarda la componente retrospettiva non si apprezzano differenze significative nei due gruppi. La scarsa prestazione del gruppo con MP nel compito di memoria prospettica sembra pertanto attribuibile ad una difficoltà nel recupero dell'intenzione nel momento appropriato per metterla in atto, piuttosto che al mancato ricordo del contenuto dell'intenzione stessa. Rispetto al modello presentato nel precedente capitolo, la disfunzione si colloca nel processo di avvio dell'intenzione mediato dai processi di controllo.

Il pattern di risultati appare diverso per il gruppo con MP-MCI che mostra una compromissione anche nella componente retrospettiva. Questo riscontro è simile a quanto riportato negli studi sui pazienti affetti da MCI, nei quali la disfunzione nei processi di apprendimento e memoria determina una difficoltà nel ritenere e portare a termine l'intenzione (Troyer e Murphy, 2007).

I risultati di questo studio sono coerenti con le evidenze sperimentali riportate in letteratura, sebbene l'uso di differenti paradigmi sperimentali per lo studio della

MPro possa condizionare la performance dei pazienti e spiegare alcune discrepanze nei risultati. In particolare, il paradigma utilizzato in questo studio richiede una elevata allocazione di risorse cognitive, come attestato dalla prestazione del gruppo di controllo che non mostra un effetto soffitto. Inoltre, durante il debriefing, i partecipanti appartenenti al gruppo di controllo riportavano spesso la difficoltà incontrata nel ricordo dell'intenzione, dal momento che il compito riempitivo e il compito di base richiedevano un discreto impegno attentivo. Nonostante la consegna richiedesse di focalizzare l'attenzione sul compito di memoria prospettica, i soggetti impiegavano molte risorse cognitive nel compito di base. Questo è verosimilmente attribuibile alle difficoltà di memoria di lavoro e di controllo top-down dei processi di attenzione selettiva associate all'invecchiamento (si veda per una review De Fockert, 2005). Oltre al focus attentivo, possono esserci particolari caratteristiche del compito di MPro in grado di influenzare la performance dei soggetti. Foster e collaboratori, in riferimento alla Multiprocess Theory of Prospective Memory (McDaniel & Einstein, 2000, 2007), hanno messo in luce come la prestazione dei soggetti con MP sia influenzata dal grado di controllo esecutivo richiesto per supportare il ricordo dell'intenzione. In particolare, questi Autori hanno dimostrato una compromissione della memoria prospettica solo nella condizione in cui è richiesto un attento monitoraggio strategico. In questa cornice il compito di MPro utilizzato nel presente lavoro si colloca in quella che gli autori chiamano condizione focale, nella quale il compito di base incoraggia l'elaborazione del *cue* di memoria prospettica.

Per quanto concerne la componente retrospettiva questi risultati replicano quelli degli studi precedenti (Katai et al, 2003; Kliegel et al, 2005; Foster et al., 2009), ad eccezione dello studio di Costa e collaboratori (2008) che per primi hanno descritto

una difficoltà in questa componente nei pazienti con MP. L'eccessiva semplicità della componente retrospettiva del compito qui utilizzato può aver condotto a sovrastimare la performance dei soggetti in questo dominio. È comunque importante rimarcare come i deficit di memoria nella MP senza demenza potrebbero essere ascrivibili ad una difficoltà nei meccanismi attentivi/esecutivi coinvolti nella codifica e nel recupero dell'informazione. Come sottolineato da Einstein e McDaniel (1990, 1996), la componente retrospettiva del compito di MPro è simile a quella misurata dai test di memoria retrospettiva. Questa considerazione è supportata dalla correlazione positiva riscontrata tra le due misure.

Inoltre, la correlazione tra la componente prospettica del compito di MPro e le misure di funzionamento cognitivo globale e di ragionamento astratto (MMSE e CPM47) indica un legame fra il livello intellettivo e la performance di memoria prospettica. Questo è probabilmente imputabile ad una maggiore disponibilità di risorse cognitive. Allo stesso modo, la correlazione positiva fra la componente prospettica e la copia della figura complessa di Rey –Osterrieth, può indicare un comune substrato strategico. Le misure di memoria di lavoro, al contrario, non risultano associate alla prestazione nel compito di MPro anche quando viene considerato, oltre al digit span, l'item attenzione e calcolo del MMSE.

Un limite di questo studio risiede nella scarsa numerosità dei sottogruppi individuati (sottogruppo MCI e sottogruppo con/senza tremore) che comporta una certa cautela nell'interpretare i risultati. Anche le misure di working memory utilizzate risultano piuttosto semplici e non in grado di rilevare un'associazione con il compito di memoria prospettica.

La possibilità di controllare il ruolo della terapia dopaminergica come potenziale fattore di confusione è, al contrario, un punto di forza di questo lavoro. Infatti, come già rilevato da Foster e collaboratori (2009), anche quando è prevista una fase di wash-out, non si possono escludere effetti a lungo termine della terapia con farmaci dopamino-agonisti. Inoltre il paradigma utilizzato è una versione lievemente modificata di un task già usato in precedenza con pazienti affetti da MP.

3.5 CONCLUSIONI

Complessivamente questi dati suggeriscono che nelle fasi iniziali del disturbo, prima di iniziare la terapia con i farmaci anti-parkinsoniani, i soggetti con MP presentano un aumentato rischio di MCI ed una iniziale compromissione nella memoria prospettica di tipo event-based. Questo pattern di risultati chiama in causa il ruolo della disfunzione dei circuiti fronto-striatali, già presente in fase pre-clinica, nella modulazione della disfunzione cognitiva nella MP. La rilevanza del MCI e del costrutto della MPro per le possibili implicazioni nelle attività strumentali della vita quotidiana e nella qualità della vita in generale, incoraggiano la valutazione di questi aspetti sin dalle prime fasi del disturbo.

Attraverso studi longitudinali sarà possibile valutare la progressione del quadro neuropsicologico e del ricordo prospettico dopo l'introduzione della terapia dopaminergica, in modo da chiarire il ruolo che la MPro può giocare come potenziale marker degli effetti del trattamento e/o come fattore di rischio per l'evoluzione in demenza.

APPENDICE

Di seguito viene fornita una breve descrizione dei test neuropsicologici e delle batterie di screening di uso comune nell'assessment dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson.

Span di cifre o Digit Span (Orsini et al., 1997)

Misura lo span di memoria verbale, cioè la quantità di informazioni verbali che si riescono a trattenere nella memoria recente. Il test consiste nella ripetizione di sequenze di numeri letti dall'esaminatore. Esiste una versione backward in cui le cifre devono essere ripetute al rovescio.

Corsi Span (Orsini et al., 1997)

Misura lo span di memoria visuo-spaziale, cioè la quantità di informazioni visuo-spaziali che si riescono a trattenere nella memoria recente. Lo stimolo è costituito da una tavoletta di legno in cui sono incollati 9 cubetti disposti in modo asimmetrico. L'esaminatore tocca con l'indice i cubetti in una sequenza standard di lunghezza crescente (da due a dieci cubetti). Il soggetto è chiamato a riprodurla toccando i cubetti nello stesso ordine.

Rey-Osterrieth complex figure (Figura complessa di Rey-Osterrieth - Carlesimo et al., 2002)

Il test misura la memoria visuo-spaziale a breve e lungo termine e le prassie costruttive. Inoltre misura indirettamente la capacità di pianificazione, organizzazione e risoluzione di problemi. Il compito consiste nella copia di una

figura geometrica complessa e nella sua rievocazione dopo 1 minuto (richiamo immediato) e dopo 20 minuti (richiamo differito). Un punteggio compreso fra 0.5 e 2 viene assegnato a ciascuno dei 18 elementi di cui è composta la figura.

Rey Auditory Verbal Learning Test (Test delle 15 Parole di Rey - Carlesimo et al., 1996)

Misura le capacità di apprendimento verbale. Al soggetto viene presentata in modalità uditivo-verbale una lista di 15 parole per 5 volte consecutive. La consegna è di rievocare al termine di ciascuna prova il maggior numero di parole. La prestazione si distingue in un punteggio di rievocazione immediata (somma dei 5 tentativi, punteggio da 0 a 75) e differita (dopo 15 minuti, punteggio 0-15). Quando è presente una difficoltà nel richiamo libero si propone anche una prova di riconoscimento. In questo caso il soggetto è chiamato a riconoscere le 15 parole target fra 46 parole presentate sempre in modalità verbale.

Test di Memoria di Prosa (Carlesimo et al., 2002)

Misura le capacità di memoria a lungo termine verbale in condizioni di apprendimento volontario strutturato. Al soggetto viene letto un breve racconto al termine del quale è chiamato a rievocare il maggior numero di eventi in esso contenuti. Un punteggio separato viene assegnato alla rievocazione immediata (punteggio da 0 a 8 a seconda degli eventi rievocati) e differita (dopo 15 minuti, punteggio da 0 a 8 a seconda degli elementi rievocati).

Matrici progressive colorate di Raven (Carlesimo et al., 1996)

Si tratta di un test di intelligenza non verbale, costituito da tavole graduate progressivamente per difficoltà. E' utile anche per misurare le abilità visuo-spaziali. Al soggetto viene presentata una figura stimolo che si caratterizza per la mancanza di un frammento. La consegna è di scegliere la parte mancante fra sei alternative di risposta, in base a precisi rapporti intercorrenti fra le parti. Il punteggio massimo è di 36.

Trail Making Test A, B (Giovagnoli et al., 1996)

È un test di esplorazione visiva e attenzione divisa. Si compone di due parti: nella parte A il soggetto deve unire con una linea, in ordine crescente, 25 numeri disposti in ordine casuale su un foglio; nella parte B, invece, deve collegare alternativamente 13 numeri e 13 lettere in ordine progressivo (1-A, 2-B...). Il punteggio è dato dai secondi impiegati per eseguire ciascuna parte. Si considera la differenza fra i secondi impiegati nella parte B ed A come misura del carico di shifting attentivo.

Torri di Londra (Shallice, 1982)

Il test è impiegato per studiare i processi di problem-solving, in particolare la capacità di pianificare una sequenza di azioni al fine di raggiungere una meta non immediatamente disponibile. Si basa sull'utilizzo di uno strumento costituito da tre pioli di diversa lunghezza, nei quali sono infilate tre biglie (una rossa, una verde e una blu). Il soggetto deve spostare queste biglie in un certo numero di mosse in modo da ottenere la configurazione indicata dall'esaminatore. Il punteggio varia in base al tempo impiegato per ottenere la configurazione entro il numero di mosse consentito.

Modified Card Sorting Test (MCST) (Caffarra et al 2004)

È una versione modificata e semplificata del Wisconsin Test ed ha la funzione di misurare le funzioni frontali. Il materiale è composto da 4 carte guida e da 2 set di 24 carte, ognuna delle quali deve condividere un solo attributo con 3 carte-guida e nessuno con la quarta. Al soggetto viene richiesto di disporre una alla volta tutte le carte sotto le carte guida, seguendo dei criteri che deve scoprire per tentativi ed errori. Il punteggio si basa sul numero di categorie completate e sul numero di errori perseverativi (cioè la tendenza a classificare con un certo criterio nonostante il feedback negativo).

Frontal Assessment Battery (Apollonio et al., 2004)

È un breve test di screening delle funzioni esecutive. Si compone di 6 subtest che indagano le capacità di astrazione, la flessibilità mentale, la programmazione motoria, la sensibilità all'interferenza, il controllo dell'inibizione e l'autonomia ambientale. Il punteggio varia da 0-18.

Test di fluenza verbale fonemica (Carlesimo et al., 1996)

Il soggetto deve produrre verbalmente, in un minuto di tempo, il maggior numero di parole che iniziano con una determinata lettera (F, A, S), senza includere nomi propri di persona e di città. Il punteggio totale è dato dalla somma delle parole corrette prodotte. Qualitativamente si analizzano anche le perseverazioni e le intrusioni.

Test di fluenza verbale per categorie semantiche (Spinnler & Tognoni, 1987)

Misura la capacità di ricerca rapida di parole nel lessico mentale. È simile al precedente, ma in questo caso al soggetto viene richiesto di dire tutte le parole che

appartengono ad una certa categoria (colori, animali, frutti e città). Il soggetto ha a disposizione 2 minuti per ciascuna parola stimolo. Il punteggio è dato dalla somma delle parole corrette fornite per ciascuna categoria, diviso per il numero delle categorie.

Test di Stroop o Stroop Color Word Interference Test (Caffarra et al., 2002)

Il test valuta l'attenzione selettiva. Mette in evidenza la difficoltà di sopprimere una risposta di tipo automatico (effetto interferenza). Il compito si articola in tre subtest: leggere una lista di nomi di colori, denominare i colori di alcuni cerchi, denominare il colore con cui sono stampate alcune denominazioni di colore (ad es. se c'è la parola "rosso" scritta in verde, bisogna dire "verde"). Il punteggio è dato dall'effetto interferenza, calcolato sottraendo rispettivamente il tempo e gli errori riportati nell'ultima condizione, dalla media del tempo e degli errori nelle prime due condizioni.

Copia di figure senza elementi di programmazione (Carlesimo et al., 1996)

Il test valuta le capacità prassico-costruttive e di pianificazione dell'attività grafica.

È una prova di disegno in cui il soggetto deve ricopiare tre modelli (una stella, un cubo e una casa) nella parte inferiore di un foglio, uno alla volta. Il punteggio varia da 0 a 12.

Test di giudizio di orientamento di linee di Benton (Benton e Tranel, 1993)

Test di discriminazione di orientamento di linee. Esistono due forme parallele: forma H e forma V. Al soggetto 30 tavole sulle quali sono disegnate due linee con diversa inclinazione. Il soggetto deve confrontare le inclinazioni delle linee presenti su ogni

tavola con un modello sul quale sono rappresentate tutte le inclinazioni possibili, disposte a raggiera. Il punteggio è dato dal numero totale di risposte corrette (range 0-30).

BATTERIE DI SCREENING

Mini-Mental State Examination (Folstein et al., 1975)

È uno strumento ampiamente utilizzato nella pratica clinica per la valutazione dello stato cognitivo globale dei soggetti anziani. È un test di facile e rapida somministrazione, utile per monitorare la progressione della demenza.

Mattis Dementia Rating Scale (DRS) (Mattis, 2001)

Si tratta di una batteria neuropsicologica utilizzata in soggetti adulti con deficit cognitivi, in particolare di natura degenerativa. Si rivela utile per misurare i cambiamenti cognitivi nel tempo.

Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-COG) (Marinus et al., 2003)

È una batteria composta di 10 item costruiti con lo scopo di valutare le funzioni cognitive più facilmente compromesse nella MP.

Montreal Cognitive Assessment (MOCA) (Nasreddine et al., 2005)

È uno strumento di screening di rapida somministrazione, particolarmente utile nelle fasi iniziali di decadimento cognitivo (MCI). Valuta 8 diversi domini cognitivi.

Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS) (Pagonabarraga et al., 2008)

Si tratta di una batteria neuropsicologica costruita con lo scopo di valutare tutti gli aspetti cognitivi potenzialmente coinvolti nella MP. E' uno strumento valido e sensibile per la rilevazione della demenza associata alla MP e per rilevare deficit anche lievi nelle funzioni mediate dai circuiti fronto-sottocorticali.

Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) (Kalbe et al., 2008)

È uno strumento costituito da 5 compiti cognitivi e un breve questionario sulla depressione utile per rilevare le disfunzioni cognitive e comportamentali nella MP.

BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Arch Neurol.* 60, 387-92.
- Aarsland, D., Brønnick, K., Larsen, J.P., Tysnes, O.B., Alves, G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest study. *Neurology*, 72(13), 1121–6.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75, 1062–1069.
- Abe, Y., Kachi, T., Kato, T., Arahata, Y., Yamada, T., Washimi, Y., Iwai, K., Ito, K., Yanagisawa, N., Sobue, G. (2003). Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(4), 419–22.
- Adler, C.H., Caviness, J.N., Sabbagh, M.N., Shill, H.A., Connor, D.J., Sue, L., y Beach, T.G. (2010). Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathologica*, 120, 827–828.
- Altgassen, M., Zolig, J., Kopp, U., Mackinlay ,R., Kliegel, M. (2007). Patients with Parkinson's disease can successfully remember to execute delayed intentions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 888–892.

- Apollonio, I., Leone, M., Isella, V., Piamarta, F., Consoli, T., Villa, ML., Forapani, E., Russo, A. & Nichelli, P. (2004). The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 26, 108-16.

- Baddeley, A.D. & Hitch, G. (1974). Working memory. In G.A. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation*, Vol. 8, New York: Academic Press.

- Braak, H., Rüb, U., Jansen Steur, E.N., Del Tredici, K., de Vos, R.A. (2005). Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*, 64, 1404-10.

- Brandimonte M.A. (2007). Sistemi di memoria. In Zorzi M. e Girotto V. (a cura di). *Fondamenti di psicologia generale*. Ed. Il Mulino.

- Brandimonte, M.A., Einstein, G.O., McDaniel, M.A. (1996). *Prospective Memory: Theory and Applications*. Erlbaum: Mahwah, NJ.

- Brønneck, K., Alves, G., Aarsland, D., Tysnes, O.B., Larsen, J.P.(2011). Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25(1),114-24.

- Bruck, A., Kurki, T., Kaasinen, V., Vahlberg, T., Rinne, J.O. (2004). Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 75,1467–1469.

- Burgess, P.W., Gilbert, S.J., Dumontheil, I., Simons, J.S. (2005). The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. In: Duncan J, Phillips L, MacLeod P. (Eds.), *Speed, Control and Age: In Honour of Patrick Rabbitt*, Oxford University Press, Oxford, pp. 217–248

- Burgess, P.W., Gonen-Yaacovi, G., Volle, E. (2011). Functional neuroimaging studies of prospective memory: what have we learnt so far? *Neuropsychologia*, 49(8), 2246-57.
- Burgess, P.W., Quayle, A., Frith, C.D. (2001). Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia*, 39, 545-55.
- Burgess, P.W., Veitch, E., de Lacy Costello, A., & Shallice, T. (2000). The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia*, 38, 848-63.
- Burn, D.J., Rowan, E.N., Allan, L.M., Molloy, S., O'Brien, J.T., McKeith, I.G. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 585-9.
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, A., Venneri, A. (2002). Una versione abbreviata del test di Stroop: Dati normativi nella popolazione italiana. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12, 111-115.
- Carlesimo, G. A., Buccione, I., Fadda, L., Graceffa, A., Mauri, M., Lo Russo, S. et al. (2002). Standardizzazione di due test di memoria per uso clinico: Breve racconto e figura di Rey. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12, 1-13.
- Carlesimo, G.A., Caltagirone, C., Gainotti, G., & the Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. (1996). The Mental Deterioration Battery: Normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *European Neurology*, 36, 378-384.

- Caviness, J.N., Driver-Dunckley, E., Connor, D.J., Sabbagh, M.N., Hentz, J.G., Noble, B., et al. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(9), 1272-7.
- Cherry, K.E., Martin, R.C., Simmons-De Gerolamo, S.S., Pinkston, J.B., Griffing, A., Gouvier, W.D.. Prospective remembering in younger and older adults: role of the prospective cue. *Memory*, 9, 177-93
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 30, 1-23. Review.
- Costa, A. & Caltagirone, C. (2009). Oltre il deficit motorio: la “questione cognitiva” nella malattia di Parkinson. *La Neurologia*, annoV – n.4
- Costa, A., Peppe, A., Brusa L., Caltagirone, C., Gatto, I. & Carlesimo, G.A. (2008a). Dopaminergic modulation of prospective memory in Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, 19, 45-8.
- Costa, A., Peppe, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2008b). Prospective memory impairment in individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 22, 283–292.
- Cotelli, M., Borroni, B., Manenti, R., Zanetti, M., Arevalo, A., Cappa, S.F., Padovani, A. (2007). Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *Eur J Neurol*, 14, 632–637.
- d'Ydewalle, G., Bouckaert, D., Brunfaut, E. (2001). Age-related differences and complexity of ongoing activities in time- and event-based prospective memory. *American Journal of Psychology*, 114, 411-23.

- De Fockert, J.W. (2005). Keeping priorities: the role of working memory and selective attention in cognitive aging. *Science of Aging Knowledge Environment* 44, 34.
- Delazer, M., Girelli, L., Granà, A. & Domahs, F. (2003). Number processing and calculation: normative data from healthy adults. *Clinical Neuropsychology*, 17, 331-50.
- Double, K.L., Halliday, G.M., McRitchie, D.A., Reid, W.G., Hely, M.A., Morris, J.G. (1996). Regional brain atrophy in idiopathic parkinson's disease and diffuse Lewy body disease. *Dementia*, 7(6), 304-13.
- Dubois, B. & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 244, 2-8.
- Dubois, B. (2007). Is PD-MCI a useful concept?. *Movement Disorders*, 22 (9), 1215-1216.
- Dujardin, K., Defebvre, L., Duhamel, A., et al. (2004). Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. *J Neurol*, 251, 1383-92.
- Dujardin, K., Duhamel, A., Delliaux, M., Thomas-Antérion, C., Destée, A., Defebvre, L. (2010). Cognitive complaints in Parkinson's disease: its relationship with objective cognitive decline. *Journal of Neurology*, 257, 79-84.
- Dujardin, K. & Laurent, B. (2003). Dysfunction of the human memory systems: role of the dopaminergic transmission. *Current Opinion in Neurology*, 16 Suppl 2, 11-6.

- Einstein, G.O. & McDaniel, M.A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology: learning, memory and cognition*, *16*, 717-26.

- Einstein, G.O. & McDaniel, M.A. (2005). Prospective memory multiple retrieval processes. *Current Directions in Psychological Science*, *14*(6): 286-290.

- Einstein, G.O. & McDaniel, M.A. (1996). Retrieval processes in prospective memory: theoretical approaches and some new empirical findings. In M. Brandimonte, G.O. Einstein & M.A. McDaniel (Ed.) *Prospective memory: theory and applications*. Mahwah: Erlbaum.

- Einstein, G.O., McDaniel, M.A., Thomas, R., Mayfield, S., Shank, H., Morrisette, N., Breneiser, J. (2005). Multiple Processes in Prospective Memory Retrieval: Factors Determining Monitoring Versus Spontaneous Retrieval. *Journal of Experimental Psychology: General*, *134*(3), 327-342. doi: 10.1037/0096-3445.134.3.327

- Elgh, E., Domeloff, M., Linder, J., et al. (2009). Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol*, *16*, 1278-84.

- Ellis, J. & Kvavilashvili, L. (2000). Prospective memory in 2000: Past, present and future directions. *Applied Cognitive Psychology*, *14*, 1-9.

- Emre, M. (2003a). Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, *2*, 229-237.

- Emre, M. (2003b). What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Movement Disorders*, *18* Suppl 6, 63-71.

- Fama, R., Sullivan, E.V., Shear, P.K., Stein, M., Yesavage, J.A., Tinklenberg, J.R., Pfefferbaum, A. (2000). Extent, pattern, and correlates of remote memory impairment in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neuropsychology, 14*(2), 265–76.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975). Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research 12*, 189-98.
- Foltynie, T., Brayne, C.E.G., Robbins, T.W., et al. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain, 127*, 550-60.
- Foster, E. R., McDaniel, M. A., Repovs, G., & Hershey, T. (2009). Prospective memory in Parkinson disease across laboratory and self-reported everyday performance. *Neuropsychology, 23*, 347–358.
- Gelb, D.J., Oliver, E. & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of Neurology, 56*, 33-9. Review
- Giovagnoli, A.R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M. & Capitani, E. (1996). Trail Making Test: normative values from 287 normal adult controls. *Italian Journal of Neurological Sciences, 17*, 305-309.
- Goetz, C.G., Emre, M. & Dubois, B. (2008). Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Annals of Neurology 64*, 81-92.
- Grace, J., Amick, M.M., D'Abreu, A., Festa, E.K., Heindel, W.C., Ott, B.R. (2005). Neuropsychological deficits associated with driving performance in Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc, 11*(6), 766–75.

- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *The British Journal of Medical Psychology*, 32, 50–55.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Harrington, D.L., Haaland, K.J., Knight, R.T. (1998). Cortical networks underlying mechanism of time perception. *J Neurosci*, 18, 1085-95.
- Harris, J.E. & Wilkins, A.J. (1982). Remembering to do things: a theoretical framework and an illustrative experiment. *Human Learning*, 1, 123-136.
- Hoehn, M.M & Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-442.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A.D., Duda, J.E., Xie, S.X., Stern, M.B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73, 1738–1745. doi:73/21/1738
- Hornykiewicz, O. (1998). Biochemical aspects of Parkinson’s disease. *Neurology*, 51 (suppl 2), S2-S9.
- Isella, V., Villa, L., Russo, A., Ragazzoni, R., Ferrarese, C., Appollonio, I.M. (2006). Discriminative and predictive power of an informant report in mild cognitive impairment. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 166–171.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson’s disease: clinical features and diagnosis *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 79, 368-376.

- Janvin, C.C., Larsen, J.P., Aarsland, D., Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*, 21(9), 1343–9.
- Jokinen, P., Brück, A., Aalto, S., Forsback, S., Parkkola, R., Rinne, J.O. (2009). Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*, 5, 88-93.
- Katai, S., Maruyama, T., Hashimoto, T., Ikeda, S. (2003). Event-based and time-based prospective memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 704–709.
- Katzen, H.L., Levin, B.E., Weiner, W. (2006). Side and type of motor symptom influence cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21, 1947-53.
- Kliegel, M. & Martin, M. (2003). Prospective memory research: why is it relevant?. *International Journal of Psychology*, 38, 193-94.
- Kliegel, M., Altgassen, M., Hering, A., Rose, N.S. (2011). A process model based approach to prospective memory impairment in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.024
- Kliegel, M., McDaniel, M.A. & Einstein, G.O. (2008). *Prospective memory: Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives*. New York, NY: Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates
- Kliegel, M., Phillips, L. H., Lemke, U., & Kopp, U. A. (2005). Planning and realisation of complex intentions in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 1501–1505.

- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M.A., Einstein, G.O. (2002). Complex prospective memory and executive control of working memory: A process model. *Psychologische Beiträge*, 44, 303–318.
- Koerts, J., Leenders, K.L., Brouwer, W.H. (2009). Cognitive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: controlled and automatic behavior. *Cortex*, 45(8), 922-9.
- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Garcia-Sanchez, C., & Gironell, A. (2008). Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Movement Disorders*, 23, 1889–1896. doi:10.1002/mds.22246
- Kvavilashvili, L. & Fisher, L. (2007). Is time-based prospective remembering mediated by self-initiated rehearsals? Role of incidental cues, ongoing activity, age and motivation. *Journal of Experimental Psychology: General*, 136(1), 112-132.
- Ladavas, E., Berti, A. (1995). *Neuropsychologia*. Bologna, Ed. Il Mulino
- Levin, B.E., & Katzen, H.L. (1995). Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. In W.J. Weiner & A.E. Lang (Eds.), *Advances in neurology: Behavioral neurology of movement disorders* (Vol. 65, pp. 85–95). New York: Raven Press.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C.H., Goldman, J.G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., Rodriguez-Oroz, M.C., Tröster, A.I., Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Mov Disord*, jun 9 doi: 10.1002/mds.23823.

- Magni, E., Binetti, G., Padovani, A., Cappa, S.F., Bianchetti, A. & Trabucchi, M. (1996). The Mini-Mental State Examination in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *International Psychogeriatrics*, 8, 127-34.
- Mamikonyan, E., Moberg, P.J., Siderowf, A., Duda, J.E., Have, T.T., Hurtig, H.I.,yWeintraub, D. (2009). Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini- Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15, 226–231.
- Marsh, R.L. & Hicks, J.L. (1998). Event-based prospective memory and executive control of working memory. *Journal of Experimental Psychology: learning, memory and cognition*, 24, 336-49.
- Marsh, L., Biglan, K., Gerstenhaber, M., Williams, J.R. (2009). Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: A pilot open-label study. *Movement Disorders*, 24, 277–282.
- Martin, W.R., Wieler, M., Gee, M., et al. (2009). Temporal lobe changes in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disorders*,24, 949-54.
- McDaniel, M.A. & Einstein, G.O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: a multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14(suppl.), 127-44.
- McDaniel, M.A., Guynn, M.J., Einstein, G.O., Breneiser, J. (2004). Cue-focused and reflexive- associative processes in prospective memory retrieval. *Journal of Experimental Psychology: learning, memory and cognition*, 30, 605-14.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). *Prospective Memory: An overview and synthesis of an emerging field*. Thousand Oaks, CA: Sage.

- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., et al. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*, 1239-45.

- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*, *130*, 2887-97

- Naismith, S.L., Pereira, M., Shine, J.M., & Lewis, S.J. (2010). How well do caregivers detect mild cognitive change in Parkinson's disease? *Movement Disorders*, *26(1)*, 161-4. doi:10.1002/mds.23331

- Noe, E., Marder, K., Bell, K.L., Jacobs, D.M., Manly, J.J., Stern, Y. (2004). Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*, *19*, 60-67.

- Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiura, T., Yamadori, A., Frith, C.D., Burgess, P.W. (2007). Differential involvement of regions of rostral prefrontal cortex (Brodmann area 10) in time- and event-based prospective memory. *International Journal of psychophysiology*, *67*, 233-46.

- Okuda, J., Fujii, T., Yamadori, A., Kawashima, R., Tsukiura, T., Fukatsu, R., Suzuki, K., Itoh, M., Fukuda, H. (1998). Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: evidence from a PET study in humans. *Neurosci. Lett.*, *253*, 127-30.

- Orsini, A., Grossi, D., Capitani, E., Laiacona, M., Papagno, C. & Vallar, G. (1987). Verbal and spatial immediate memory span: Normative data from 1355 adults and 1112 children. *Italian Journal of Neurological Science*, *8*, 539-548.

- Palmer, B.W., Boone, K.B., Lesser, I.M., Wohl, M.A. (1998). Base rates of "impaired" neuropsychological test performance among healthy older

adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13, 503–511.
doi:S0887617797000371

- Pereira, J.B., Dunque, C., Marti, M.J., Ramirez-Ruiz, B., Bargello, N., Tolosa, E. (2009). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24(8), 1193–9.
- Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194
- Rajput, A.H., Sitte, H., Rajput, A., Fenton, M.E., Pifl, C., Hornykiewicz, O. (2008). Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation. *Neurology*, 70, 1403-1410.
- Ramirez-Ruiz, B., Junque, C., Marti, M.J., Valldeoriola, F., Tolosa, E. (2007). Cognitive changes in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 23(5),281–8.
- Raskin, S. A. (2004). Memory for intentions screening test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 110.
- Raskin, S.A., Woods, S.P., Poquette, A.J., McTaggart, A.B., Sethna, J., Williams, R.C., Tröster, A.I. (2010). A differential deficit in time- versus event-based prospective memory in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 22. doi: 10.1037/a0020999.
- Rendell, P.G. & Craik, F.I.M. (2000). Virtual week and actual week: age-related differences in prospective memory. *Appl. Cognit. Psychol.*, 14, 43-62.

- Rodríguez-Ferreiro, J., Cuetos, F., Herrera, E., Menéndez, M., Ribacoba, R. (2010). Cognitive impairment in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord*, 25(13), 2136-41.
- Sammer, G., Reuter, I., Hullmann, K., Kaps, M., & Vaitl, D. (2006). Training of executive functions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 248, 115–119.
- Sollinger, A.B., Goldstein, F.C., Lah, J.J., Levey, A.I., Factor, S.A. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism Relat Disord*, 16, 177-80.
- Song, I.U., Kim, J.S., Jeong, D.S., Song, H.J., Lee, K.S. (2008). Early neuropsychological detection and the characteristics of Parkinson's disease associated with mild dementia. *Parkinsonism and Related Disorders*, 14, 558–562.
- Tam, C.W., Burton, E.J., McKeith, I.G., Burn, D.J., O'Brien, J.T. (2005). Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 64(5),861-5.
- Taylor, A.E., Saint-Cyr, J.A. & Lang A.E. (1990). Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain and Cognition*, 13, 211-32.
- Tröster, A.I. (2011). A précis of recent advances in the neuropsychology of mild cognitive impairment(s) in Parkinson's disease and a proposal of preliminary research criteria. *J Int Neuropsychol Soc*, 17, 393-406.

- Troyer, A.K., Murphy, K.J. (2007). Memory for intentions in amnesic mild cognitive impairment: Time- and event-based prospective memory. *J Int Neuropsychol Soc*, *13*, 365-369.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there?. *American Psychologist*, *40*, 385-398.
- Uc, E.Y., Rizzo, M., Anderson, S.W., Sparks, J., Rodnitzky, R.L., Dawson, J.D. (2006). Impaired visual search in drivers with Parkinson's disease. *Ann Neurol*, *60*(4), 407–13.
- Vale, S. (2008). Current Management of the Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease: How Far Have We Come? *Experimental Biology and Medicine*, *233*, 941-951.
- Vogels, W.W.A., Dekker, M.R., Brouwer, W.H., De Jong, R. (2002). Age-related changes in event-related prospective memory performance: a comparison of four prospective memory tasks. *Brain and Cognition*, *49*, 341-362.
- Watson, G.S., Leverenz, J.B. (2010). Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Pathol*, *20*(3), 640-5.
- Weintraub, D., Mavandadi, S., Mamikonyan, E., Siderowf, A.D., Duda, J.E., Hurtig, H.I., & Stern, M.B. (2010). Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, *75*, 448–455.
- Weintraub, D., Moberg, P.J., Culbertson, W.C., Duda, J.E., Stern, M.B. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*, *17*, 195–200.

- Werheid, K. & Clare, L. (2007). Are faces special in Alzheimer's disease? Cognitive conceptualisation, neural correlates, and diagnostic relevance of impaired memory for faces and names. *Cortex*, 43(7), 898-906. Review.
- Whittington, C. J., Podd, J., & Kan, M.M. (2006). Recognition memory impairment in Parkinson's disease: Power and meta-analyses. *Neuropsychology*, 14, 233–246.
- Wilkins, A.J. & Baddeley, A.D. (1978). Remembering to recall in everyday life: an approach to absent mindedness. In M.M. Gruneberg, P.E. Morris & R.N. Sykes (Eds.), *Practical Aspects of Memory*, New York: Academic Press, pp.27–34.
- Williams, L.N., Seignourel, P., Crucian, G.P., Okun, M.S., Rodriguez, R.L., Skidmore, F.M. et al. (2007). Laterality, region, and type of motor dysfunction correlate with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22,141-5.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare il *Chiar.mo Prof. Ubaldo Bonuccelli*, per avermi dato la possibilità di approfondire il mio interesse per questa materia.

Desidero ringraziare la *Dr.ssa Gloria Tognoni* per la supervisione durante tutte le fasi dello studio e per l'incoraggiamento e la fiducia che mi ha sempre dimostrato.

Desidero ringraziare il *Dr. Roberto Ceravolo* per avermi accolto nel suo gruppo di lavoro con grande disponibilità e cortesia.

Desidero ringraziare la *Dr.ssa Irene Ghicopulos*, la *Dr.ssa Irene Falorni*, la *Dr.ssa Daniela Frosini*, il *Dr. Lorenzo Kiferle*, la *Dr.ssa Paola De Feo* e tutti i medici dell'Ambulatorio Parkinson per l'aiuto e la collaborazione, ma soprattutto per aver condiviso con me questo periodo "generativo" della mia vita.