



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

XXIV ciclo di Dottorato di Ricerca in Neuroscienze e Disturbi del Comportamento

Coordinatore: Prof.ssa Carla Cannizzaro

Approccio multidimensionale ai disturbi non motori della Malattia di Parkinson

Tesi di Dottorato di

Dott.ssa Sabrina Realmuto

MED/26 - Neurologia

Il Coordinatore

Ch.ma Prof.ssa Carla Cannizzaro

Il Tutor

Ch.mo Dott. Tommaso Piccoli

Ringraziamenti

Questa tesi racchiude solo una parte della passione per il mio lavoro e dell'impegno speso in questi tre anni di dottorato.

Un ringraziamento particolare è per il Dott. Marco D'Amelio che mi ha permesso di svolgere questo lavoro nell'ambito dell'Ambulatorio dei disturbi del movimento e che soprattutto mi ha ascoltato e sostenuto in questi ultimi anni.

Ringrazio il mio tutor Dott. Tommaso Piccoli per gli anni trascorsi insieme a condividere l'interesse per i disturbi cognitivi ed il Prof. Giovanni Savettieri per il supporto ricevuto nel mio percorso di formazione.

Ringrazio anche la dott.ssa Valentina Arnao ed il dott. Antonio Cinturino per l'aiuto ricevuto nella paziente somministrazione dei test cognitivi; la dott.ssa Francesca Valentino, la dott.ssa Valentina Perini, il dott. Sergio Mastrilli instancabili nella raccolta dati; il dott. Gabriele Bellavia ed il dott. Luca Di Gesaro per la riabilitazione cognitiva.

Infine, ringrazio tutti i pazienti e le loro famiglie, fonti inesauribili di sostegno e di motivazione nella mia crescita professionale ed umana.

INDICE

INTRODUZIONE

1. Oltre il tremore e la rigidità: il declino cognitivo nella Malattia di Parkinson.....5
2. Riabilitazione cognitiva nella Malattia di Parkinson19

SCOPO DELLA TESI.....25

PAZIENTI E METODI

1. Selezione dei pazienti.....26
2. Raccolta dei dati demografici e clinici (questionario semistrutturato).....28
3. Valutazione del declino cognitivo.....31
4. Riabilitazione cognitiva.....32
5. Analisi Statistica.....39

RISULTATI.....41

DISCUSSIONE.....46

CONCLUSIONI.....57

TABELLE..... 59

BIBLIOGRAFIA.....68

INTRODUZIONE

1. Oltre il tremore e la rigidità: il declino cognitivo nella Malattia di Parkinson

La Malattia di Parkinson (MP) è la seconda patologia neurodegenerativa del sistema nervoso centrale più frequente dopo la Malattia di Alzheimer (AD) con una prevalenza di circa 1-2% nella popolazione ultrasessantacinquenne (Alves et al, 2008). La MP è definita clinicamente dall'associazione di tremore, rigidità e bradicinesia e dal punto di vista neuropatologico è caratterizzata da gravi alterazioni della sostanza nera (*pars compacta*), sita nel mesencefalo ventrale, e di altri nuclei pigmentati troncoencefalici come il *locus coeruleus* ed il nucleo motore dorsale del vago, con specifiche inclusioni cellulari note come Corpi di Lewy nei neuroni residui (Dikson et al, 2009).

Già nelle prime descrizioni della malattia, James Parkinson puntualizzava le caratteristiche non motorie della MP (Parkinson, 1817), tuttavia è solo negli ultimi anni che si è cominciato a porre attenzione a tali aspetti della malattia (Ray Chaudury et al, 2009; Ray Chaudury et al, 2006; Ray Chaudury et al, 2011; Lohle M et al, 2009). Attualmente è noto che quasi il 90% dei pazienti con MP soffrono di manifestazioni non-motorie durante il corso della malattia e che queste hanno un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente (Shulman et al, 2001). La MP non è solo un disordine caratterizzato dalla carenza dopaminergica ma è anche legato alla disfunzione di altre regioni cerebrali non mesencefaliche e del sistema nervoso autonomo che determinano la maggior parte dei disturbi non motori (Braak et al,

2003). I disturbi non-motori sono molteplici e comprendono disordini del comportamento e della sfera affettiva, demenza, disturbi disautonomici, alterazioni del sonno e della sensibilità (Tabella 1). Molti disturbi non motori insorgono durante il decorso della malattia, alcuni possono persino presentarsi in una fase precedente l'esordio del disturbo motorio. I disturbi non motori che possono essere presenti in una fase precoce sono i deficit dell'olfatto, i disturbi del sonno REM, l'eccessiva sonnolenza diurna, la depressione e l'ansia, la stitichezza e la disfunzione erettile. E' stato ipotizzato che tali disturbi sono causati da un precoce coinvolgimento dei neuroni del sistema autonomico posizionati nel midollo spinale, nel cuore, nei tratti gastrointestinale ed urinario (Dickson et al, 2008; Hawkes et al, 2009).

La base fisiopatologica dei disturbi non motori è ancora in fase di studio e soggetta a diverse ipotesi valide più per alcuni sintomi che per altri, tuttavia l'ipotesi di Braak et al (Braak et al, 2003) ben si accorderebbe a spiegare l'insorgenza precoce di tali disturbi. Gli autori hanno ipotizzato un processo patologico idealmente articolato in sei fasi ognuna delle quali correla con la deposizione dei Corpi di Lewy in diverse strutture nervose. Lo stadio 1 si caratterizza per il coinvolgimento del bulbo olfattorio e del nucleo olfattorio anteriore e nello stadio 2 il processo si estende al tronco encefalico inferiore. In queste due prime fasi dunque oltre ai disturbi olfattori si possono manifestare disturbi dell'omeostasi del sonno o disautonomici. Negli stadi 3 e 4 comincerebbero a comparire i sintomi motori appartenenti alla classica triade sintomatologica (tremore, bradicinesia, rigidità) a seguito della compromissione della *substantia nigra* e di altri nuclei profondi del mesencefalo. Negli stadi 5 e 6 infine si avrebbe la localizzazione dei Corpi di Lewy nelle strutture limbiche e della

neocorteccia con la comparsa dei sintomi neuropsichiatrici quali depressione, declino cognitivo e allucinazioni visive (Braak et al, 2003; Hawkes et al, 2010). La teoria brevemente riassunta tuttavia presenta alcuni limiti e non spiegherebbe la degenerazione neuronale e l'insorgenza precoce di alcuni disturbi non-motori tra cui quello cognitivo (Chaudury et al, 2009).

Tabella 1. Spettro dei disturbi non-motori della Malattia di Parkinson

Sintomi neuropsichiatrici	Depressione Allucinazioni Disfunzioni cognitive e demenza Ansia Apatia ed anedonia Disordini del controllo degli impulsi
Disturbi del sonno	Sindrome delle gambe senza riposo Disturbi del sonno REM Eccessiva sonnolenza diurna Frammentazione del sonno ed insonnia
Disfunzioni disautonomiche	Ipotensione ortostatica Disturbi urinari Stipsi Incontinenza fecale Scialorrea Disturbi della deglutizione
Disturbi della sensibilità	Disfunzioni sessuali Alterazioni olfattive Dolore Alterazione della discriminazione dei colori
Sintomi vari	Fatica Diplopia Offuscamento visivo Seborrea

Oltre i cambiamenti patologici che avvengono nel sistema nervoso, bisogna anche considerare che molti disturbi non motori sono la conseguenza del trattamento con agenti dopaminergici. Per esempio gli effetti farmacologici sul sistema mesolimbico possono causare disordini del controllo degli impulsi, invece effetti sul sistema autonomico possono determinare disturbi quali ipotensione ortostatica, nausea e stitichezza (Park et al, 2009).

Tra i disturbi non motori il disturbo cognitivo è particolarmente presente nella MP e comprende un deficit cognitivo da lieve a moderato fino a configurare un quadro di franca demenza (Svenningsson et al, 2012). La demenza (MP-D) si manifesta prevalentemente nelle fasi avanzate della malattia con una prevalenza stimata in uno studio longitudinale di circa l'80% a 20 anni dall'esordio della malattia (Hely et al, 2008). La MP-D rappresenta il 3-4% fra le forme di demenza presenti nella popolazione generale (Aarsland et al, 2005). Diversi studi concordano nel ritenere l'età avanzata e la severità dei sintomi motori fattori di rischio per lo sviluppo di MP-D (Stern et al, 1993; Aarsland et al, 2001; Hughes et al, 2000). Ulteriori fattori di rischio identificati sono l'esordio acinetico-rigido (Aarsland et al, 2003), la presenza di allucinazioni (Aarsland et al, 2003; Hobson et al, 2004) ed i disturbi psicotici (Stern et al, 1993). Nel 2007, la *Task force of the Movement Disorders* ha definito i criteri diagnostici clinici per la MP-D possibile e probabile ed ha proposto un approccio pratico alla diagnosi (Emre et al, 2007; Dubois et al, 2007). I criteri fondamentali includono: la diagnosi di MP in accordo ai criteri della Queen Square Brain Bank e la presenza di una sindrome demenziale che si sviluppa in modo

insidioso e progressivo nel contesto della MP conclamata, l'alterazione di più di un dominio cognitivo e che comporta la riduzione dell'autonomia nello svolgimento delle attività di vita quotidiana (Emre et al, 2007). Già nelle fasi precoci della MP è possibile identificare un lieve deficit cognitivo che è responsabile sia di un impatto negativo sulla qualità di vita, sia sullo stress del *caregiver* e soprattutto di un aumentato rischio di sviluppo di MP-D (Yarnall et al, 2013).

Il declino cognitivo lieve (*mild cognitive impairment*, MCI) è considerato uno stadio intermedio fra un stato cognitivo normale e la demenza (Jellinger, 2012). I criteri diagnostici sono stati proposti da Petersen e prevedono il riferito anamnestico di un disturbo cognitivo, la presenza di un deficit in almeno un test cognitivo ed una preservata autonomia nello svolgimento delle attività di vita quotidiana (Petersen, 2004). Negli ultimi 15 anni si è assistito ad un incremento nelle diagnosi di MCI ed i dati di letteratura dimostrano che circa il 10-15% dei pazienti MCI per anno evolvono in demenza (Petersen et al, 2009). Il MCI potrebbe rappresentare la fase più precoce dello spettro della demenza e pertanto è un'opportunità nello studio della patogenesi del declino cognitivo e potrebbe rappresentare un possibile target delle strategie terapeutiche future (Kehagia et al, 2010).

Il termine di MCI negli ultimi anni è stato utilizzato anche nell'ambito della MP con varie definizioni comportando una variabilità nei dati di prevalenza ed incidenza dello MCI nella MP, difficoltà nel confrontare i dati degli studi e nell'identificazione dei pazienti da potere includere nei trial clinici (Jellinger, 2012; Kehagia et al, 2010).

La prevalenza media riportata dagli studi è 26.7% con un *range* che va dal 18.9% al

32.8% e la frequenza aumenta con l'età e la durata della malattia (Litvan et al, 2011). La variabilità dei dati è dipendente dalla popolazione studiata (casi incidenti o prevalenti, comunità o ospedale, utilizzo di soggetti di controlli, età e severità della malattia), dai test cognitivi utilizzati e dalla definizione di MCI utilizzata. L'eterogeneità degli studi condotti finora comporta anche risultati contrastanti sull'identificazione dei fattori di rischio associati allo sviluppo del declino cognitivo lieve. Tuttavia sono stati identificati in modo significativo i seguenti fattori: età elevata (William-Gray et al, 2007; Aarsland et al 2010; Foltynie et al, 2004; Muslimovic et al, 2005; Kim et al, 2009, Mamikonyan et al, 2009; McColgan et al, 2012), severità del disturbo motorio (Aarsland et al, 2010; Foltynie et al, 2004; Muslimovic et al 2005; Mamikonyan et al, 2009), fenotipo clinico non-tremorigeno (Poletti et al, 2012; Sollinger et al, 2010; William-Gray et al, 2007, Muslimovic et al, 2005) e bassa scolarità (Foltynie et al, 2004; Mamikonyan et al, 2009; Kim et al, 2009). Altri fattori sembrerebbero essere anche la presenza di depressione (Aarsland et al, 2010; Muslimovic et al, 2005), il sesso maschile (Aarsland et al, 2010) e l'utilizzo di farmaci ansiolitici (Mamikonyan et al, 2009).

Recentemente la Movement Disorders Society (MDS) Task Force ha proposto i nuovi criteri diagnostici per PD-MCI che prevedono due livelli di operatività diagnostica (Litvan et al, 2012). In sintesi, il livello I include: 1) diagnosi di MP basata sui criteri della UK PD Brain Bank, 2) un graduale declino delle abilità cognitive riferite dal familiare o dal paziente o osservate dall'operatore sanitario, 3) deficit cognitivi evidenziati dalla somministrazione di una breve batteria di test neuropsicologici o da una scala globale di valutazione, 4) il deficit cognitivo non interferisce in modo

significativo con il normale svolgimento delle attività di vita quotidiana. Il livello II comprende una valutazione cognitiva più estesa, è più affidabile nell'evidenziare un declino cognitivo e di include: 1) almeno due test neuropsicologici esploranti ciascun dominio cognitivo (attenzione e working memory, funzioni esecutive, memoria, linguaggio ed elaborazione visuo-spaziale), 2) il deficit va considerato in due test cognitivi esploranti un dominio cognitivo o in un test in due domini cognitivi (MCI monodominio e MCI multi dominio), 3) il deficit cognitivo deve essere considerato se i punteggi sono al di sotto dei valori normali o se c'è evidenza di un deficit in test somministrati in modo seriale o se c'è un significativo declino rispetto al quadro cognitivo premorbo (Figura 1) (Litvan et al, 2012).

L'alterata funzione cognitiva nei pazienti con MP non dementi è costituita da un ampio spettro di deficit clinici e di varia gravità che colpiscono i domini amnestici e non amnestici (Kehagia et al, 2010).

Le funzioni cognitive più compromesse sono: le funzioni esecutive, la velocità di processazione delle informazioni, le capacità visuospatiali, il linguaggio e la memoria. Le funzioni esecutive comprendono la capacità di programmare, di organizzare, di iniziare e di regolare un comportamento volto a un fine e si fonda principalmente sul circuito fronto-striatale che include le regioni prefrontali quali la corteccia prefrontale dorso-laterale e le sue connessioni ai gangli della base. Tale circuito fronto-striatale costituisce una componente principale non solo nella demenza sottocorticale nella MP ma anche nel MP-MC (Kehagia et al, 2010; Svenningsson et al, 2012). In modo simile alle caratteristiche motorie della bradicinesia, alcuni pazienti MP presentano una "bradifrenia" o rallentamento della velocità psico-

motoria nei test in modo indipendente dalle richieste motorie. La funzione del linguaggio è in parte risparmiata nei pazienti MP non dementi, ma si possono osservare una diminuzione del contenuto informativo del linguaggio, una ridotta comprensione delle frasi complesse ed una riduzione della fluidità nel parlare. Questo deficit è principalmente la conseguenza del coinvolgimento del lobo frontale nella formazione dei concetti. Per quanto riguarda la memoria i pazienti con MP presentano difficoltà nell'apprendere nuove informazioni come è dimostrato dalla ridotta capacità della rievocazione libera ma possono migliorare con spunti semantici o con funzioni di riconoscimento. La ridotta capacità di registrazione e di richiamo può dipendere dalla mancanza di attenzione o dalla alterata funzione esecutiva invece che da deficit di codificazione (Bronnick et al, 2011; Swenningson et al., 2012).

La patofisiologia del MP-MCI rimane ancora oggi oggetto di dibattito poiché ci sono anche scarsi dati neuropatologici. Le neuroimmagini strutturali e funzionali, le tecniche neurofisiologiche e le analisi sul liquido cefalorachidiano forniscono alcune evidenze *in vivo* dei meccanismi sottostanti l'MCI. Un solo studio neuropatologico, condotto su 8 soggetti MP-MCI seguiti prospetticamente, ha evidenziato un'eterogeneità dei quadri patologici. In 5 pazienti sono stati riscontrati Corpi di Lewy a livello della corteccia e del sistema limbico ed in 3 sono stati riscontrati Corpi di Lewy maggiormente a livello del tronco encefalo. Nella maggior parte dei casi si sono ritrovate diffuse placche di beta amiloide ed i due pazienti con una diagnosi di MCI amnesico rispettavano i criteri patologici per la diagnosi di AD. Frequente è stato il riscontro anche di patologia cerebrovascolare (Adler et al, 2010; Adler et al, 2010b).

Gli studi di *neuroimaging* strutturali e funzionali ci forniscono ulteriori informazioni sulla fisiopatologia del MP-MCI. La perdita massiva della sostanza grigia alla RMN strutturale è un riscontro frequente nella MP-D (Melzer et al, 2012), nei pazienti con MCI è stata identificata una perdita più selettiva (Melzer et al, 2012; Song et al, 2011). L'atrofia è stata riscontrata nelle regioni frontali (Melzer et al, 2012; Song et al, 2011), prefrontali (Song et al, 2011; Weintraub et al, 2011), temporali (Melzer et al, 2012), ippocampali (Melzer et al, 2012; Weintraub et al, 2011), amigdala (Melzer et al, 2012), parietale (Weintraub et al, 2011) ed occipitale (Song et al, 2011; Weintraub et al, 2011) ed è legata alla perdita neuronale e sinaptica causata dalla patologia di tipo Lewy e/o di tipo AD. Tuttavia nello studio condotto su pazienti MP di nuova diagnosi non è stata dimostrata una significativa perdita di sostanza grigia, probabilmente per la breve durata di malattia (Delaker et al, 2010). Pertanto è possibile supporre che il declino cognitivo lieve è legato alla disfunzione neurotrasmettitoriale piuttosto che alla perdita strutturale della sostanza grigia (Delaker et al, 2010). Le immagini ottenute con la tomografia ad emissione di positroni 18F-fluorodesossiglicoso (PET) hanno evidenziato una disfunzione metabolica a carico delle regioni associative frontali e parietali (Huang et al, 2007). Altri studi hanno dimostrato un ipometabolismo nelle regioni corticali posteriori nei pazienti MP-MCI rispetto ai pazienti MP con normale cognizione (Pappata et al, 2011). Il deficit della neurotrasmissione può spiegare i riscontri negli studi PET, in particolare la disfunzione dopaminergica sottende l'ipometabolismo nelle regioni frontali e la disfunzione colinergica l'ipometabolismo nelle regioni posteriori.

Figura 1. Criteri diagnostici per declino cognitivo lieve (MCI) nella MP (Litvan et, 2012)

I. Inclusion criteria

- Diagnosis of Parkinson's disease as based on the UK PD Brain Bank Criteria²⁰
- Gradual decline, in the context of established PD, in cognitive ability reported by either the patient or informant, *or* observed by the clinician
- Cognitive deficits on either formal neuropsychological testing or a scale of global cognitive abilities (detailed in section III)
- Cognitive deficits are not sufficient to interfere significantly with functional independence, although subtle difficulties on complex functional tasks may be present

II. Exclusion criteria

- Diagnosis of PD dementia based on MDS Task Force proposed criteria¹⁸
- Other primary explanations for cognitive impairment (e.g., delirium, stroke, major depression, metabolic abnormalities, adverse effects of medication, or head trauma)
- Other PD-associated comorbid conditions (e.g., motor impairment or severe anxiety, depression, excessive daytime sleepiness, or psychosis) that, in the opinion of the clinician, significantly influence cognitive testing

III. Specific guidelines for PD-MCI level I and level II categories

A. Level I (abbreviated assessment)

- Impairment on a scale of global cognitive abilities validated for use in PD^a *or*
- Impairment on at least two tests, when a limited battery of neuropsychological tests is performed (i.e., the battery includes less than two tests within each of the five cognitive domains, or less than five cognitive domains are assessed)

B. Level II (comprehensive assessment)

- Neuropsychological testing that includes two tests within each of the five cognitive domains (i.e., attention and working memory, executive, language, memory, and visuospatial)^b
- Impairment on at least two neuropsychological tests, represented by either two impaired tests in one cognitive domain or one impaired test in two different cognitive domains
- Impairment on neuropsychological tests may be demonstrated by:
 - o Performance approximately 1 to 2 SDs below appropriate norms *or*
 - o Significant decline demonstrated on serial cognitive testing *or*
 - o Significant decline from estimated premorbid levels

IV. Subtype classification for PD-MCI (optional, requires two tests for each of the five cognitive domains assessed and is strongly suggested for research purposes)^c

- PD-MCI single-domain—abnormalities on two tests within a single cognitive domain (specify the domain), with other domains unimpaired *or*
 - PD-MCI multiple-domain—abnormalities on at least one test in two or more cognitive domains (specify the domains)
-

La riduzione della trasmissione colinergica è una caratteristica bene definita nella MP-D (Tiraboschi et al, 2000) e può contribuire anche al MP-MCI. Le evidenze fornite dagli studi PET dimostrano una riduzione dei recettori nicotinici dell'acetilcolina (ACh) nel bulbo, ponte e cervelletto nei pazienti affetti da MP-MCI supportando tale ipotesi colinergica (Meyer et al, 2009). L'ipotesi colinergica inoltre è sostenuta anche dal modello Braak et al (Braak et al, 2003) che prevede allo stadio 3 la distruzione dei nuclei colinergici del tronco encefalo con un conseguente deficit colinergico. Infine va anche considerata l'abnorme deposizione di beta amiloide che può contribuire allo sviluppo del MP-MCI. Ridotti livelli liquorali di A β 42 sono stati trovati nei pazienti affetti da MP-MCI rispetto ai pazienti MP con normale quadro cognitivo (Montine et al, 2010; Alves et al, 2010). In conclusione la patogenesi del MP-MCI è eterogenea e differisce nei diversi sottotipi. L'accumulo di Corpi di Lewy, la deposizione di amiloide ed il deficit neurotrasmettitoriale contribuiscono allo sviluppo del MP-MCI, sebbene ancora non ci sia una chiara dimostrazione come nella demenza conclamata.

L'identificazione del MCI nella MP è importante poiché il gruppo dei pazienti MP-MCI è a rischio di sviluppare una demenza ed inoltre studi recenti mostrano che la maggior parte dei pazienti MCI sviluppa una demenza negli anni. Lo studio longitudinale di Janvin et al (Janvin et al, 2006) ha dimostrato che il 62% dei pazienti MP-MCI convertivano in demenza in un periodo di circa 4 anni rispetto al 20% dei pazienti MP con un quadro cognitivo normale. Uno studio più recente condotto in una coorte prospettica ha riscontrato che il 27% dei pazienti MP con MCI alla valutazione basale evolvevano in demenza durante il follow-up con un rischio relativo di 39.2

[95% CI, 5.2-296.5; $p < 0.05$] (Pedersen et al, 2013).

Sono ancora contrastanti i risultati degli studi riguardo ai fattori di rischio di progressione in demenza. Sembrerebbero essere fattori di rischio di sviluppo di demenza una età più elevata ed un basso livello di scolarità (Muslimovic et al, 2007). Nello studio prognostico longitudinale CamPaIGN di William-Gray et al (William-Gray et al, 2013) è stata seguita una coorte incidente di pazienti MP non dementi per 10 anni. Tale studio CamPaIGN ha incluso nuovi casi di MP diagnosticati in un periodo di due anni nella contea di Cambridgeshire in Inghilterra che sono stati seguiti fino ad ora per 10 anni al fine di valutare la storia naturale della MP nell'era post l-dopa. In particolar modo ha valutato il raggiungimento delle seguenti situazioni: stadio 3 di Hoehn and Yahr dove si manifesta l'instabilità posturale, demenza e morte. In tale studio il 46% dei pazienti sviluppava una demenza e l'evoluzione sembrerebbe essere associata all'età, al disturbo motorio, al deficit cognitivo lieve corticale posteriore (deficit della fluenza semantica e della copia del pentagono) ed al genotipo MAPT alla valutazione basale (William-Gray et al, 2013). Lo studio supporta inoltre la teoria che la demenza nella MP è dovuta principalmente ai processi proteina *tau*-mediati ed età correlati che comportano una disfunzione delle regioni corticali posteriori piuttosto che alle alterazioni dopaminergiche a livello dei circuiti fronto-striatali (William-Gray et al, 2009). Tuttavia uno studio più recente fornisce dati contrastanti al precedente studio (Lee et al, 2013). 51 pazienti MP-MCI sono stati seguiti in modo prospettico per un minimo di almeno due anni e sono stati classificati in MP-MCI *converters* in demenza (n=15) e MP-MCI non *converters* (n=36). Gli autori hanno identificato nei pazienti MP-MCI *converters* un

coinvolgimento più severo delle funzioni frontali esecutive. Inoltre la RMN con metodica *voxel based morphometry* (VBM) ha evidenziato una minore densità della sostanza grigia nelle regioni prefrontali, nella corteccia insulare sinistra e nei nuclei caudati nei pazienti MP-MCI *converters* rispetto agli altri pazienti MP-MCI non *converters*. Naturalmente bisogna considerare il diverso approccio metodologico dei due studi e pertanto sono necessari altri studi futuri per chiarire meglio quale sia il sottotipo MP-MCI più a rischio di sviluppare una demenza.

Il ruolo degli effetti in acuto ed in cronico della terapia con l-dopa e DA sul declino cognitivo ancora non è ben definito. Una recente revisione della letteratura (Poletti et al, 2013) ha esaminato in modo specifico questi effetti. L'utilizzo di l-dopa nelle fasi precoci di MP ha un effetto benefico sul circuito della corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC) che sottende le funzioni esecutive (attenzione, shift attentivo, working memory e pianificazione) (Beato et al, 2008; Fera et al, 2007; Hanna-Pladdy et al, 2010; Mollion et al, 2003; Molloy et al, 2006; Pascual-Sedano et al, 2008). Nel contempo, tuttavia, alcuni studi hanno evidenziato un effetto nocivo sul circuito corticale orbito frontale (OFC) che sottende alle funzioni cognitive relative al controllo del comportamento basato sulla ricompensa, come evidenziato dalle prove deficitarie nei compiti di scelta con presenza di risposte ambigue (Jahanshahi et al, 2010; Rowe et al, 2008). Questa doppia dissociazione rientra nella ipotesi della “*dopamine overdose*” che supporta l'idea che la somministrazione di farmaci dopaminergici possa ristorare i circuiti compromessi ma nel contempo danneggiare quelli intatti (Gotham et al, 1986). Nelle fasi più avanzate di malattia, quando la perdita di dopamina coinvolge anche le strutture del circuito orbito-fronto-striatale, si

potrebbe ipotizzare che la l-dopa abbia un ruolo benefico anche sulle funzioni cognitive relative a questo circuito; tuttavia questa ipotesi ancora non è provata poiché non ci sono studi che indagano questo specifico aspetto, probabilmente perché i pazienti presentano già una demenza e poiché il disturbo motorio è talmente avanzato da rendere poco affidabile la somministrazione di specifici test che indagano le funzioni cognitive relative all'OCF (Poletti et al, 2012). Inoltre la maggior parte degli studi sono concentrati sulle funzioni esecutive e non sulle altre funzioni cognitive che oggi sappiamo ampiamente coinvolte. Un effetto positivo della l-dopa si è anche dimostrato nella memoria prospettica e nell'apprendimento verbale (Costa et al, 2008; Mattis et al, 2011). Pochi studi sono stati condotti per valutare gli effetti acuti dei DA sia in comparazione con l-dopa sia con i differenti DA. Pramipexolo e pergolide sembrerebbero avere un effetto positivo sulla working memory nei pazienti di nuova diagnosi (Costa et al, 2009). Per quanto riguarda gli effetti della terapia cronica dopaminergica sulle funzioni cognitive sono pochi gli studi. Dai risultati ottenuti tuttavia è possibile trarre solo informazioni preliminari, la terapia cronica non sembrerebbe avere effetti negativi a medio termine sulle funzioni cognitive a differenza di quelle motorie (es. comparsa di discinesie) e non sembrerebbero esserci differenze fra l-dopa e DA (Kulisevsky et al, 2000; Rektorova et al, 2005; Relja et al, 2006).

2. Riabilitazione cognitiva nella Malattia di Parkinson

In relazione all'elevata frequenza di declino cognitivo nella MP anche nelle fasi precoci di malattia risulta quindi molto importante la possibilità di trovare nuove opportunità terapeutiche nel trattamento della MP e l'attuazione di nuove strategie per rallentare la progressione del declino cognitivo di questi pazienti.

Attualmente non sono disponibili terapie farmacologiche approvate ed efficaci per MP-MCI. Gli autori della cochrane del 2012 concludono che ci sono delle evidenze a supporto dell'utilizzo di inibitori dell'acetilcolinesterasi nei pazienti PD-D poiché hanno un effetto positivo sulle scale globali cognitive, sui disturbi del comportamento e sulle scale di autonomia quotidiana (Rolinski et al, 2012). Nel 2011 la MDS nella sua revisione ha concluso che la rivastigmina è utile nel trattamento della demenza in corso di MP-D, mentre non ci sono evidenze a supporto dell'utilizzo di donepezil, galantamina e memantina (Seppi et al, 2011). Tuttavia non ci sono evidenze nell'utilizzo di questi farmaci nel MP-MCI. Anche l'effetto dei farmaci dopaminergici sulle funzioni cognitive ancora non è ben noto (Poletti et al, 2013). Per quanto riguarda gli interventi non-farmacologici i programmi riabilitativi cognitivi sembrerebbero essere utili nel declino cognitivo lieve.

Lo scopo della riabilitazione cognitiva è ridurre il deficit della funzione cognitiva danneggiata e di aumentare l'inserimento nelle attività giornaliere. In genere i programmi di addestramento cognitivo hanno la finalità di migliorare specifici domini cognitivi, quali l'attenzione, la funzione visuospatiale, la working memory, la funzione esecutiva che sono le componenti cognitive essenziali per assolvere ai compiti della vita di ogni giorno (Calleo et al, 2012).

La riabilitazione cognitiva utilizza tecniche ricostitutive e tecniche compensatorie (Wilson, 2002). Le tecniche ricostitutive hanno come scopo quello di migliorare la funzione cognitiva in modo da ripristinare la funzionalità quanto più prossima ai livelli normali. Le tecniche compensatorie si basano sul presupposto che le funzioni danneggiate non possono essere ripristinate con il solo esercizio; forniscono quindi strategie che organizzano l'informazione per migliorare il richiamo e l'apprendimento.

Accanto alla riabilitazione cognitiva tradizionale con l'utilizzo di carta e matita, nell'ultimo trentennio si è andata sviluppando una riabilitazione computerizzata.

Il training cognitivo assistito dal computer presenta numerosi vantaggi (Talassi, 2006):

- utilizza programmi riabilitativi individualizzati
- permette la pianificazione degli esercizi adattandoli alle caratteristiche specifiche del paziente e anche ai miglioramenti ottenuti in una fase precedente per incrementarli alzando il livello di difficoltà del compito richiesto nei ripetuti cicli di addestramento
- addestra più intensamente le funzioni cognitive grazie anche all'efficace stimolazione dovuta all'uso di effetti visivi e acustici
- fornisce la possibilità di incrementare la confrontabilità e la replicabilità dei risultati.
- consente di motivare il paziente attraverso un feedback efficace
- permette di memorizzare e tenere un archivio informatizzato delle varie prove eseguite nel tempo da un determinato paziente. Ciò consente di avere una

scala quantitativa che valuta il livello di difficoltà raggiunto

- non interferisce con le terapie farmacologiche del paziente
- può anche essere autosomministrato

Il sistema RehaCom® (www.Schuhfried.it) è un sistema di terapia per le funzioni cognitive assistita dal computer. Questo software ha una specifica interfaccia costituita da una speciale tastiera che è stata studiata per limitare al minimo le interferenze dovute alla disabilità motoria e di coordinazione. Questo strumento può essere installato su un normale PC e permette di stimolare specifiche funzioni cognitive come l'attenzione, il ragionamento astratto, le abilità visuo-spaziali, tempi di reazione e precisione, risoluzione dei problemi e sviluppo di strategie, la memoria e le abilità di apprendimento. Il tutto a differenti livelli di complessità e con differenti modalità di input/output. Ogni performance cognitiva ed i relativi progressi possono essere registrati. E' un sistema basato su cinque principi: 1) struttura modulare delle procedure delle funzioni base del training fino a richieste complesse, 2) ottima interazione terapeuta-paziente-computer come elemento fondamentale, 3) adattabilità delle difficoltà del training alle capacità e performance del paziente, 4) feedback efficace per la motivazione del paziente, 5) misurazione dei dati acquisiti efficace per trovare deficit e riserve sulle performance. L'efficacia del RehaCom® è stato dimostrato in diversi studi condotti su patologie quali la schizofrenia (Bor et al, 2011; D'Amato et al, 2011) e la Sclerosi Multipla (Solari et al, 2004; Cerasa et al, 2013). Mentre numerosi programmi di riabilitazione cognitiva sono stati sviluppati per i pazienti con trauma cranico (Cicerone et al, 2005), minore ricerca è stata effettuata nelle malattie neurologiche ad andamento progressivo. I programmi di riabilitazione

cognitiva per malattie neurologiche, inclusa la Malattia di Alzheimer, variano considerevolmente per funzione cognitiva da riabilitare (memoria, apprendimento, funzione esecutiva, attenzione), per somministrazione (individuale, a gruppi, computerizzata), per durata (da 1 a 15 sessioni) e per pazienti (ricoverati in ospedale o assistiti ambulatorialmente) (Sitzer et al,2006; Olazaran et al.,2010).

Per quanto riguarda la MP solo negli ultimi anni l'attenzione degli studi si è rivolta alla riabilitazione cognitiva (Sinforiani et al, 2004; Sammer et al, 2007; Paris et al; 2011; Nombela et al, 2011; Naismith et al, 2013). Attualmente una delle principali difficoltà nella valutazione dell'efficacia della terapia di riabilitazione cognitiva nella MP rimane la mancanza di un accordo generale sulle caratteristiche del deficit cognitivo nella MP e sulla tipologia di training cognitivo da utilizzare. Uno dei primi studi condotti è stato quello di Sinforiani et al su 20 pazienti affetti da MP con lievi deficit cognitivi che sono stati sottoposti ad un trattamento di training cognitivo computer-mediato (TNP software) della durata di un'ora per 2 sedute settimanali per sei settimane. Alla fine della riabilitazione i pazienti hanno presentato un miglioramento nelle performance cognitive relative ai seguenti test: fluenza verbale, breve racconto e matrici di Raven (Sinforiani et al, 2004). Un effetto positivo sulle funzioni cognitive nei pazienti affetti da MP è stato dimostrato anche nei successivi studi. Lo studio di Sammer et al ha valutato l'efficacia di un training cognitivo su un gruppo di pazienti MP (n=12) rispetto ad un gruppo di pazienti trattati in modo standard con fisioterapia (n=14) dimostrando un miglioramento del trattamento sulle funzioni esecutive (Sammer et al, 2006). Lo studio randomizzato-controllato del gruppo di Paris et al ha confrontato un gruppo di pazienti MP non dementi (n=16)

sottoposti a riabilitazione cognitiva combinata (software multimediale ed esercizi carta-matita) con un gruppo di pazienti MP di controllo (n=12) appaiati per età e quoziente intellettivo premorbo. Il gruppo sperimentale è stato sottoposto a 3 sedute a settimana della durata di 45 minuti ciascuna per 4 settimane, mentre il gruppo di controllo è stato sottoposto a logopedia. La valutazione dopo il trattamento riabilitativo ha mostrato un effetto beneficio nei test esploranti l'attenzione, la velocità di processazione delle informazioni, la memoria, le abilità visuo-spaziali e costruttive, la fluenza semantica e le funzioni esecutive. Uno studio recente ha focalizzato l'attenzione sull'effetto della riabilitazione cognitiva sulla memoria utilizzando un "*healthy brain ageing cognitive training program*" in un più ampio campione di pazienti MP non dementi (n=50) (Naismith et al, 2013). L'intervento riabilitativo previsto è stato di gruppo (ogni gruppo composto da 10 soggetti) e comprendeva 2 sedute settimanali ciascuna della durata di due ore per 7 settimane. La prima ora era dedicata ad un programma psicoeducazionale che prevedeva l'intervento multidisciplinare (specialisti nella medicina del sonno, neuropsicologi, nutrizionisti etc) mentre la seconda ora era dedicata alla riabilitazione computer assistita. Dopo l'intervento riabilitativo gli autori hanno mostrato un miglioramento ai test esploranti l'apprendimento e la rievocazione. Tuttavia in tale studio è difficile valutare se il miglioramento è da attribuire esclusivamente alla riabilitazione computer assistita. Relativamente ai meccanismi che contribuiscono al miglioramento della memoria, non è chiaro se si instaura un meccanismo compensatorio (ovvero reclutamento dei altre regioni cerebrali) o ristorativo (ovvero potenziamento del network che si cerca di riabilitare). Verosimilmente la riabilitazione cognitiva

sembrerebbe favorire quest'ultimo processo poiché associata alla neurogenesi, l'arborizzazione dendritica e/o la sinaptogenesi (Mowszowski et al, 2010).

Nel complesso gli studi finora eseguiti hanno dimostrato un effetto benefico sulle performance cognitive, tuttavia non hanno i numeri di soggetti ed il potere sufficiente, metodi chiari di randomizzazione, gruppi di controllo attivo, esiti cognitivi chiaramente definiti, cecità dell'esaminatore, evidenza nel follow-up della persistenza degli effetti e valutazione delle implicazioni nella vita quotidiana (Hindle et al, 2013). Pertanto in futuro sono necessari ulteriori studi che tengano in considerazione questi aspetti. Inoltre nel futuro sarebbe necessario utilizzare un criterio univoco di definizione del declino cognitivo lieve e separare gli effetti sulle funzioni esecutive e sulle funzioni corticali posteriori che sembrerebbero essere più predittive di evoluzione del declino cognitivo.

SCOPO DELLA TESI

Gli obiettivi principali della tesi sono i seguenti:

- 1) Valutare la frequenza del declino cognitivo lieve (Mild cognitive impairment, MCI) nei pazienti affetti da MP non dementi afferenti all'Ambulatorio per la diagnosi e terapia dei Disordini del movimento del Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche dell'Università di Palermo
- 2) Identificare, confrontando i pazienti affetti da MP con MCI (MP-MCI) con i pazienti MP con quadro cognitivo integro (MP-noMCI), i fattori associati al declino cognitivo lieve. E' stata anche valutata la possibile associazione fra il MP-MCI ed altri disturbi non motori della MP in particolare i disturbi del sonno, del comportamento, della sfera autonoma e sintomi depressivi.
- 3) Valutare l'efficacia della riabilitazione cognitiva computer assistita in un piccolo gruppo di soggetti affetti da MP non affetti da demenza

PAZIENTI E METODI

1. Selezione dei pazienti

I soggetti affetti da malattia di Parkinson (MP) sono stati reclutati tra i pazienti afferenti all'Ambulatorio per la diagnosi e terapia dei Disordini del movimento del Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche dell'Università di Palermo.

- *Criteri di inclusione*

Sono stati inclusi nello studio pazienti con diagnosi di MD idiopatica secondo i criteri della UK Parkinson's Disease Brain Bank (Gibb et al, 1988). Sono stati considerati i soggetti che hanno risposto ai criteri di inclusione che prevedono la presenza di 2 dei 4 segni cardinali (tremore a riposo, rigidità, bradicinesia, alterazione dei riflessi posturali) in soggetti che non assumono terapia antiparkinsoniana, e la presenza di almeno uno dei suddetti segni in soggetti che rispondono alla terapia con l-dopa o dopaminoagonisti (DA). La diagnosi di MP è stata sostenuta dall'esordio unilaterale dei sintomi, dal decorso progressivo, dalla persistente asimmetria dei segni e/o dalla buona risposta ai farmaci antiparkinsoniani (l-dopa o DA).

I criteri di inclusione dello studio prevedono un primo livello di inserimento che conduce ad una generica diagnosi di Parkinsonismo, ed un secondo livello che permette di identificare tra questi i pazienti con MP idiopatica.

- *Criteri di esclusione*

- pazienti che nei sei mesi precedenti l'esordio della sintomatologia, avevano assunto neurolettici o altre sostanze ad effetto antidopaminergico.
- pazienti con almeno due delle seguenti caratteristiche: esordio improvviso, decorso a gradino, incontinenza emotiva e paralisi pseudobulbare, andatura atassica, diffusi segni piramidali e cerebellari, chiara anamnesi di un ictus precedente l'esordio dei sintomi.
- pazienti con un'anamnesi positiva per encefaliti o per crisi oculogire.
- pazienti con segni tipici di altri parkinsonismi di tipo degenerativo (atrofia multisistemica, MSA; paralisi sopranucleare progressiva, PSP; Shy-Drager, etc)
- pazienti con un declino cognitivo esordito prima e/o durante il primo anno della comparsa dei sintomi cardinali.
- pazienti affetti da MP con demenza diagnosticata secondo i criteri del DSM-IV-TR.

L'esordio della malattia di Parkinson è stato identificato nell'anno in cui uno dei 4 segni cardine della MP è stato notato dal paziente, da un familiare o documentato nella documentazione medica.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad indagini strumentali (TC e/o RMN encefalo) per escludere cause secondarie dell'origine dei disturbi.

2. Raccolta dei dati demografici e clinici (questionario semistrutturato)

Per la valutazione e la caratterizzazione della malattia è stato somministrato un questionario semi-strutturato che ha incluso un'analisi sia dei disturbi motori che dei disturbi non-motori della malattia. Il questionario è stato diviso in due sezioni.

La sezione A ha incluso la raccolta delle informazioni demografiche generali e della storia personale, clinica e familiare (in particolare si è indagato sulla presenza di familiarità per demenza e malattie extrapiramidali) di ogni paziente. Ha compreso inoltre un'indagine riguardo l'esposizione a possibili fattori di rischio quali fumo, consumo di caffè e consumo di alcol. I pazienti sono stati classificati come non-fumatori (nessuno o meno di un pacchetto di sigarette al mese durante l'età adulta) e fumatori (almeno una media di un pacchetto di sigarette al mese nell'età adulta). Relativamente al consumo alcolico i pazienti sono stati classificati come non bevitori (nessuno o meno di un bicchiere di alcool in media a settimana durante l'età adulta) e bevitori (almeno in media un bicchiere di alcool a settimana). Il consumo di caffè è stato considerato in modo sovrapponibile: nessun consumo (nessuna o meno di una tazzina di caffè a settimana in media) e consumo di caffè (almeno una tazzina di caffè a settimana). E' stata inoltre indagata la presenza di comorbidità per ipertensione, diabete e dislipidemie, ed è stata anche annotata tutta la terapia farmacologica assunta dai pazienti al momento della valutazione. I dosaggi della terapia dopaminergica sono stati convertiti in LED (*l-dopa equivalent daily dose*) (Tomlinson et al, 2010).

La sezione A ha indagato anche informazioni sul livello di scolarità e sullo stato occupazionale. La scolarità è stata considerata sia come anni di scuola sia stratificata in 4 gruppi: 0-5 anni, da 6 a 8 anni, da 9 a 13 anni e >13 anni. Lo stato occupazionale è stato classificato in tre differenti categorie: casalinga, lavori manuali e lavori intellettuali.

La Sezione B ha compreso le scale di valutazione dei disturbi motori e non motori della MP. A tutti i pazienti inclusi nello studio sono state somministrate le seguenti scale di valutazione in fase ON:

- Scala di Hoehn & Yahr (H&Y) per definire lo stadio clinico del paziente affetto da MP (Hoehn et al, 1967). La scala prevede lo stadio 1 (malattia unilaterale), stadio 2 (malattia bilaterale senza alterazione dell'equilibrio), stadio 3 (malattia da lieve a moderata, qualche instabilità posturale indipendente), stadio 4 (grave disabilità, ancora in grado di deambulare autonomamente), stadio 5 (paziente costretto a letto o in sedia a rotelle).
- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) per valutare la gravità della malattia (Fahn et al, 1987). Per lo studio sono stati utilizzati il punteggio totale, la parte I (UPDRS-I) che esplora lo stato mentale, il comportamento ed il tono dell'umore), la parte II (UPDRS-II) che valuta le attività della vita quotidiana e la parte III (UPDRS-III) che valuta le funzioni motorie.
- Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ-39) per valutare la qualità della vita dei pazienti affetti da MP (Peto et al, 1995). E' stata utilizzata la versione disponibile in lingua italiana. Comprende 39 domande e 8 domini di valutazione (mobilità, attività di vita quotidiana, benessere

emotivo, stigma, supporto sociale, danni cognitivi, comunicazione e disagi fisici). Per ogni dominio è previsto un punteggio da 0 (buona qualità di vita) a 100 (cattiva qualità di vita).

- Neuropsychiatric Inventory (NPI) per la valutazione dei disturbi del comportamento (Cummings et al, 1994). La scala è stata somministrata ai caregivers dei pazienti e prevede l'esplorazione dei seguenti aspetti comportamentali: allucinazioni, deliri, agitazione, irritabilità, alterazione del sonno, alterazioni della condotta alimentare, euforia, disinibizione, apatia, comportamenti motori aberranti, depressione, ansia. Per ogni dominio il punteggio va da 0 a 12, dove 0 indica l'assenza del disturbo e 12 il massimo della severità e della frequenza.
- Beck Depression Inventory (BDI) per la valutazione dei sintomi depressivi utilizzando il cut off ≥ 14 (Beck et al, 1961).
- Epworth Sleepiness Scale (ESS) per indagare la sonnolenza diurna (Johns, 1991). L'ESS è un questionario che valuta la probabilità di addormentarsi in 8 differenti situazioni e fornisce un punteggio da 0 (assenza di sonnolenza) a 24 (severa sonnolenza) con un cut off > 10 .
- Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) per valutare la qualità del sonno (Ray Chaudhuri et al, 2002). E' una scala visiva analogica composta da 15 domande che valutano i disturbi comunemente associati ai disturbi del sonno. Il punteggio massimo per ogni item è 10, ottenendo un punteggio massimo totale di 150 punti. I punteggi più bassi sono associati con un più grave

disturbo del sonno. I pazienti sono stati classificati come cattivi dormitori (≤ 100) e buoni dormitori (>100).

- Il questionario che indaga la presenza della Sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome) (RLS).
- Per valutare i disturbi disautonomici è stata somministrata la scala SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in PD-Autonomic Scale) che è composta da 23 item (Visser et al, 2004). La scala esamina le disfunzioni nei seguenti apparati: gastrointestinale, urinario, cardiovascolare, termoregolatore, pupillomotore e sessuale. Ogni item prevede un punteggio che va da 0 (nessun disturbo) a 3 (disturbo presente spesso).

Le variabili continue esaminate (età all'intervista, età di esordio, durata di malattia, scolarità, UPDRS-totale, UPDRS-I, UPDRS-II, UPDRS-III, SCOPA-AUT, ESS, BDI, NPI) sono state categorizzate secondo la media del valore della variabile in esame.

3. Valutazione del declino cognitivo

Per l'identificazione del declino cognitivo lieve (*mild cognitive impairment*, MCI) sono stati utilizzati i nuovi criteri proposti dalla *Movement Disorder Society Task Force* (MDS) (Litvan et al, 2012) utilizzando il II livello diagnostico che prevede l'utilizzo di un'estesa valutazione cognitiva.

Sono stati somministrati il Mini Mental State Examination (MMSE) ed i seguenti test cognitivi che valutano i 5 domini cognitivi previsti dai criteri diagnostici proposti:

- Attenzione e working memory: digit span forward, Matrici attentive, Trail Making Test parte A e B (TMT-A, TMT-B, TMT B-A)
- Funzioni esecutive: frontal assessment battery (FAB), matrici progressive di Raven, fluenza verbale (PFL) e semantica (frutta, animali ed utensili)
- Memoria: Lista di Rey Rievocazione immediata (RI) e differita (RD), Rievocazione di Figura di Rey, Test di Corsi
- Funzioni visuo-spaziali: Copia di Figura di Rey, Copia di figure geometriche
- Linguaggio: Aachener Aphasie Test (AAT) comprensione orale e denominazione orale

Tutti i test cognitivi utilizzati sono stati validati in lingua italiana. I punteggi grezzi sono stati trasformati in punteggi corretti in base ai dati normativi in uso. La valutazione cognitiva è stata eseguita durante la fase ON del paziente.

I pazienti sono stati classificati come MP-MCI secondo i criteri proposti dalla MDS Task Force se soddisfacevano i criteri di inclusione e di esclusione e se le prestazioni erano al di sotto della norma in almeno due dei test neuropsicologici somministrati o dello stesso dominio cognitivo (MCI monodominio) od in almeno un test di due domini cognitivi differenti (MCI-multidominio). I cut off utilizzati sono quelli previsti dagli studi normativi italiani (2 deviazioni standard al di sotto della norma).

4. Riabilitazione cognitiva

In linea con l'obiettivo primario della tesi, abbiamo valutato l'efficacia di un intervento riabilitativo computer assistito su un sottogruppo di pazienti con

alterazioni specifiche del dominio dell'attenzione e le modifiche funzionali valutate tramite RS-fMRI (resting state functional MRI) secondarie al trattamento. Lo studio prevedeva inoltre la possibilità di identificare un genotipo particolarmente suscettibile al trattamento riabilitativo.

Questo studio ha fatto parte di una collaborazione multicentrica con l'Università degli Studi di Catania (Prof. Mario Zappia) e con l'Università degli Studi di Catanzaro (Prof. Aldo Quattrone), nell'ambito di un Progetto di Ricerca di Interesse Nazionale (PRIN) finanziato nel 2008 dal titolo *“Effetti della riabilitazione cognitiva della demenza in corso di Malattia di Parkinson. Uno studio genetico e di risonanza magnetica funzionale e morfologica”*.

Poiché i dati di genetica e quelli relativi allo studio di fRMN sono ancora oggi in corso di analisi, in questa tesi riporterò solo i risultati clinici ottenuti nel gruppo di pazienti affetti da MP afferenti al nostro ambulatorio.

Sono stati inclusi nello studio:

- pazienti con diagnosi di MP non dementi in fase ON, ovvero nello stato funzionale tipico di pazienti che sono in terapia con buona risposta.
- Pazienti che presentano lievi alterazioni solo nelle prove esploranti l'ambito cognitivo attenzione-funzione esecutiva.

Sono stati esclusi:

- pazienti con altre forme di Parkinsonismo di tipo degenerativo (MSA, PSP, Shy-Drager, etc).
- Pazienti MP con severi disturbi visivi (miopia) e/o uditivi
- Pazienti MP con allucinazioni

- Pazienti MP in trattamento antidepressivo
- Pazienti MP con deficit cognitivi nell'ambito della memoria, delle funzioni visuo-spaziali e del linguaggio
- Pazienti MP con scolarità <5 anni

Ai pazienti selezionati è stata somministrata una batteria neuropsicologica estesa al fine di caratterizzare il quadro cognitivo. I pazienti inclusi nello studio sono stati ulteriormente sottoposti a test neuropsicologici specifici volti a valutare deficit cognitivi relativi all'attenzione e alla funzione esecutiva sia prima di sottoporli alla riabilitazione cognitiva sia dopo il trattamento per verificarne l'efficacia. Sono stati somministrati anche test per la valutazione degli aspetti emotivo-comportamentali (depressione e ansia). Per ciascun test sono stati utilizzati i fattori di correzione per età e scolarità sulla popolazione italiana.

I test neuropsicologici utilizzati prima e dopo il trattamento riabilitativo computer-assistito sono stati i seguenti: TMT-A, TMT-B, TMTB-A, FAB, Lista di Rey RI, Lista di Rey RD, Digit span Backward (Digit span B), Digit span Forward (Digit Span F), Copia di Figura di Rey, Rievocazione di Figura di Rey, Modified Wisconsin sorting card test (MSCT) categorie ed errori perseverativi, Test dei Gettoni, Test di Fluenza verbale (FAS), Test di Fluenza semantica, Matrici di Raven, Test di giudizio di orientamento delle Linee di Benton (JLO), Geriatric depression scale-15 item (GDS-15), Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAMA), PDQ-39.

Per ogni paziente sono state inoltre acquisite prima e dopo il trattamento riabilitativo immagini di RS-fMRI per valutare la presenza di modificazioni funzionali dopo il trattamento.

Prima di somministrare i test neuropsicologici ed il successivo trattamento riabilitativo sono stati condotti brevi colloqui con i pazienti per ottenerne la collaborazione. Nei colloqui sono stati trattati i seguenti argomenti: obiettivi dell'esame, uso che sarebbe stato fatto delle informazioni ottenute dall'esame neuropsicologico e dall'utilizzo della riabilitazione, riservatezza, breve spiegazione della procedura di valutazione e del trattamento riabilitativo. Lo studio è stato eseguito in maniera tale che il riabilitatore che ha attuato la terapia riabilitativa ed il somministratore dei test neuropsicologici non conoscano gli esiti, l'uno dei test neuropsicologici e l'altro della terapia riabilitativa.

I pazienti reclutati sono stati sottoposti al trattamento di riabilitazione cognitiva utilizzando le procedure di addestramento messe a punto dal sistema computerizzato Rehacom[®] (www.Schuhfried.at). La riabilitazione è stata attuata per 6 settimane con due sedute settimanali di un'ora ciascuno.

Il RehaCom[®] è un sistema di terapia per le funzioni cognitive assistita dal computer. La versione utilizzata è stata messa a punto dall'azienda tedesca Hasomed nel 2008. Il sistema comprende un programma base ed un certo numero di procedure di training (Attenzione e concentrazione, Attenzione Divisa, Vigilanza, Memoria topologica, Memoria dei volti, Acquisti, Memoria di parole, Reattività acustica, Memoria visiva, Memoria verbale, Comportamento reattivo, Capacità di ricostruzione visiva, Pianificazione di una giornata, Coordinazione visuomotoria, Operazioni bidimensionali, Operazioni spaziali, Pensiero logico, Training saccadico).

In questi studio sono stati utilizzati tre esercizi di training: Attenzione e Concentrazione, Attenzione ripartita, Vigilanza

- Nel programma di training Attenzione e Concentrazione bisogna confrontare un'immagine con una matrice di immagini, e trovare tra quelle, l'immagine esattamente conforme a quella proposta. I simboli, gli oggetti, gli animali e le figure astratte contenute nelle immagini richiedono, con grado di difficoltà crescente, capacità di differenziazione, e quindi di attenzione, sempre maggiori. Lo schermo di training è bipartito. Una matrice di immagini occupa la parte più grande che, in relazione al grado di difficoltà, consta di: 3 immagini (matrice 1 x 3), 6 immagini (matrice 2 x 3), 9 immagini (matrice 3 x 3). Un'immagine della matrice appare a parte. Questa immagine deve essere trovata e selezionata dal paziente nella parte sinistra dello schermo utilizzando i tasti grandi della tastiera, il mouse o il touchscreen. Dopo la scelta di un'immagine da parte dei pazienti il sistema valuta la scelta, illuminando il campo verde "GIUSTO" o il campo rosso "FALSO" e modifica la colonna prestazionale a seconda della correttezza della risposta. Quando nel corso del training la colonna prestazionale raggiunge il massimo o il minimo (cioè scompare), si passa allora, rispettivamente, al livello successivo o a quello precedente. Nel caso di una risposta sbagliata l'immagine corretta viene evidenziata da una cornice gialla e l'immagine scelta erroneamente da una cornice rossa. Si illumina inoltre il campo rosso "SBAGLIATO". Il paziente può confrontare le immagini e riconoscere le differenze. Il programma utilizza attualmente 1232 immagini. Ci sono 8 livelli di difficoltà con svariate serie di dati da 16 immagini ciascuno, iniziando con oggetti poco somiglianti (esercizi facili) fino ad arrivare a gruppi di oggetti molto somiglianti (esercizi difficili).

Per ogni livello ci sono 3 gradi di difficoltà, a seconda della grandezza della matrice che può essere costituita da 3, 6 o 9 immagini. Si hanno perciò, in totale, 24 gradi di difficoltà.

- Nel Training Attenzione ripartita il paziente lavora come macchinista di un convoglio ferroviario; siede in cabina di manovra ed ha il compito di osservare attentamente il paesaggio che gli passa davanti, nonché il quadro di manovra della locomotiva e di reagire in modo diverso a determinati avvenimenti. All'inizio deve regolare solo la velocità del treno; in seguito, con grado di difficoltà crescente, sono proposti ulteriori esercizi che comportano ad altri livelli attenzionali determinate reazioni da parte del soggetto che svolge l'allenamento. Lo schermo simula ciò che si vede dal vetro anteriore di un treno (il binario della ferrovia davanti al treno, che si perde in lontananza nel paesaggio) ed il quadro di manovra di un macchinista. In caso di oggetti rilevanti (ad es. un segnale di stop o un uomo che regge una bandiera rossa nella mano alzata) il paziente deve arrestare il treno premendo il tasto OK, finché l'oggetto è ancora visibile sullo schermo. Il quadro di manovra del macchinista contiene a destra il tachimetro con l'indicazione della velocità fino a 100 km/h. Un grande indicatore rosso segna la velocità attuale. Quest'indicatore viene mosso dal paziente tramite i tasti "accelera" ("freccia in su") o "rallenta" ("freccia in giù"). Sul cruscotto del macchinista si trovano anche due spie luminose: la spia "uomo morto" (campo con il simbolo "+", che all'attivazione diventa giallo), la spia "stop d'emergenza" (campo che all'attivazione diventa rosso). Nella situazione reale del macchinista ci sono

dispositivi simili. Il cosiddetto tasto-uomo morto deve impedire che il macchinista si addormenti o in qualche modo venga a mancare ed il treno proceda senza conducente. Il programma impartisce istruzioni in dipendenza del livello di difficoltà; tali istruzioni sono legate all'accelerazione, al rallentamento, all'assenza del conducente, allo stop d'emergenza quindi il paziente deve porre attenzione a più elementi contemporaneamente.

- Nel programma RehaCom® Vigilanza il paziente lavora come controllore di qualità alla fine di una catena di produzione in una fabbrica (produzione di bevande o conserve, fabbrica di mobili, produzione elettronica o fabbricazione di casalinghi). Egli ha il compito di controllare gli oggetti (bottiglie, mobili, articoli elettronici ecc.) che gli scorrono davanti sulla catena di montaggio e di togliere dal nastro trasportatore gli oggetti che non concordano con lo standard di qualità continuamente visibile. Il paziente deve riconoscere l'oggetto sbagliato e premere il tasto-OK nel momento in cui l'oggetto da scartare si trova sotto alle frecce rosse. L'oggetto scartato sparisce dalla catena di montaggio. Al di sopra delle frecce che contrassegnano la zona nella quale l'oggetto difettoso deve essere rimosso, si trova una spia che, tramite una colorazione verde o rossa, fornisce un Feedback per una decisione corretta o sbagliata. La difficoltà degli esercizi di questo programma che valuta la vigilanza, aumenta quando da una parte aumenta il numero degli oggetti da confrontare (numero degli standard di qualità) e dall'altra parte diventano sempre più piccole le differenze da confrontare con l'oggetto standard.

Gli esercizi proposti hanno come obiettivo la riabilitazione dei deficit dell'attenzione, anche se ci si aspettano degli effetti positivi in termini di miglioramento generale della velocità di reazione. Gli esercizi addestrano soprattutto la capacità di focalizzare l'attenzione tralasciando le informazioni irrilevanti. E' disponibile anche l'analisi dei dati acquisiti perché il terapeuta possa trovare le migliori strategie di training possibili, il grafico delle prestazioni e le informazioni dettagliate sul progredire del training.

2. Analisi statistica dei dati

Il confronto tra i due gruppi (MP-MCI vs MP-noMCI) è stato eseguito utilizzando il t-test di Student per le variabili continue, mentre per le variabili categoriche è stato utilizzato il test chi-quadro. E' stato considerato statisticamente significativo un valore di $p < 0.05$.

Il calcolo degli ODDS RATIO (ORs) ed i relativi intervalli di confidenza al 95% (95% CI) è stato utilizzato come misura di associazione tra le variabili studiate e la presenza di declino cognitivo. Inoltre sono stati costruiti dei modelli di analisi multivariata attraverso regressione logistica. Le analisi statistiche sono state condotte usando SAS 9.0 (SAS Institute, Cary, NC).

2.1 Riabilitazione cognitiva

E' stato considerato statisticamente significativo un valore di $p < 0.05$. Il t-test di Student per dati appaiati è stato utilizzato per valutare l'effetto del trattamento riabilitativo computerizzato sui punteggi dei test cognitivi ottenuti dallo stesso paziente prima e dopo il trattamento. Le analisi statistiche sono state condotte usando SAS 9.0 (SAS Institute, Cary, NC).

RISULTATI

1. Dati demografici e clinici

Da un totale di 350 pazienti afferenti all'ambulatorio dal mese di settembre 2012 al mese di novembre 2013 con un riferito di disturbo di tipo parkinsoniano 210 sono stati esclusi perché non rispettavano i criteri di inclusione. Dei 140 pazienti affetti da MP: 4 pazienti sono stati esclusi perché sottoposti ad intervento di DBS (*deep brain stimulation*), 4 pazienti sono stati esclusi poiché stranieri, 20 pazienti non hanno accettato di partecipare allo studio e 20 pazienti sono stati esclusi perché presentavano una demenza al momento dell'intervista. Infine, in questo studio abbiamo incluso 92 pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP) non dementi (59 uomini; 64.1%). L'età media di esordio era 61.6 ± 8.9 anni e l'età media all'intervista è 68.2 ± 9.1 anni. La durata media della malattia era di 6.6 ± 4.3 anni. Circa il 76% dei pazienti inclusi nello studio erano in uno stadio lieve-moderato della malattia (H&Y stadio 1-2). Nel 66.3% dei pazienti la malattia è esordita con una sintomatologia tremorigena. Solo il 12% presentava al momento dell'intervista movimenti involontari di tipo discinetico. Non è emersa alcuna differenza fra il gruppo di pazienti uomini ed il gruppo di pazienti donne per le variabili esaminate, eccetto che per lo stadio di H&Y che è risultato più alto nel gruppo delle donne affette da MP ($p < 0.05$). Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti inclusi.

2. Frequenza del declino cognitivo lieve e domini cognitivi interessati

Il nostro studio ha focalizzato l'attenzione soprattutto sulla valutazione della frequenza del MCI nei pazienti inclusi nello studio e sull'identificazione di eventuali fattori associati al rischio di sviluppare il declino cognitivo lieve. Sono stati utilizzati i nuovi criteri di diagnosi per MP-MCI proposti dalla *Movement Disorder Society Task Force* (MDS) (Litvan et al, 2012) utilizzando il II livello diagnostico che prevede l'utilizzo di un'estesa valutazione cognitiva.

Secondo i criteri utilizzati il 44.6% dei nostri pazienti sottoposti ad una batteria di test neuropsicologici ha presentato un declino cognitivo di grado lieve. Nel 87.8% dei pazienti MP-MCI l'interessamento cognitivo è stato multi dominio, solo nel 12.2% è coinvolto un singolo dominio. L'attenzione e working memory sono state coinvolte nel 90.2%, la memoria nel 68.3%, l'elaborazione visuo-spaziale nel 75.6% e le funzioni esecutive nel 46.3%. Non sono state riscontrate alterazioni clinicamente significative del linguaggio.

3. Associazione fra declino cognitivo lieve e variabili demografiche e cliniche

Tra il gruppo MP-MCI e MP-noMCI non sono state rilevate differenze statisticamente significative per le seguenti variabili: sesso, età di esordio della MP, durata di malattia, scolarità occupazione, depressione e NPI ($p > 0.05$). Non sono state riscontrate nemmeno differenze statisticamente significative per le abitudini voluttuarie (fumo, caffè ed alcool) e per la familiarità per disturbi cognitivi e disturbi

extrapiramidali ($p>0.05$).

Sono state riscontrate differenze statisticamente significative per l'età all'intervista ($p=0.04$). I soggetti affetti da declino cognitivo erano significativamente più anziani (età media all'intervista 70.3 ± 8.1 anni) rispetto a quelli con quadro cognitivo integro (66.5 ± 9.5). Inoltre la media dei punteggi ottenuti nei pazienti con declino cognitivo alla scala di Hoehn & Yahr (H&Y) era di 2.3 ± 0.9 ; per i pazienti senza alterazioni delle funzioni cognitive la media dei punteggi è di 1.7 ± 0.7 . La differenza fra i due gruppi risulta statisticamente significativa ($p=0.001$). Tale differenza si mantiene anche classificando i soggetti nei diversi stadi H&Y (test chi-quadro $p=0.009$). In maniera analoga, la media dei punteggi alla Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) era differente, in maniera statisticamente significativa, tra i due gruppi. I pazienti MP-MCI hanno ottenuto un punteggio medio all'UPDRS totale di 40.1 ± 18.9 , mentre i pazienti cognitivamente normale presentano una media punteggio di 29.2 ± 15.4 ($p=0.003$). Considerando le singole sezioni dell'UPDRS differenze significative sono state riscontrate anche in ciascuna delle sezioni ($p<0.05$). I risultati sono riportati nelle tabelle 2-3.

Sono state trovate differenze significative fra i due gruppi per levodopa dose equivalency (LED) sia per quanto riguarda i LED totali sia per quanto riguarda i LED-ldopa ($p<0.05$) (tabella 4). Inoltre sono state trovate differenze significative fra i due gruppi di pazienti per alcune sottoscale del PDQ-39 per quanto riguarda le sezioni mobilità, attività quotidiane e disagi fisici (tabella 3).

I risultati dell'analisi univariata per il calcolo degli OR sono riportati nelle tabelle 5-7. L'analisi multivariata, correggendo per le variabili risultate statisticamente

significative all'univariata, ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra il punteggio della SCOPA-AUT e la presenza o meno di danno cognitivo. Un punteggio totale alla SCOPA-AUT ≥ 14.8 (punteggio medio totale della SCOPA-AUT di tutta la popolazione) si correla in maniera significativa ad una maggiore probabilità di associarsi a MCI (ORa 2.8; 95% CI 1.1-7.6; $p=0.04$).

Nonostante l'elevata frequenza di disturbi non motori nei nostri pazienti, è stata trovata un'associazione statisticamente significativa solo fra MCI-MP e SCOPA-AUT. I disturbi della sfera autonoma sono stati valutati con la scala SCOPA-AUT che è stata somministrata solo a 80 pazienti fra i pazienti inclusi (87%). Dalla somministrazione del questionario è emerso che circa il 97.5% dei pazienti riferisce almeno un disturbo della sfera disautonomica. Il punteggio medio alla scala SCOPA-AUT è stato 14.8 ± 9.0 ed il 47.5% dei pazienti ha presentato un punteggio al di sopra della media. La distribuzione dei pazienti secondo i domini interessati dalla scala SCOPA-AUT (punteggio >1) è stata la seguente: nel 88.8% è stato riscontrato un disturbo urinario clinicamente significativo, nel 86.2% un disturbo cardiovascolare, nel 56.3% un disturbo della sfera termoregolatoria, nel 25% un disturbo fotomotore e nel 28.8% una disfunzione della sfera sessuale.

Non sono state riscontrate differenze per quanto riguarda la sonnolenza diurna esplorata con la ESS, la qualità del sonno esplorata con la PDSS e la restless legs syndrome tra il gruppo MP-MCI e MP-noMCI ($p>0.05$) (Tabelle 3 e 7).

Circa il 38% dei pazienti affetti da MP sono risultati cattivi dormitori (PDSS ≤ 100). Rispetto ai buoni dormitori (PDSS >100), nei cattivi dormitori (PDSS ≤ 100) è risultata statisticamente significativa la compromissione di tutti i singoli domini della

scala PDSS ($p < 0.05$) eccetto per il dominio 3, ovvero la difficoltà a mantenere un sonno continuo. Sia i buoni che i cattivi dormitori hanno infatti difficoltà nel mantenere un sonno continuo durante la notte. Inoltre i pazienti cattivi dormitori hanno anche una sonnolenza diurna maggiore rispetto ai buoni dormitori (7.5 ± 4.5 vs 4.7 ± 4.3 ; $p = 0.005$). Per quanto riguarda gli altri disturbi del sonno esaminati, il 13% dei nostri pazienti hanno riferito un problema di sonnolenza diurna, senza tuttavia riferire colpi di sonno, ed il 18.5% riferisce disturbi riconducibili alla RLS.

Per quanto riguarda il disturbo depressivo, valutato con il questionario di autovalutazione BDI utilizzando un cut off ≥ 14 , il 21% dei pazienti MP inclusi nello studio ha manifestato un disturbo dell'umore di tipo depressivo.

I disturbi del comportamento sono stati valutati somministrando al caregiver accompagnatore (coniuge e/o figlio) il questionario semistrutturato Neuropsychiatric Inventory (NPI). Sono stati valutati 76 pazienti (82.6%). Il 2.2% dei pazienti presentava deliri, il 15.2% allucinazioni, il 13.1% agitazione, il 48% depressione, il 39.1% ansia, il 4.3% euforia, il 21.7% apatia, il 9.8% disinibizione, il 27.2% irritabilità, il 4.3% comportamenti motori ripetitivi, il 55.4% disturbi del sonno ed il 12% disturbi della sfera dell'alimentazione. Nessun paziente incluso nello studio utilizzava farmaci antipsicotici al momento dell'intervista.

4. Riabilitazione cognitiva computer-assistita

Nel nostro studio abbiamo incluso 9 pazienti (5 donne, 55.6%) con un'età media all'esordio di 64.2 ± 3.3 anni e con una durata di malattia di 3.7 ± 2.6 anni. I dati sono riportati in tabella 8.

I pazienti hanno regolarmente partecipato a tutte le sedute riabilitative realizzate al computer e la loro collaborazione e partecipazione è stata più che soddisfacente. Alla valutazione con i test cognitivi dopo le 12 sedute di riabilitazione i pazienti hanno dimostrato un significativo miglioramento delle funzioni cognitive riguardanti principalmente l'attenzione e le funzioni esecutive (Tabella 9). Infatti i risultati ai seguenti test TMT-A, fluenza verbale e Lista di Rey RI sono risultati significativamente migliorati ($p < 0.05$). I risultati dei restanti test neuropsicologici somministrati non hanno mostrato variazioni statisticamente significative nonostante quasi tutti presentino un trend positivo. Non si sono trovati effetti significativi del trattamento riabilitativo sugli aspetti emotivo-comportamentali (depressione e ansia) e sulla qualità di vita, come documentato dai risultati delle scale GDS-15, HAMA e PDQ-39.

DISCUSSIONE

La Malattia di Parkinson (MP) è la seconda malattia neurodegenerativa del sistema nervoso centrale più frequente ed è considerata soprattutto un disordine del movimento, definito dalla presenza di disturbi motori quali bradicinesia, tremore e rigidità. Attualmente, tuttavia, si considera la MP associata ad un ampio spettro di disturbi non motori che colpiscono i soggetti durante il corso della malattia e che spesso possono precedere l'esordio dei disturbi motori. I disturbi non motori sono molteplici e comprendono disordini del comportamento e della sfera affettiva, demenza, disturbi disautonomici, alterazioni del sonno e della sensibilità. Negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta al disturbo cognitivo lieve (MCI) in corso di MP sia perché ha un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente e dei familiari sia soprattutto perché è una condizione che pone il soggetto a rischio di sviluppare la demenza (Aarsland et al, 2010; Mamikonyan et al, 2009; Leroi et al, 2012).

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare la frequenza di MCI focalizzando l'attenzione soprattutto alla valutazione di fattori predittivi di sviluppo di MCI in corso di MP. Nel nostro studio abbiamo utilizzato i criteri diagnostici proposti dalla *Movement Disorder Society Task Force* (MDS) (Litvan et al, 2012) per MP-MCI utilizzando il II livello diagnostico che prevede l'utilizzo di un'estesa valutazione cognitiva.

Sono ancora pochi gli studi condotti che utilizzano i nuovi criteri MDS poiché proposti nel 2012 ed è in corso lo studio di validazione di tali criteri (Geurtsen et al,

2013; Goldman et al, 2013, Marras et al, 2013; Broeders et al, 2013; Pedersen et al, 2013). Il MP-MCI è stato valutato in 76 pazienti applicando il II livello di operatività diagnostica dei criteri proposti dalla MDS cercando di definire il migliore cut off per l'identificazione del deficit cognitivo (Goldman et al, 2013). Il cut off che è risultato essere più sensibile (85.4%) e specifico (78.6) è quello che prevede un cut off al di sotto di 2 deviazioni standard (DS). Tale studio ha ritrovato che circa 47/76 (61.8%) dei pazienti rispettava questo criterio e nel 91.5% l'interessamento è multidominio. Inoltre i pazienti con MCI differivano rispetto a quelli noMCI per la severità del disturbo motorio. Lo studio *cross-sectional* condotto ha investigato la frequenza del MP-MCI ed i diversi sottotipi in una coorte di 139 pazienti MP con una durata di malattia di 5.2 anni (Marras et al, 2013). Utilizzando il II livello diagnostico dei criteri MDS il 39% dei pazienti è stato classificato come MP-MCI e nel 93% il deficit cognitivo coinvolgeva più domini cognitivi. Inoltre in tale studio viene ulteriormente confermata la scarsa sensibilità e specificità di misure di screening globali quali il MOCA ed il MMSE rispetto alla valutazione cognitiva estesa (Marras et al, 2013). Un altro recente studio ha focalizzato l'attenzione su 123 pazienti MP di nuova diagnosi e applicato i nuovi criteri diagnostici per MCI rivalutando i pazienti dopo 3 e 5 anni (Broeders et al, 2013). Alla valutazione basale il 35% dei pazienti soddisfaceva i criteri per MP-MCI e dopo circa 5 anni dalla diagnosi circa il 50%. I pazienti con MCI differivano dai pazienti noMCI per una maggiore severità del disturbo motorio valutato con UPDRS-III e lo stadio HY e per un valore più basso del MMSE. Inoltre in tale studio è stato dimostrato che i criteri proposti dalla MDS hanno una buona *interrater reliability* (kappa 0.91).

La frequenza di MCI nel nostro gruppo di pazienti è del 44.6% confermando i dati degli studi più recenti e la necessità di porre attenzione a tale disturbo anche in un gruppo di soggetti in uno stadio di malattia lieve-moderato. Nel 87.8% dei pazienti l'interessamento cognitivo è risultato essere multi dominio. Questo dato è in contrasto con gli studi precedenti che utilizzavano altre definizioni di MCI (Litvan et al, 2011) ma il nostro riscontro di maggior coinvolgimento di più domini cognitivi è sovrapponibile agli studi condotti più recentemente applicando i nuovi criteri MDS (Broeders et al , 2013, Marras et al, 2013) riflettendo l'effetto dei nuovi criteri. Nel nostro studio abbiamo utilizzato il cut off di 2DS per essere molto più restrittivi nell'identificare i pazienti con MCI ed i risultati del nostro studio hanno confermato in parte i risultati dello studio di Goldman per quanto riguarda l'elevata frequenza di MCI e l'interessamento quasi esclusivo multi dominio.

Nel nostro studio i due gruppi di pazienti differiscono in modo significativo per il punteggio corretto per età e scolarità del MMSE che è risultato più basso nel gruppo MP-MCI (27.3 ± 2.6) rispetto al gruppo MP-noMCI (28.3 ± 1.7) ($p=0.04$). Il MMSE è il test di screening più utilizzato per la valutazione dell'efficienza intellettiva e della presenza di un deterioramento cognitivo poiché è un test semplice ed universale che può essere eseguito facilmente e rapidamente, quindi adatto alla somministrazione ambulatoriale nella quale i tempi di intervista per singolo paziente sono necessariamente contratti. Tuttavia il MMSE è un test relativamente poco sensibile al deterioramento cognitivo di lieve entità che potrebbe pertanto essere sottostimato e non è stato ancora standardizzato un cut off del MMSE per la MP. Applicando ai pazienti inclusi nel nostro studio un cut off <26 come indicatore di declino cognitivo

(Dubois et al, 2007), solo nel 19.6% è possibile identificare un declino cognitivo. Se confrontiamo i risultati ottenuti utilizzando solo il MMSE con cut off <26 come misura di declino cognitivo con i criteri diagnostici per MCI utilizzati nel nostro studio otteniamo una sensibilità 0.40 ed una specificità 0.80.

Dal confronto dei pazienti con MCI con quelli noMCI, nel nostro studio non si è osservata alcuna differenza per quanto riguarda l'età di esordio, la durata di malattia e la scolarità. Nonostante i nostri pazienti MP-MCI hanno una più bassa scolarità rispetto ai pazienti MP-noMCI tale dato non raggiunge la significatività statistica. La bassa scolarità è stata spesso identificata come fattore di rischio per sviluppo di declino cognitivo nella MP, tuttavia i risultati degli studi disponibili sono contrastanti (Armstrong et al, 2012; Mamikonyan et al, 2009; Sollinger et al, 2010; McKinlay et al, 2009, Muslimović et al, 2007; Glatt et al, 1996; Koerts et al, 2013). Recentemente la meta-analisi condotta su 901 pazienti non dementi ha identificato l'età ed il livello di scolarità come i principali predittori del declino cognitive suggerendo che un più alto livello di scolarità possa essere associato con una maggiore riserva cognitiva (Muslimović et al, 2007). Il concetto di riserva cognitiva (CR) si riferisce alla capacità del cervello di tollerare i cambiamenti legati all'età ed ai processi patologici relativi alla patologia senza sviluppare i sintomi clinici o i segni della malattia. La CR è dipendente da diversi fattori e dalle esperienze di vita, tra cui il quoziente intellettivo, la scolarità, l'occupazione ed il tempo libero (Fratiglioni et al, 2007). L'ipotesi della CR è stata ampiamente investigata nel contesto dell'AD e del normale invecchiamento, ma sono stati riportati dati anche in altre patologie neurologiche quali la Sclerosi Multipla e la MP (Stern, 2012). Sebbene gli anni di scuola siano uno

dei maggiori indicatori utilizzati negli studi sulla CR, il nostro studio non ha considerato altre variabili descrittive delle esperienze di vita (stato socioeconomico, quoziente intellettivo e tempo libero). Tuttavia nel nostro studio non abbiamo osservato differenze significative nemmeno per l'attività lavorativa. In tale contesto sono necessari ulteriori studi per chiarire il legame fra CR e MP-MCI nella MP.

Per quanto riguarda l'associazione tra declino cognitivo lieve ed i disturbi non motori considerati, il nostro studio trova un'associazione statisticamente significativa con i disturbi disautonomici valutati con la scala SCOPA-AUT. L'associazione fra disturbo cognitivo e disturbi disautonomici in corso di MP è ancora un dato molto discusso. Nella letteratura sono presenti pochi studi che indagano in modo specifico l'associazione fra i due disturbi non motori trovando risultati contrastanti. Alcuni studi hanno infatti riscontrato un deficit dell'attenzione e della memoria episodica in pazienti MP con ipotensione ortostatica rispetto a quelli senza ipotensione ortostatica (Allcock et al, 2006; Peralta et al 2007), inoltre un altro studio ha evidenziato che la severità della denervazione noradrenergica cardiaca misurata con il MIGB predice in modo significativo l'insorgenza di allucinazioni e demenze (Kitayama et al, 2008). Di contro altri studi non hanno trovato alcuna associazione fra declino cognitivo e disturbi della sfera disautonomica (Idiaquez et al, 2007; Oh et al, 2011; Kim JS et al, 2012). Lo spettro dei disturbi non motori della MP è la manifestazione della diffusione della patologia neuronale che si estende oltre il sistema nigrostriatale dopaminergico. Alcune ipotesi sostengono che il declino cognitivo e la demenza in corso di MP sono relative al deposito di corpi di Lewy a livello della corteccia limbica e della neocorteccia frontale, sebbene ancora gli studi di neuropatologia

condotti non abbiamo dimostrato una stretta correlazione fra il grado della patologia corticale e la demenza (Aarsland et al, 2005, Colosimo et al, 2003). In maniera analoga le disfunzioni disautonomiche ed in particolare l'ipotensione ortostatica sono generalmente legate al deposito dei corpi di Lewy a livello dei gangli simpatici e nel sistema autonomico periferico (Hague et al, 1997), ma anche a livello del nucleo dorsale vagale e dell'ipotalamo (Braak et al, 20013). Gli studi che non trovano un'associazione fra declino cognitivo e disturbi disautonomici ipotizzano che proprio la differente localizzazione topografica dei depositi di corpi di Lewy possa essere una spiegazione dell'indipendenza dei due disturbi (Poewe et al, 2007, Oh et al 2011). Tuttavia tali dati non sono ancora convalidati ed ulteriori studi sono necessari in futuro.

Nel nostro studio non sono state osservate differenze significative per gli altri disturbi non motori esaminati (disturbi del comportamento, depressione, disfunzioni del sonno) nel gruppo MP-MCI confrontato con il gruppo MP-noMCI.

Dal confronto fra i due gruppi, sebbene non raggiunga un valore statisticamente significativo, è emerso che la qualità del sonno misurata con la scala PDSS è più compromessa nei soggetti con MCI. Tali risultati sono in linea con le recenti osservazioni presenti in letteratura che hanno dimostrato un'associazione fra disturbo cognitivo e disturbo del sonno (Gunn et al, 2013). Gli studi di *neuroimaging* e neuropatologici rilevano che i pazienti con declino cognitivo e con disturbo del sonno REM condividono le stesse alterazioni neuronali in diversi nuclei del tronco encefalo e disfunzioni neurotrasmettitoriali (dopaminergiche, colinergiche, noradrenergiche e serotoninergiche) (Emre, 2003; Braak et al, 2005). Tutti i nuclei del tronco encefalo

coinvolti hanno delle connessioni diffuse con la corteccia cerebrale e la perturbazione di questi circuiti funzionali, causata soprattutto da un deficit colinergico per la degenerazione delle vie ascendenti, potrebbe essere la causa dello sviluppo di un deficit cognitivo persino prima del coinvolgimento primitivo delle strutture corticali (Emre, 2004). Questa cascata patogenetica potrebbe anche essere responsabile dell'associazione fra il disturbo del sonno REM che condivide parte delle strutture coinvolte (Erro et al, 2012).

L'identificazione del MP-MCI è importante per le ricadute che ha sulla qualità di vita del paziente. Nel nostro studio abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa per i domini della PDQ-39 riguardanti la mobilità, l'autonomia e il disagio fisico che sono risultati più compromessi nei pazienti con MCI rispetto ai pazienti con normale quadro cognitivo. Uno studio recente è stato condotto con l'obiettivo di studiare in modo specifico la qualità di vita in un gruppo di pazienti MP-MCI rispetto ad un gruppo MP-noMCI (Reginold W et al, 2013). Nello studio sono stati inclusi 137 pazienti MP, di questi il 37% sono stati diagnosticati come MP-MCI secondo il II livello diagnostico dei criteri della MDS per MP-MCI. Il gruppo con MCI ha presentato a differenza del nostro studio un maggiore coinvolgimento dei domini comunicazione, stigma e del supporto sociale della PDQ-39. Tuttavia lo studio ha escluso i pazienti con depressione ed i pazienti inclusi erano con alta scolarizzazione. Tali dati contrastanti confermano comunque l'impatto negativo del MCI sulla qualità di vita dei pazienti affetti da MP.

Il nostro studio inoltre conferma un'elevata frequenza dei disturbi non motori in particolare del disturbo cognitivo nel nostro gruppo di pazienti e pertanto suggerisce

che la gestione della malattia di Parkinson richiede un approccio olistico e centrato sul paziente con una gestione multidimensionale e multidisciplinare. La tarda identificazione dei sintomi non motori può portare a disabilità, scarsa qualità di vita ed un aumento anche del costo dell'assistenza della MP nella società.

Il nostro studio ha tuttavia diversi limiti quali l'assenza di un gruppo di controllo di soggetti sani ed i nostri risultati non possono essere generalizzati per la popolazione poiché si tratta di un gruppo di pazienti afferenti ad un ambulatorio specializzato sui disturbi del movimento. Di contro il nostro studio è al momento il primo studio che utilizza i criteri per MP-MCI in un gruppo di soggetti in un *setting* ambulatoriale italiano. Altro vantaggio del nostro studio è l'utilizzo di un approccio multidimensionale alla MP con valutazione ad ampio spettro dei disturbi non motori della MP. Sono in corso ulteriori studi per la valutazione strumentale dei disturbi disautonomici e per la valutazione longitudinale del declino cognitivo.

- *Riabilitazione cognitiva computer-assistita*

Nonostante il deficit cognitivo nella MP sia molto frequente ancora pochi studi sono stati condotti sugli effetti della riabilitazione cognitiva nella MP (Sinfioriani et al, 2004; Paris et al, 2011; Sammer et al 2006; Nombela et al, 2011).

Nel presente studio uno degli obiettivi è stato quello di valutare le modificazioni delle funzioni cognitive di pazienti con MP in seguito all'utilizzo del programma computerizzato RehaCom[®], dedicato all'addestramento dell'attenzione e concentrazione, attenzione ripartita e vigilanza.

I pazienti inclusi in questo studio presentavano un deficit cognitivo lieve verificato tramite una batteria di test neuropsicologici, nell'ambito dei domini cognitivi attenzione e funzioni esecutive.

Il nostro studio mette in evidenza un effetto positivo soprattutto sui test che esplorano le funzioni esecutive (TMT-A, Fluenza verbale) e apprendimento uditivo-verbale (Lista di Rey RI), confermando l'effetto positivo sulle performance cognitive evidenziato già nei pochi studi presenti in letteratura (Sinforiani et al, 2004; Paris et al, 2011; Sammer et al 2006; Nombela et al, 2011). Il TMT-B non raggiunge i livelli statisticamente significativi del TMT-A probabilmente perché è un test più complesso e impegnativo includendo oltre a un compito di ricerca visiva e spaziale, un compito di switch.

I nostri risultati mettono in risalto un potenziamento settoriale di alcune funzioni mentre altre rimangono non modificate in ugual modo allo studio di Sinforiani et al in cui viene documentato che il potenziamento dei domini cognitivi non è generalizzato, ma è specifico per alcune aree cognitive (Sinforiani et al, 2004). Tale effetto potrebbe essere attribuito all'utilizzo di programmi computerizzati indirizzati in modo specifico verso il potenziamento di alcune funzioni. Di contro un altro studio sembra dimostrare che la capacità dei programmi computerizzati di agire settorialmente e specificamente solo su alcuni domini cognitivi è talora controversa perché le funzioni cognitive non funzionano a comparti separati (Solari et al, 2004). Inoltre in tale studio si osserva un comportamento paradossale dei pazienti trattati con la riabilitazione che è stato confermato anche dai risultati ottenuti nel nostro studio. Gli autori osservano che le valutazioni dei test cognitivi eseguiti prima del trattamento riabilitativo

risultano inversamente correlate all'esito del trattamento riabilitativo, vale a dire i pazienti con valutazione più bassa al momento dell'inserimento nello studio hanno ottenuto un migliore effetto riabilitativo evidenziato dalle valutazioni di tutti i test con l'eccezione dei test PASAT e Buschke.

Nel nostro studio non abbiamo rilevato un cambiamento nella qualità della vita probabilmente per la breve durata del trattamento. Inoltre non abbiamo riscontrato modificazioni sull'umore probabilmente perché i pazienti non presentavano un disturbo depressivo-ansioso clinicamente rilevante alla valutazione basale.

La riabilitazione cognitiva, secondo gli studi presenti in letteratura, sembrerebbe agire attivando i meccanismi di plasticità cerebrali e rallentando la progressione dei disturbi (Boller et al, 2004; Klein et al, 2008). Tale idea è anche supportata da un recente studio di fMRI che ha mostrato una riduzione dell'attivazione corticale nel gruppo di soggetti MP (=10) trattati con un training cognitivo alternativo tramite lo svolgimento di Sudoku rispetto ad un gruppo di controllo di soggetti sani appaiati per età (n=10). La riduzione dell'attivazione corticale è legata ad un verosimile riequilibrio causato da un'alterazione dei circuiti inibitori presente nella MP (Nombela et al, 2011).

Una delle principali limitazioni del nostro studio è il piccolo campione e l'assenza di un gruppo di controllo, limiti che dovrebbero essere superati dalle analisi ancora in corso. Tuttavia i precedenti studi condotti sulla riabilitazione cognitiva nella MP hanno ottenuto risultati simili ai nostri utilizzando un campione piccolo (Paris et al, 2011; Sammer et al 2006). Un altro limite è rappresentato dalla mancata valutazione degli effetti a lungo termine della riabilitazione cognitiva (rivalutazione a sei mesi – un anno).

Nonostante i limiti metodologici il nostro studio ha diversi punti di forza: l'utilizzo del sistema di riabilitazione RehaCom[®], l'utilizzo di un'ampia e standardizzata batteria neuropsicologica e l'assenza di drop-out indicando un'alta aderenza alla terapia. Nel futuro sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia della riabilitazione cognitiva su un campione più ampio di pazienti e quale momento è più adatto per iniziare la riabilitazione durante il decorso della malattia. Inoltre sono ancora da individuare i programmi riabilitativi più efficaci nel potenziare le attività di vita quotidiane tramite task ecologici.

CONCLUSIONI

La Malattia di Parkinson è una patologia eterogenea caratterizzata da disturbi motori e non motori. Spesso i disturbi non motori sono difficilmente indagati nella pratica clinica, poiché è più consolidata la valutazione dell'aspetto motorio e perché il paziente non riferisce spontaneamente i sintomi non motori. La conseguenza di ciò è che i disturbi non motori molto spesso rimangono non indagati e pertanto non trattati in maniera adeguata. Il nostro studio dimostra come i disturbi non motori sono frequenti nei nostri pazienti e che la valutazione tramite semplici questionari può renderli evidenti permettendone una migliore gestione e migliorando pertanto la qualità di vita dei pazienti e dei familiari.

I pazienti con MP in confronto ai soggetti sani della popolazione, hanno un aumentato rischio di sviluppare la demenza che ha un impatto negativo sul benessere del paziente e sul carico del caregiver. Il declino cognitivo lieve nella MP si riferisce ad uno stadio intermedio fra un quadro cognitivo normale e la demenza. Identificare l'MCI-MP è importante per identificare e gestire i pazienti a rischio di sviluppare la demenza. Il nostro studio dimostra una alta frequenza del disturbo cognitivo lieve infatti il 50% dei nostri pazienti reclutati in un setting ambulatoriale presenta alterazioni cognitive.

La definizione di MCI nella MP potrebbe non essere il termine più adatto per identificare i pazienti che evolveranno necessariamente in demenza. Nella letteratura scientifica infatti riguardante la Malattia di Alzheimer, l'MCI ha una storia

controversa e con una utilità ancora dubbia. Probabilmente l'utilizzo di definizioni di "paziente MP cognitivamente compromesso non demente" o "sindrome cognitiva della MP" potrebbero essere una scelta migliore. L'MP-MCI è una sindrome complessa e sono necessari ulteriori studi longitudinali per identificare davvero i fattori che possono predire un'evoluzione in demenza e per evitare che la definizione di MP-MCI comprenda solo una descrizione di deficit in una lista di test neuropsicologici (Burn et al, 2013). La maggior parte degli studi sinora condotti hanno valutato i cambiamenti cognitivi a livello di gruppo di soggetti non considerando la variabilità individuale che è principalmente dovuta all'eterogeneità della MP. Inoltre ci sono opposte visioni che considerano l'MP-MCI come la parte di continuum fra normale cognizione demenza rispetto all'ipotesi dell'esistenza di un sottotipo MCI stabile nel tempo. Rimane ancora da stabilire quale differente dominio cognitivo cambia nel tempo, quale paziente manifesterà un deficit cognitivo e quali fattori predicono un'evoluzione del disturbo cognitivo.

TABELLE

Tabella 1 – Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da Malattia di Parkinson (MP)

<i>Variabile</i>	Totale pazienti (n=92)	Donne (n=33)	Uomini (n=59)	<i>P*</i>
	<i>Media±DS o (%)</i>	<i>Media±DS o (%)</i>	<i>Media±DS o (%)</i>	
Età di esordio MP	61.6±8.9	62.1±8.3	61.3±9.3	0.67
Età all'intervista	68.2±9.1	68.5±8.1	68.0±9.3	0.77
Durata malattia	6.6±4.3	6.4±4.7	6.7±4.1	0.78
Scolarità media	8.3±4.9	8.0±5.0	8.5±4.9	0.64
UPDRS-Totale	34.0±17.8	33.0±13.2	34.6±20.0	0.68
UPDRS-I	2.4±1.9	2.2±1.6	2.5±2.1	0.49
UPDRS-II	11.2±6.9	10.7±6.1	11.4±7.3	0.64
UPDRS-III	21.2±10.9	20.1±8.4	21.8±12.1	0.49
H&Y				0.02
- Stadio 1	26 (28.3)	14 (23.7)	12 (36.4)	
- Stadio 2	44 (47.8)	29 (49.2)	15 (45.5)	
- Stadio 3	17 (18.5)	12 (20.3)	5 (15.1)	
- Stadio 4	5 (5.4)	4 (6.8)	1 (3.0)	
MMSE grezzo	26.9±2.7	26.6±3.0	27.1±2.6	0.41
MMSE corretto	27.8±2.6	27.7±2.5	27.9±1.9	0.57

DS: deviazione standard; UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale; H&Y: Stadio di Hoen and Yahr MMSE: Mini Mental State Examination

* Sono stati confrontati il gruppo uomini con il gruppo donne utilizzando per le variabili continue il t-test di Student e per le variabili categoriche il test del chi-quadrato considerando un livello di significatività $p < 0.05$

Tabella 2: Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti MP-MCI e MP-noMCI

	MP-MCI (n=41)	MP-noMCI (n=51)	
	<i>Media±DS o (%)</i>	<i>Media±DS o (%)</i>	<i>P*</i>
Sesso (M/F)	28 (68.3)	31 (60.8)	0.60
Età di esordio	62.9±7.5	60.4±7.5	0.19
Età all'intervista	70.3±8.1	66.5±9.5	0.04
Durata malattia	7.3±4.1	6.0±4.4	0.15
Sintomo di esordio			0.10
Tremore	23 (56.1)	38 (74.5)	
Sintomi assiali	18 (53.9)	13 (25.5)	
Scolarità media (anni)	7.8±4.5	8.7±5.2	0.37
Scolarità (classi)			0.86
0-5	21 (51.2)	22 (43.1)	
6-8	12 (29.3)	13 (25.5)	
9-13	3 (7.3)	7 (13.7)	
>13	5 (12.2)	9 (17.7)	
Occupazione			0.29
Casalinghe	10 (24.3)	9 (17.6)	
Lavori Manuali	18 (44.0)	17 (33.3)	
Lavori Intellettuali	13 (31.7)	24 (47.1)	
Consumo di alcool			0.14
Si	22 (43.1)	25(61.0)	
No	19 (56.9)	26 (39.0)	
Consumo di caffè			0.76
Si	38 (92.7)	37 (90.2)	
No	3 (7.3)	14 (9.8)	
Abitudine al fumo			0.22
Si	25 (49.0)	14 (34.1)	
No	16 (51.0)	37 (65.9)	
Familiarità per demenza			0.52
Si	3 (7.3)	7 (13.7)	
No	38 (92.7)	44 (86.3)	
Familiarità per MP			0.59
Si	14 (34.1)	14 (27.5)	
No	27 (65.9)	37 (72.5)	

DS: deviazione standard; MP: Malattia di Parkinson; MMSE: Mini Mental State Examination
 * Sono stati confrontati il gruppo MP-MCI ed il gruppo MP-noMCI utilizzando per le variabili continue il t-test di Student e per le variabili categoriche il test del chi-quadrato considerando un livello di significatività $p < 0.05$

Tabella 3: Caratteristiche cliniche dei pazienti con MP-MCI e MP-noMCI

	MP-MCI	MP-noMCI	
	<i>Media±DS o (%)</i>	<i>Media±DS o (%)</i>	<i>P*</i>
H&Y	2.3±0.9	1.7±0.7	0.004
Stadio I	6 (14.6)	20 (39.2)	0.009
Stadio II	19 (46.3)	25 (88.2)	
Stadio III	12 (29.3)	5 (9.8)	
Stadio IV	4 (9.8)	1 (1.8)	
UPDRS TOT.	40.1±18.9	29.2±15.4	0.002
UPDRS-I	2.8±2.0	2.0±0.7	0.04
UPDRS-II	13.5±7.3	9.4±6.0	0.004
UPDRS-III	24.3±11.7	18.7±9.5	0.01
BDI	9.6±7.7	8.2±6.2	0.34
ESS	5.3±4.2	6.0±4.9	0.49
PDSS	100.9±27.4	108.5±25.7	0.18
RLS			0.99
Si	8 (19.5)	9 (17.6)	
No	33 (80.5)	42 (82.4)	
SCOPA-AUT	17.8±7.8	12.3±9.2	0.006
PDQ-39			
Mobiltà	51.4±35.0	30.2±31.4	0.003
Attività Quotidiane	40.8±29.3	26.5±26.9	0.02
Benessere Psicologico	29.0±23.9	25.2±19.7	0.41
Stigma	19.0±29.3	15.3±23.8	0.51
Supporto Sociale	4.1±10.2	6.7±17.4	0.39
Danni Cognitivi	26.4±19.0	24.9±21.0	0.73
Comunicazione	9.9±14.7	6.7±11.9	0.24
Disagio Fisico	31.2±21.7	20.9±19.7	0.02
NPI	14.2±11.4	14.2±8.9	0.31

H&Y: Hoen and Yahr; UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale; BDI: Beck's Depression Inventory; ESS: Epworth Sleepiness Scale; PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; RLS: Restless Leg Syndrome; PDQ-39: Parkinson's disease quality of life questionnaire; NPI: Neuropsychiatric Inventory; DS: deviazione standard.

* Sono stati confrontati il gruppo MP-MCI ed il gruppo MP-noMCI utilizzando per le variabili continue il t-test di Student e per le variabili categoriche il test del chi-quadrato considerando un livello di significatività $p < 0.05$

Tabella 4. Terapia farmacologica dei pazienti MP-MCI e MP-noMCI

	MP-MCI	MP-noMCI	
	<i>Media±DS o (%)</i>	<i>Media±DS o (%)</i>	<i>P*</i>
LED-totali	593.9±353.4	404.5±215.0	0.02
LED-ldopa	387.2±310	242.5±136.8	0.01
LED-dopaminoagonisti	238±119.9	198.1±119.3	0.15
L-Dopa	37 (90.2)	38 (74.5)	0.10
Dopaminoagonisti	33 (80.5)	46 (90.2)	0.30
Amantadina	2 (4.9)	3 (5.9)	0.80
Anticolinergici	2 (4.9)	1 (2.0)	0.85
Inibitori COMT	11 (26.8)	9 (17.7)	0.42
Inibitori MAO	22 (53.7)	23 (45.1)	0.05
Antidepressivi	2 (4.9)	3 (5.9)	0.80
Benzodiazepine	4 (9.8)	3 (5.9)	0.76

LED: Levodopa dose equivalent; COMT: catecol-o-metil transferasi; MAO, monoamino ossidasi; DS: deviazione standard.

* Sono stati confrontati il gruppo MP-MCI ed il gruppo MP-noMCI utilizzando per le variabili continue il t-test di Student e per le variabili categoriche il test del chi-quadrato considerando un livello di significatività $p < 0.05$

Tabella 5: Associazione fra variabili demografiche e la presenza di MP-MCI.

	MP-MCI <i>n (%)</i>	MP-noMCI <i>n (%)</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Sesso				
M	28 (68.3)	31 (60.8)	1.4 (0.6-3.3)	0.46
F	13 (31.7)	20 (39.2)		
Età di esordio (anni)				
≤ 61.6	15 (36.6)	23 (45.1)		
>61.6	26 (63.4)	28 (54.9)	1.4 (0.6-3.3)	0.41
Età di intervista (anni)				
≤68.2	13 (31.7)	28 (54.9)		
>68.2	28 (68.3)	23 (45.1)	2.6 (1.1-6.2)	0.03
Durata di malattia (anni)				
≤6.6 anni	19 (46.3)	30 (58.2)		
>6.6 anni	22 (53.7)	21 (41.2)	1.7 (0.7-3.8)	0.23
Scolarità (anni)				
≤8.3	33 (80.5)	35 (68.6)		0.20
>8.3	8 (19.5)	16 (31.4)	1.9 (0.7-5.0)	
Sintomo di esordio				
Tremore	23 (56.1)	38 (74.5)	0.4 (0.2-1.1)	0.06
No tremore	18 (53.9)	13 (25.5)		
Consumo di alcool				
Si	22 (43.1)	25(61.0)	0.4 (0.2-1.1)	0.09
No	19 (56.9)	26 (39.0)		
Consumo di caffè				
Si	38 (92.7)	37 (90.2)	1.7 (0.4-8.2)	0.49
No	3 (7.3)	14 (9.8)		
Abitudine al fumo				
Si	25 (49.0)	14 (34.1)	1.9 (0.8-4.3)	0.15
No	16 (51.0)	37 (65.9)		
Familiarità per demenza				
Si	3 (7.3)	7 (13.7)	2.0 (0.5-8.3)	0.33
No	38 (92.7)	44 (86.3)		
Familiarità per MP				
Si	14 (34.1)	14 (27.5)	0.7 (0.3-1.7)	0.43
No	27 (65.9)	37 (72.5)		

MP: Malattia di Parkinson; **p** <0.05

Tabella 6. Associazione fra variabili cliniche e la presenza di MP-MCI.

	MP-MCI (n=41)	MP-noMCI (n=51)		
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
UPDRS-Totale				
≤34.0	15 (36.6)	33 (64.7)		
>34.0	26 (63.4)	18 (35.3)	3.2 (1.3-7.5)	0.008
UPDRS-I				
≤2.4	19 (46.3)	11 (21.6)		
>2.4	22 (53.7)	40 (78.4)	2.1 (0.9-4.9)	0.08
UPDRS-II				
≤11.2	17 (41.5)	35 (68.2)		
>11.2	24 (58.5)	16 (31.8)	3.1 (1.3-7.3)	0.01
UPDRS-III				
≤21.2	16 (39.0)	35 (68.2)		
>21.2	25 (61.0)	16 (31.8)	3.4 (1.4-8.1)	0.005
LED-totali				
<487.7	19 (47.5)	36 (70.6)		
≥487.7	21 (52.5)	15 (29.4)	2.7 (1.1-6.3)	0.03
LED-dopa				
<311.9	20 (57.1)	29 (76.3)		
≥311.9	15 (42.8)	9 (23.7)	2.4 (0.9-6.6)	0.08
LED-DA				
<214.7	15 (45.5)	26 (56.5)		
≥214.7	18 (54.5)	20 (43.5)	1.6 (0.6-3.8)	0.33

MP: Malattia di Parkinson; UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale; LED: Levodopa dose equivalent; DA: dopaminoagonisti; **p** <0.05

Tabella 7. Associazione fra i disturbi non-motori e la presenza di MP-MCI.

	MP-MCI (n=41)	MP-noMCI (n=51)		
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
SCOPA-AUT				
<14.8	11(30.6)	31 (70.5)		
≥14.8	25 (69.4)	13 (29.5)	5.4 (2.1-14.2)	0.0006
BDI				
< 14	31 (75.6)	42 (82.4)		
≥14	10 (24.4)	9 (17.6)	1.5 (0.5-4.1)	0.43
PDSS				
≤100	18 (43.9)	16 (31.4)		
>100	23 (56.1)	35 (68.6)	1.7 (0.7-4.0)	0.21
ESS				
<5.7	24 (58.5)	29 (56.9)		
≥5.7	17 (41.5)	22 (43.1)	0.9 (0.4-2.1)	0.87
RLS				
Si	8 (19.5)	9 (17.6)		
No	33 (80.5)	42 (82.4)	0.9 (0.3-2.5)	0.78
NPI				
<12.9	19 (52.8)	23 (57.5)		
≥12.9	17 (47.2)	17 (42.5)	1.2 (0.5-3.0)	0.68

BDI: Beck's Depression Inventory; ESS: Epworth Sleepiness Scale; PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; RLS: Restless Leg Syndrome; NPI: Neuropsychiatric Inventory; **p** <0.05

Tabella 8. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti MP sottoposti a riabilitazione cognitiva computer-assistita

Pazienti (n=9)	
<i>Variabile</i>	<i>Media±DS o (%)</i>
Età di esordio MP	64.2±3.3
Età all'intervista	67.8±4.2
Durata malattia	3.7±2.6
Scolarità media	11.8±5.5
UPDRS-Totale	21.7±13.2
UPDRS-III	12.1±7.7
H&Y	
- Stadio 1	5 (55.6)
- Stadio 2	4 (44.4)
MMSE grezzo	28.2±1.1
MMSE corretto	28.1±1.5

UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale; H&Y: Stadio di Hoen and Yahr MMSE: Mini Mental State Examination; DS: deviazione standard

Tabella 9. Risultati dei test cognitivi prima e dopo il trattamento riabilitativo con metodica RehaCom®

	Pre-riabilitazione	Post-riabilitazione	<i>p</i> *
	(n=9)	(n=9)	
	<i>Media±DS</i>	<i>Media±DS</i>	
Trail Making Test Parte A	105.1±63.7	73.0±31.5	0.04
Trail Making Test Parte B	167.7±112.3	152.7±95.9	0.42
Trail Making Test B-A	91.7±61.6	104.9±86.2	0.41
Digit Span Forward	4.8±0.9	5.4±0.5	0.14
Digit Span Backward	3.2±0.7	3.3±1.0	0.59
Lista di Rey RI	36.6±6.9	41.1±6.0	0.04
Lista di Rey RD	8.3±1.6	9.3±2.4	0.09
Copia di Figura di Rey	27.5±7.5	27.5±9.9	1.00
Figura di Rey RD	14.0±5.8	13.6±7.3	0.83
Fluenza verbale (FAS)	25.5±8.8	31.2±11.2	0.04
Fluenza semantica	40.0±5.2	40.4±5.2	0.73
FAB	15.9±2.0	16.5±1.5	0.16
Matrici di Raven	24.6±5.6	25.2±3.7	0.53
MSCT Categorie	2.5±1.8	2.0±1.4	0.31
MSCT Perseverazioni	13.8±5.9	15.5±7.6	0.38
Test dei gettoni	30.3±2.2	30.6±2.5	0.77
JLO	21.9±4.0	22.8±6.1	0.56

FAB, Frontal Assessment Battery; MSCT, Modified sort carding test; JLO, Test di giudizio di orientamento delle linee di Benton.

*I punteggi dei test cognitivi prima e dopo il trattamento sono stati confrontati con il t-test per dati appaiati; $p < 0.05$

BIBLIOGRAFIA

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730-36.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-392.
- Aarsland D, Perry R, Brown A. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005;58:773-776
- Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1255-63.
- Aarsland D, Bronnick K, William-Grey C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, Burn D, Barone P, Pagonabarraga J, Allcock L, Santangelo G, Foltynie T, Janvin C, Larsen JP, Barker RA, Emre M. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 2010;75:1062-69
- Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, Shill HA, Connor DJ, Sue L, Evidente VG, Driver-Dunckley E, Beach TG. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 2010;120:827-8
- Adler CH, Beach TG. Variability of diffuse plaques and amyloid angiopathy in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 2010;120:831
- Allcock LM, Kenny RA, Mosimann UP. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: association with cognitive decline? *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:778-783
- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2008;S5:18-32

- Alves G, Bronnick K, Aarsland D, Blennow K, Zetterberg H, Ballard C, Kurz MW, Andreasson U, Tysnes OB, Larsen JP, Mulugeta E. CSF amyloid-beta and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1080–6
- American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR, 4th Edition Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
- Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies *Am J Epidemiol* 2007;166:367-378
- Armstrong MJ, Naglie G, Duff-Canning S, Meaney C, Gill D, Eslinger PJ, Zadikoff C, Mapstone M, Chou KL, Persad C, Litvan I, Mast BT, Fox S, Tang-Wai DF, Marras C. Roles of Education and IQ in Cognitive Reserve in Parkinson's Disease-Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012 2:343-52
- Beato R, Levy R, Pillon B, du Montcel S, Deweer B, Bonnet A, Houeto JL, Dubois B, Cardoso F. Working memory in Parkinson's disease patients: clinical features and response to levodopa. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:147-151
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561–571
- Bohnen NI, Muller ML, Koeppe RA, Studenski SA, Kilbourn MA, Frey KA, Albin RL. History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology* 2009;73:1670-76
- Boller F. Rational basis of rehabilitation following cerebral lesions: a review of the concept of cerebral plasticity. *Funct Neurol* 2004;19:65-72
- Bor J, Brunelin J, D'Amato T, Costes N, Saud-Chagny MF, Saoud M, Poulet E. How can cognitive remediation therapy modulate brain activations in schizophrenia? *Psychiatry Research Neuroimaging* 2011;192:160-166

- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211
- Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA.. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson's disease. *Neurology* 2005;64:1404-10
- Broeders M, de Bie RM, Velseboer DC, Speelman JD, Muslimovic D, Schmand B. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 2013;81:346-352
- Burn DJ, Barker RA. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: millstone or milestone. *Pract Neurol* 2013;13:68-69
- Calleo J, Burrows C, Levin H, Marsh L, Lai E, York M. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in Parkinson's disease: application and current directions. *Parkinsons dis* 2012:1-6.
- Cerasa A, Gioia MC, Valentino P, Nisticò R, Chiriaco C, Pirritano D, Tomaiuolo F, Mangone G, Trotta M, Talarico T, Bilotti G, Quattrone A. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27:284-95
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMNQuest study. *Mov disord* 2006;21:916-23
- Chaudhury KR, Shapira AHV. The non motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464-74
- Cicerone KD, Dahlberg C, Malec JF, Langenbahn DM, Felicetti T, Kueipp S, Ellmo W, Kalmar K, Giacino JT, Harley JP, Laatsch L, Morse PA, Catanese

J. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1681-92

- Colosimo C, Hughes Aj, Kilford L. Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74;552-556
- Costa A, Peppe A, Brusa L, Caltagirone C, Gatto I, Carlesimo G. Levodopa improve time-based prospective memory in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:601-610
- Costa A, Peppe A, Dell'Agnello A, Caltagirone C, Carlesimo G. Dopamine and cognitive functioning in de novo subjects with Parkinson's disease: effects of pramipexole and pergolide in working memory. *Neuropsychologia* 2009;47:1374-81
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory. Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44: 2308-14
- D'Amato T, Bation R, Cochet A, Jalenques I, Galland F, Giraud-Baro E, Pacaud-Troncin M, Augier-Astolfi F, Llorca PM, Saoud M, Brunelin J. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2011;125:284-290
- Dalaker TO, Zivadinov R, Larsen JP, Beyer MK, Cox JL, Alves G, Bronnick K, Tysnes OB, Antulov R, Dwyer MG, Aarsland D. Gray matter correlations of cognition in incident Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:629-33.
- Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, Ahmed Z, Ahlskog JE. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:437-444
- Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, Hardy J, Leverenz JB, Del Tredici K, Wszolek ZK, Litvan I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009;12:1150-7; erratum *Lancet Neurol* 2010;9:29; *Lancet Neurol* 2010;9:140

- Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, Emre M. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendation from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007;22:2314-24
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-237
- Emre M. Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. *Curr Opin Neurol* 2004;17:399-404
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689–707.
- Erro R, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, Amboni M, Longo K, Costagliola A, Pellecchia MT, Allocca R, De Rosa A, De Michele G, Santoro L, Barone P. Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naive PD patients. *J Neurol* 2012;259:1808-13
- Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Golstein M (eds): Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, Macmillian health care Information 1987,vol2,pp 153-163
- Fera F, Nicoletti G, Cerasa A, Romeo N, Gallo O, Gioia M, Arabia G, Pugliese P, Zappia M, Quattrone A. Dopaminergic modulation on cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2007;74:75-83
- Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127:550–60

- Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimers Dis* 2007;12:11–22.
- Geurtsen GJ, Hoogland J, Goldman JG, Schmand BA, Troster AI, Burn DJ, Litvan I and on behalf of the MDS study group on the validation of PD-MCI criteria. Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *J Parkinson Dis* 2013;Dec 2 (Epub ahead of print)
- Gibb WRG, Lees AK. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *JNNP* 1988; 51:745-52
- Glatt SL, Hubble JP, Lyons K, Paolo A, Tröster AI. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. *Neuroepidemiology* 1996;15:20-5
- Goldman JG, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using MDS task force PD-MCI criteria. *Mov Disord* 2013; Epub ahead of print
- Gotham A, Brown R, Marsden C. Levodopa treatment may benefit or impair frontal function in Parkinson's disease. *Lancet* 1986;2:970-1
- Gunn DG, Naismith SL, Terpening Z, Lewis SJG. The relationship between poor sleep efficiency and mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2013; Epub ahead of print
- Hague K, Lento p, Morgello S. The distribution of Lewy bodies in pure autonomic failure: autopsy findings and review of the literature. *Acta Neuropathol* 1997;94:192-196
- Hanna-Pladdy B, Heilman K. Dopaminergic modulation of the planning phase of skill acquisition in Parkinson's disease. *Neurocase* 2010;16:182-190
- Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders* 2010;16:79-84
- Hely MA, Reid WG, Adena A, Halliday GM, Morris JGL. The Sidney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23:837-844

- Hindle JV, Petrelli A, Clare L, Kalbe E. Nonpharmacological enhancement of cognitive functions in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 2013;28:1034-49
- Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004;19:1043-49
- Hoehn MM, Yahr. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42
- Huang C, Mattis P, Tang C, Perrine K, Carbon M, Eidelberg D. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2007;34:714-23.
- Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spockes EG. 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596-1602
- Jahanshahi M, Wilkinson L, Gahir H, Dharmarinda A, Lagnado D. Medication impairs probabilistic classification learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2010;48:1096-1103
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006;21:1343-49
- Jellinger KA. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: heterogeneous mechanisms. *J Neural Transm* 2013;120:157-67; epub 2012 Feb 18
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14:540-5
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010;9:1200-13
- Kim JW, Cheon SM, Park MJ, Kim SY, Jo HY. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease without Dementia: Subtypes and Influences of Age. *J Clin Neurol* 2009;5:133-8

- Kim JS, Oh YS, Lee KS, Kim YI, Yang DW, Goldstein DS. Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson Disease. *Neurology* 2012;79:1323-31
- Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, Nakashima K. Association of visual hallucinations with reduction of MIBG cardiac uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2008;264:22-26
- Klein JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *J Speech Lang Hear Res* 2008;51:S225-S239
- Koerts J, Tucha L, Lange KW, Tucha O. The influence of cognitive reserve on cognition in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2013;120:593-6
- Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Berthier M, Barbanj M, Pascual-Sedano B, Gironell A, Estévez-González A. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord* 2000;613-26
- Idiaquez J, Benarroch EE, Rosales H, Milla P, Rios L. Autonomic and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2007;17:93-98
- Lee JE, Cho KH, Song SK, Kim HJ, Lee HS, Sohn YH, Lee PH. Exploratory analysis of neuropsychological and neuroanatomical correlates of progressive mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; published online first
- Leroi I, Mc Donald K, Pantula H, Harbshettar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012;25:208-214
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 2011;26:1814-24
- Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, William-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M. Diagnostic criteria for

Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349-356

- Lohle M, Storch A, Reichmann. Beyond tremor and rigidity: non motor features of Parkinson's disease. *J Neurol Transm* 2009;116:1483-1492
- Mamikonian E, Morberg PJ, Siderowf A, Duda JE, Hwang TT, Hurtig HI, Stern MB, Weintraub D. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:226-31
- Marras C, Armstrong MJ, Meaney CA, Fox S, Rothberg B, Reginold W, Tang-Wai DF, Gill D, Eslinger PJ, Zadikoff C, Kennedy N, Marshall FJ, Mapstone M, Chou KL, Persad C, Litvan I, Mast BT, Gerstenecker AT, Weintraub S, Duff-Canning S. Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:526-33
- Mattis P, Tang C, Ma Y, Eidelberg D. Networks correlates of the cognitive response to levodopa in Parkinson disease. *Neurology* 2011;77:858-865
- McColgan P, Evans JR, Breen DP, Mason SL, Barker RA, Williams-Gray CH. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2012;27:1172-6
- McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Roger D. Cognitive characteristics associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:121-129
- Meyer PM, Strecker K, Kendziorra K, Becker G, Hesse S, Woelpl D, Hensel A, Patt M, Sorger D, Wegner F, Lobsien D, Barthel H, Brust P, Gertz HJ, Sabri O, Schwarz J. Reduced alpha 4 beta 2*-nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease. *Arch Gen Psych* 2009;66:866-77
- Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:188-94.

- Mollion H, Bentre-Dominey J, dominey P, Broussolle E. Dissociable effects of dopaminergic therapy on spatial versus non spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003;41:1442-51
- Molloy S, rowan E, O'Brien J, McKeith I, Wesnes K, Burn D. Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1323-28
- Montine TJ, Shi M, Quinn JF, Peskind ER, Craft S, Ginhina C, Chung KA, Kim H, Galasko DR. CSF Abeta(42) and tau in Parkinson's disease with cognitive impairment. *Mov Disord* 2010;25:2682-5
- Mowszowski L, Batchelor J, Naismith SL. Early intervention for cognitive decline: can cognitive training be used as a selective prevention technique? *Int Psychogeriatr* 2010;22:537-548
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005;65: 1239-45
- Muslimovic D, Schmand B, Speelman D, De Haan RJ. Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a metaanalysis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007;13:920-32
- Naismith SL, Mowszowski L, Diamond K, Lewis SJ. Improving memory in Parkinson's disease: a healthy brain ageing cognitive training program. *Mov Disord* 2013;28:1097-103
- Nombela C, Bustillo PJ, Castell PF, Sanchez L, Medina V, Herrero MT. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: evidence from neuroimaging. *Frontiers in Neurology* 2011;2:1-11
- Oh ES, Lee JHL, Seo JG, Sohn EH, Lee AY. Autonomic and cognitive functions in Parkinson's disease. *Archives of gerontology and geriatrics* 2011;52:84-88
- Olazaran J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, Woods B, Beck C, Auer S, Lai C, Spector A, Fazio S, Bond J, Kivipelto M, Brodaty H, Rojo JM, Collins H, Teri L, Mittelman M, Orrell M, Feldman HH, Muñiz

R. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2010;30:161-178.

- Pappata S, Santangelo G, Aarsland D, Vicidomini C, Longo K, Bronnick K, Amboni M, Erro R, Vitale C, Caprio MG, Pellecchia MT, Brunetti A, De Michele G, Salvatore M, Barone P. Mild cognitive impairment in drug-naive patients with PD is associated with cerebral hypometabolism. *Neurology* 2011;77:1357-62
- Park A, Stacy M. Non motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256(S3):S293-298
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817; Sherwood, Neely, and Jones, London
- París AP, Saleta HG, de la Cruz Crespo Maraver M, Silvestre E, Freixa MG, Torrellas CP, Pont SA, Nadal MF, Garcia SA, Bartolomé MV, Fernández VL, Bayés AR. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1251-58
- Pascual-Sedano B, kulisevsky J, Barbanoj M, Garcia-Sanchez C, campolongo A, Gironell A, Pagonabarraga J, Gich I. Levodopa and executive performance in Parkinson's disease: a randomized study. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:832-41
- Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease. The Norwegian ParkWest Study. *JAMA Neurol* 2013;70:580-6
- Peralta C, Stampfer-Kountchev M, Karner E, Kollensperger M, Geser F, Wolf E. Orthostatic hypotension and attention in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neural Trasm* 2007;114:585-588
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine* 2004;256:183-194
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009;66:1447-55

- Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 1995;4:241–248
- Poewe W. Dysautonomia and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(S17):S374-S378
- Poletti M, Frosini D, Pagni C, Baldacci F, Nicoletti V, Tognoni G, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Bonuccelli U. Mild cognitive impairment and cognitive-motor relationships in newly diagnosed drug-naive patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:601-6
- Poletti M, Bonuccelli U. Orbital and ventromedial prefrontal cortex functioning in Parkinson's disease: neuropsychological evidence. *Brain Cogn* 2012;79:23-33
- Poletti M, Bonuccelli U. Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: a review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3:101-113
- Ray Chaudhuri K, Pal S, Di Marco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:629-35
- Ray Chaudury K, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45
- Ray Chaudury K, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464-74
- Ray Chaudury K, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin. Parkinson's disease: the non motor issues. *Parkinsonism and related disorders* 2011; 717-723
- Reginold W, Duff-Cunning S, Meaney C, Armstrong MJ, Fox S, Rothrg B, Zadikoff C, Kennedy N, Gill D, Eslinger P, Marshall F, Mptstone M, Chou KL, Persad C, Litvan I, Mast B, Tang-Wai D, Long AE, Marras C. Impact of mild

cognitive impairment n health related quality of life in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013;36:67-75

- Rektorova I, Rektor I, Bares M, Dostal V, Ehler E, Fanrdlova Z, Fiedler J, Klajblová H, Kulist'ák P, Ressler P, Svátová J, Urbánek K, Velísková J. Cognitive performance in people with Parkinson's disease and mild and moderate depression: effects of dopamine agonists in add-on to L-dopa therapy. *Eur J Neurol* 2005;12:9-15
- Relja M, Keplac N. A dopamine agonist, pramipexole, and cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;248:251-54
- Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy Bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3: CD006504
- Rowe J, Hughes L, Gosh B, Eckstein D, William-Gray C, Fallon S, Barker RA, Owen AM. Parkinson's disease and dopaminergic therapy: differential effects on movement, reward and cognition. *Brain* 2008;131:2094-2015
- Sammer G, Reuter I, Hullmann K, Kaps M, Vaitl D. Training of executive functions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;248:115-119
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(S3):S42-80
- Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:507-10
- Sinforiani I, Banchieri L, Zucchella C, Pacchetti C, Sandrini G. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2004;9:387-391.

- Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2006;114:75-90.
- Solari A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G, Pozzilli C; CRIMS Trial. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Neurol Sci.* 2004;222:99-104
- Sollinger AB, Goldstein FC, Lah JJ, Levey AI, Factor SA. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:177-180
- Song SK, Lee JE, Park HJ, Sohn YH, Lee JD, Lee PH. The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Mov Disord* 2011;26:289-96
- Stern Y, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:1690-92
- Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11:1006-12.
- Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol* 2012;11:697-707
- Talassi E. Tecnologia per la riabilitazione cognitiva: il computer. *G Geront* 2006;54: 405-426
- Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:407-11
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-2685

- Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004;19:1306-12
- Weintraub D, Doshi J, Koka D, Davatzikos C, Siderowf AD, Duda JE, Wolk DA, Moberg PJ, Xie SX, Clark CM. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2011;68:1562–8.
- William-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007;130:1787-98
- William-Gray CH, Evans JR, Goris A, The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 years follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009;132:2958-69
- William-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, Barker RA. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10 year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1258-1264
- Wilson BA. Towards a comprehensive model of cognitive rehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation* 2002;12:97–110
- Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:2496-2503
- Yarnall AJ, Rochester L, Burn DJ. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Age Ageing* 2013;42:567-576