

Università degli studi di Napoli, Federico II

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato in Medicina Molecolare, XIX Ciclo

Indirizzo Neuroscienze

Coordinatore Prof. Lucio Annunziato

Tesi di Dottorato

**I correlati cognitivi dei sintomi neuropsichiatrici
della malattia di Parkinson**

Relatori

Prof. Paolo Barone

Prof. Dario Grossi

Candidata

Dott.ssa Gabriella Santangelo

Anno Accademico 2007-2008

Indice

Prima parte: I sintomi motori e non motori della malattia di Parkinson p. 4

Capitolo I: La malattia di Parkinson: i sintomi motori

<i>I.1. Introduzione</i>	p. 5
<i>I.2. I sintomi motori</i>	p. 6
<i>I.2.1. I sintomi motori cardinali della malattia di Parkinson</i>	p. 6
<i>I.3. L'evoluzione della malattia di Parkinson</i>	p. 8
<i>I.4. Neuroimmagini</i>	p. 8
<i>I.4.1. RM</i>	p. 8
<i>I.4.2. PET e SPECT</i>	p. 9

Capitolo II: Il complesso dei sintomi non motori della Malattia di Parkinson

<i>II.1. Introduzione</i>	p. 12
<i>II.2. I disturbi del sonno</i>	p. 15
<i>II.3. I disturbi neuropsichiatrici</i>	p. 16
<i>II.3.1. La depressione</i>	p. 16
<i>II.3.2. L'apatia</i>	p. 19
<i>II.3.3. L'anedonia</i>	p. 22
<i>II.3.4. L'ansia</i>	p. 24
<i>II.4. La psicosi e le allucinazioni visive</i>	p. 24
<i>II.5. I disturbi cognitivi e la demenza</i>	p. 28

Seconda parte: Studio sperimentale p. 31

Capitolo III: Studi Sperimentali

<i>III.1. Introduzione</i>	p. 32
<i>Studio I: Anedonia nella Malattia di Parkinson: Validazione italiana della Snaith Hamilton Pleasure Scale</i>	p. 33
<i>Studio II: Relazione tra la depressione e le disfunzioni cognitive</i>	

nella malattia di Parkinson senza demenza	p. 50
Studio III: Studio longitudinale neuropsicologico nei pazienti parkinsoniani con e senza allucinazioni	p. 63
III.2. Conclusioni	p. 77
Bibliografia	p. 78
Ringraziamenti	p. 95

Prima parte

I sintomi motori e non motori della malattia di Parkinson



La figura è una documentazione sulla malattia di Parkinson, è stata realizzata dal neurologo, ricercatore e artista William Richard Gowers nel 1886 ed è inclusa nel suo libro *“A Manual of Diseases of the Nervous System”*.

Capitolo I

La malattia di Parkinson: i sintomi motori

1.1. Introduzione

La malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurologica che fu descritta nel 1817 da James Parkinson nel libro “An Essay on the Shaking Palsy”. Essa è una patologia neurodegenerativa causata dalla degenerazione dei neuroni del cervello che producono il neurotrasmettitore “dopamina”. La MP è caratterizzata da quattro sintomi motori cardinali e da un ampio spettro di sintomi non motori. Quando i sintomi diventano più pronunciati, i pazienti mostrano difficoltà nel camminare, nel parlare o nel portare a termine anche semplici attività. La MP colpisce solitamente le persone con un’età superiore ai 50 anni e ha un andamento lentamente progressivo o una rapida evoluzione. Quando la MP progredisce, la gravità dei sintomi aumenta tanto da influire negativamente sulla qualità di vita e sulla autonomia funzionale del paziente. Il tasso di prevalenza¹ della MP in Europa è risultato pari a 1.6 per 100 abitanti nel 1997 e di 1.8 per 100 abitanti nel 2000. Inoltre in una recente review (von Campenhausen et al., 2005) è stato riportato che in Europa le crude stime di prevalenza variano da 65.6 per 100,000 a 12,500 per 100,000. Relativamente all’Italia, le stime di prevalenza sono risultate pari a 257.2 per 100,000 abitanti in Sicilia, pari a 173.5 per 100,000 abitanti in una provincia di Roma (Menniti-Ippolito et al., 1995), pari a 229.3 per 100,000 all’Aquila (Totaro et al., 2005) e pari a 168 per 100,000 abitanti nel Nord ovest dell’Italia (Chiò et al., 1998). Relativamente all’incidenza² della MP, il tasso crudo di incidenza annuale oscilla tra il 5 per 100,000 e il 346 per 100,000. In Italia l’incidenza riportata è piuttosto bassa (8.4/100000) rispetto a quella riportata negli altri paesi europei (Twelves et al., 2003).

¹ La prevalenza esprime il numero di casi affetti dalla patologia in esame nell’ambito di una popolazione oggetto di indagine in un determinato giorno dell’anno.

² L’incidenza indica il numero di nuovi casi che si verificano nell’arco di una determinata unità di tempo e in una determinata popolazione: di solito si utilizza come unità di tempo la durata di un intero anno per cui l’incidenza viene espressa come il numero di pazienti che vengono diagnosticati in quel determinato anno)

1.2. I sintomi motori

Per diagnosticare la MP nella maggior parte degli studi sono utilizzati i criteri diagnostici previsti da Schoenberg e coll. (1985) che per la diagnosi di parkinsonismo considerano essenziali i quattro sintomi motori cardinali della MP: il tremore, la rigidità degli arti e del tronco, la bradicinesia e l'instabilità posturale. La diagnosi di MP resta tuttora una diagnosi clinica poiché non esistono dei marcatori biochimici e neuroradiologici specifici. Comunque nell'ultimo decennio uno degli obiettivi della ricerca è stato migliorare la specificità dei criteri diagnostici classici: infatti la United Kingdom Parkinson's disease Society Brain Bank ha proposto criteri clinici che tuttora sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica e nei protocolli di ricerca (Gibb e Lees, 1989). Tali criteri diagnostici stabiliscono che il segno necessario per porre diagnosi di MP sia la bradicinesia o acinesia, associata ad almeno uno degli altri segni cosiddetti maggiori: rigidità muscolare, tremore a riposo e instabilità posturale. Tali criteri diagnostici (descritti in maniera dettagliata in tabella 1) sono stati recentemente rivisti da Gelb et al. (1999) che sottolinearono come la diagnosi clinica di MP sia basata sulla combinazione di alcuni segni motori "cardinali" e sull'esclusione di sintomi ritenuti "atipici".

1.2.1. I sintomi motori cardinali della Malattia di Parkinson

L'acinesia

Con il termine acinesia si indica la difficoltà ad iniziare il movimento; esso rappresenta il sintomo clinico più rilevante della MP, peggiora progressivamente nel corso della malattia e può interessare diversi segmenti corporei. L'acinesia può manifestarsi sottoforma di ipomimia facciale, scialorrea (che è causata dalla difficoltà a deglutire da parte dei muscoli faringei e non dall'aumento della secrezione di saliva da parte delle ghiandole salivari), la micrografia (scrittura con caratteri rimpiccioliti e difficoltosa), la poligrafia (scrittura ripetuta di piccole frasi o sillabi) e la perdita dei comportamenti spontanei. In presenza di acinesia diventano difficili sia i movimenti semplici che quelli complessi come allacciarsi le scarpe ed anche la deambulazione diventa alterata. Inoltre si può riscontrare una riduzione di ampiezza dei movimenti pendolari delle braccia durante la marcia; l'inizio del cammino diventa lento e il ritmo dei passi ridotto. Con il progredire della malattia è possibile riscontrare il fenomeno del "freezing" (la difficoltà a iniziare la marcia e a cambiarne repentinamente la direzione); questo fenomeno è transitorio

ed improvviso ma può manifestarsi come blocco completo della deambulazione (Giladi et al., 1992).

Tremore

Questo sintomo è di solito il primo a manifestarsi: infatti è presente all'esordio della malattia nel 70% dei casi di MP (Hughes et al., 1993). Il tremore tendenzialmente colpisce i segmenti distali dell'arto superiore: esso compare prima al pollice poi all'indice per estendersi alle altre dita della mano. Successivamente il tremore tende a comparire nell'arto inferiore dello stesso lato, mentre, solo occasionalmente, inizia da uno dei due arti inferiori per poi estendersi all'arto superiore dello stesso lato. Il tremore è un tremore a riposo che è ben evidente quando il paziente sta fermo in posizione eretta con le braccia abbandonate lungo il tronco, mentre si riduce o scompare del tutto durante il movimento dell'arto interessato. Con il progredire della MP, il tremore tende a diventare bilaterale ma permane una certa asimmetria, inoltre può estendersi ad altre parti del corpo come la mandibola, le labbra, la lingua. Il tremore aumenta quando il paziente si trova in una situazione emotivo-affettivo particolarmente intensa (Macchi, 1981).

Rigidità

La rigidità o ipertonìa parkinsoniana è plastica e si distribuisce in modo ubiquitario nei muscoli gravitari e antigravitari. Durante la mobilizzazione passiva del capo e degli arti il clinico può rilevare oltre alla rigidità anche il cosiddetto fenomeno *troclea o ruota dentata* che consiste nella percezione di piccoli, regolari e ritmici cedimenti dell'ipertonìa muscolare durante la flessione e l'estensione passiva di un segmento corporeo. La rigidità è frequentemente unilaterale all'esordio e può variare durante la giornata sotto l'influenza dei farmaci, del tono dell'umore e delle perturbazioni emotive.

Instabilità posturale

L'instabilità posturale è un'alterazione dei riflessi posturali e generalmente è l'ultimo sintomo motorio a comparire nei pazienti con MP. Con la conseguente tendenza alla perdita di equilibrio, l'instabilità posturale è causata da una combinazione di diversi fattori quali l'acinesia e la rigidità. La perdita dei riflessi postu-

rali è responsabile dell'elevata incidenza di fratture di femore nei pazienti parkinsoniani.

1.3. L'evoluzione della malattia di Parkinson

La MP ha un decorso cronico per la progressività delle lesioni anatomo-patologiche. I sintomi che caratterizzano la MP soprattutto all'inizio sono unilaterali (emiparkinsonismo): l'andamento della malattia è dunque progressivo ma può essere lento o veloce tanto che, anche dopo pochi anni dall'esordio, il paziente può raggiungere lo stadio più avanzato della malattia secondo la stadiazione di Hoehn e Yahr. Tra i fattori che influenzano la prognosi a lungo termine della MP vi è la prevalenza di una sintomatologia tremorigena caratterizzata cioè da tremore, rigidità, scarsa bradicinesia e deambulazione in genere ben conservata. Un altro fattore prognostico negativo nella MP sono i disturbi cognitivi, il freezing, le alterazioni dell'equilibrio, la depressione, i sintomi vegetativi, la comparsa di effetti collaterali di tipo psichiatrico da farmaci (allucinazioni visive, stati confusionali, alterazioni del ritmo sonno-veglia) e l'abuso di farmaci dopaminergici. Nella prognosi funzionale a lungo termine della MP vi è una grande variabilità e non è possibile prevedere con precisione l'evoluzione della malattia quando si vede un paziente per la prima volta.

1.4. Neuroimmagini

1.4.1. RM

Oggi con la introduzione della risonanza magnetica e della risonanza magnetica funzionale, della PET e della SPECT è possibile eseguire una diagnosi più accurata dei disturbi del movimento. Tali tecniche vengono ampiamente utilizzate per ottenere una conferma diagnostica soprattutto nei casi in cui la diagnosi di MP è dubbia per la presenza di segni clinici atipici. Nella MP il processo degenerativo a carico della sostanza nera compatta non è direttamente riscontrabile alla RM anche se negli ultimi 15 anni è stata dimostrata (con misurazioni su immagini pesate in T2 ad 1,5 tesla) una riduzione significativa della dimensione della sostanza nera compatta rispetto ai controlli sani (Duguid et al., 1986; Braffman et al., 1989; Huber et al., 1990). La riduzione dimensionale della sostanza nera compatta è risultata asimmetrica nelle fasi iniziali della malattia, in accordo con l'esordio asimmetrico dei sintomi motori (Huber et al., 1990). Recentemente, utilizzando la RM

funzionale è stata descritta una alterazione dell'attivazione di regioni corticali motorie in pazienti parkinsoniani durante l'esecuzione di movimenti semplici (Sabatini et al., 2000) anche in presenza di uno stimolo farmacologico (Hardmeier et al., 2000).

1.4.2. PET e SPECT

Lo studio del sistema nigrostriatale dopaminergico con PET e SPECT ha consentito per la prima volta di identificare marcatori biochimici del processo degenerativo della MP.

Sistema nigrostriatale

I più comuni marcatori proposti per lo studio dei terminali dopaminergici dello striato sono la (18F) fluorodopa/PET e il (123I)-beta-CIT/SPECT. Il primo marcatore è una sostanza che viene captata dalle terminazioni dopaminergiche striatali come la LD e successivamente metabolizzata a (18F) fluorodopamina. Il suo accumulo riflette l'attività striatale dell'enzima dopa-decarbossilasi e consente di identificare la presenza di alterazioni del sistema dopaminergico anche in una fase precoce di malattia (Lenders et al., 1984; Antonini et al., 1994). E' stato osservato che le manifestazioni della malattia compaiono quando la riduzione delle cellule dopaminergiche supera il 50% dei valori normali.

Numerosi studi hanno dimostrato come l'impiego del (123I) loflupano (DATSCAN[®]) permette di evidenziare un danno dopaminergico associato a parkinsonismo degenerativo. Il DATSCAN[®] è stato approvato dal Ministero della Salute come unico test per la diagnosi di MP: questo tracciante si lega selettivamente al DAT nello striato e può essere considerato come un marcatore biologico di degenerazione del sistema dopaminergico. Il DATSCAN[®] consente di discriminare con una specificità superiore al 95% tra pazienti con parkinsonismo e soggetti sani o pazienti con tremore essenziale; in particolar modo, sin dalle prime fasi della malattia, questo tracciante dimostra una riduzione bilaterale di captazione di almeno il 40% rispetto a soggetti di controllo (Benamer et al., 2000 a e b).

Alterazioni corticali

La presenza di alterazioni metaboliche o di perfusione nelle regioni corticali è legata, in modo particolare, alle condizioni cognitive dei pazienti esaminati. Anche i pazienti non dementi mostrano deficit soprattutto a carico della porzione dorso-laterale del lobo frontale, dell'area motoria supplementare e del cingolo (Jagust et

al., 1992; Hu et al., 2000). Alterazioni in queste aree corticali indicano la presenza di difficoltà nell'esecuzione di sequenze motorie e nella programmazione di schemi motori (Brooks, 1997). Alterazioni corticali più diffuse sono evidenti in quei pazienti che sviluppano una franca demenza sia precocemente sia tardivamente nel corso della malattia (Sawada et al., 1992; Higuchi et al., 2000). Tali alterazioni sono da attribuire ad una malattia da corpi di Lewy diffusi o ad una possibile associazione con malattia di Alzheimer.

Tabella 1 Criteri diagnostici per la malattia di Parkinson (MP): United Kingdom
Parkinson's Disease Society Brain Bank

Fase 1 – Diagnosi di Sindrome Parkinsoniana

Presenza di bradicinesia più almeno uno dei seguenti criteri:

- ✓ Tremore a riposo
- ✓ Rigidità Muscolare
- ✓ Instabilità Posturale

Fase 2 – Criteri di esclusione

Anamnesi positiva per ictus ripetuti

Trauma cranico

Encefalite

Assunzione di sostanze neurotossiche o farmaci neurolettici,

Presenza di segni clinici considerati atipici per la MP

Mancanza di risposta ai farmaci dopaminergici

Mancata risposta a dosi adeguate di Levodopa

Progressione rapida della sintomatologia con precoci cadute a terra

Segni cerebellari

Segni piramidali

Insufficienza vegetativa grave e precoce

Crisi oculogire

Demenza precoce con disturbi della memoria, linguaggio e prassia

Paralisi sopranucleare dello sguardo verso il basso

Stridore respiratorio

Segni neuroradiologici di atrofia del tronco o del cervelletto

Fase 3 – Criteri di supporto (almeno tre richiesti)

Esordio unilaterale della sintomatologia

Presenza di tremore a riposo all'esordio

Risposta ottima e duratura alla terapia dopaminergica

Capitolo II

Il complesso dei sintomi non motori della Malattia di Parkinson

II.1. Introduzione

Sebbene siano trascorsi 150 anni da quando James Parkinson descrisse i sintomi motori caratteristici della Malattia di Parkinson (MP), i sintomi non motori restano tuttora poco riconosciuti e pertanto trattati con farmaci inadeguati. Il complesso di tali sintomi include i sintomi psichiatrici, i disturbi del sonno, i sintomi autonomici e gastrointestinali ed i sintomi sensoriali (vedi figura 1).

I sintomi non motori risultano correlare con l'avanzare dell'età, con la gravità della malattia sebbene alcuni di essi (come i disturbi dell'olfatto, la costipazione, la depressione e i disturbi del sonno REM) possano manifestarsi anche nelle fasi precoci della malattia (Chaudhuri et al., 2006; 2005). Il ruolo e l'effetto del complesso dei sintomi non motori della MP sono stati esplorati in uno studio prospettico condotto su pazienti parkinsoniani seguiti per 15-18 anni. Tale studio ha mostrato che i sintomi non motori sono gli aspetti più disabilitanti della malattia (Hely et al., 2005). Tra questi sintomi quelli che i pazienti percepiscono come maggiormente disabilitanti sono i disturbi dell'equilibrio, del sonno, le difficoltà mnestiche o gli episodi confusionali, e l'eccessiva salivazione (Gulati et al., 2004). Dal punto di vista patofisiologico, si ipotizza che i sintomi non motori siano soprattutto connessi ai cambiamenti patologici che coinvolgono i neuroni dei sistemi non dopaminergici (Ahlskog, 2005; Benarroch, 1999). I substrati neuroanatomici e neurochimici di molti sintomi non motori restano tuttora sconosciuti. Braak et al. (2003) e Del Tredici e Braak (2004) hanno teorizzato che il processo patologico sottostante la MP procede per sei stadi. Il primo stadio sarebbe caratterizzato dalla degenerazione del bulbo olfattivo e del nucleo olfattivo anteriore che potrebbe manifestarsi clinicamente sottoforma di disfunzioni dell'olfatto. Il secondo stadio denota la progressione del processo degenerativo verso le zone più basse del tronco encefalo che, con molta probabilità, sono implicate negli stadi preclinici 1 e 2 della MP e sono le aree che mediano i disturbi dell'olfatto, del mantenimento del sonno e di altri sintomi autonomici. E' stato ipotizzato che i disturbi del sonno possano dipendere da alterazioni delle strutture cerebrali connesse al ciclo sonno-

veglia (nuclei troncoencefalici come i nuclei del rafe, il locus coeruleus ed il nucleo peduncolopontino). Pertanto i sintomi clinici tipici di questa fase possono essere le alterazioni del ciclo sonno-veglia, i sogni vividi, l'assenza di atonia muscolare durante le fasi REM del sonno. Nel terzo e quarto stadio il processo patologico tenderebbe a progredire verso la sostanza nera e verso i nuclei profondi del mesencefalo e del proencefalo. In queste due fasi compaiono i primi sintomi motori tipici della MP (tremore, rigidità e bradicinesia) e pertanto è in questa fase che può essere effettuata una diagnosi clinica di MP. Il quinto e il sesto stadio sono caratterizzati dalla presenza dei corpi di Lewy sia a livello delle strutture limbiche che della neocorteccia. In queste due ultime fasi un paziente può mostrare non solo i classici sintomi motori ma anche i sintomi neuropsichiatrici quali depressione, deficit cognitivi e allucinazioni visive. La validità della stadiazione del processo patologico formulato da Braak e collaboratori deve essere ancora studiata in modo approfondito e pertanto è necessario considerare tale modello teorico con molta cautela perché si basa sulla distribuzione dei corpi di Lewy e non su un processo degenerativo neuronale che invece è ritenuto la vera causa dell'insorgere della MP.

Figura 1. Complesso dei sintomi non motori della malattia di Parkinson.

Sintomi neuropsichiatrici

- ✓ Depressione, apatia, ansia
- ✓ Anedonia
- ✓ Deficit cognitivi
- ✓ Demenza
- ✓ Allucinazioni, illusioni, deliri
- ✓ Comportamenti ossessivi (di solito indotti dai farmaci), comportamenti ripetitivi
- ✓ Confusione
- ✓ Delirio (che potrebbe essere indotto dai farmaci)
- ✓ Attacchi di panico

Disturbi del sonno

- ✓ Sindrome della gambe senza riposo e movimenti periodici delle braccia
- ✓ Disturbi del sonno REM e perdita di atonia muscolare legata al sonno REM
- ✓ Disturbi del movimento connessi al sonno Non-REM
- ✓ Eccessiva sonnolenza diurna
- ✓ Sogni vividi
- ✓ Insonnia
- ✓ Alterazioni del respiro durante il sonno

Sintomi autonomici

- ✓ Disturbi della vescica
 - Urgenza
 - Nicturia
 - Frequenza
- ✓ Sudorazione
- ✓ Ipotensione ortostatica
 - Cadute connesse all'ipotensione ortostatica
 - Dolore
- ✓ Disfunzioni sessuali
 - Ipersessualità (che può essere indotta dall'assunzione di farmaci)
 - Impotenza erettile
- ✓ Secchezza degli occhi

Sintomi gastrointestinali (si sovrappongono ai sintomi autonomici)

- ✓ Aumento eccessivo della salivazione
- ✓ Ageusia
- ✓ Disfagia e soffocamento
- ✓ Reflusso, vomito
- ✓ Nausea
- ✓ Costipazione
- ✓ Evacuazione incompleta dell'intestino
- ✓ Incontinenza fecale

Sintomi sensoriali

- ✓ Dolore
- ✓ Parestesia
- ✓ Disturbi dell'olfatto

Altri sintomi

- ✓ Stanchezza
- ✓ Diplopia
- ✓ Visione offuscata
- ✓ Seborrea
- ✓ Perdita del peso

Adattato da Chauduri et al. 2005

II.2. I disturbi del sonno

Tali disturbi sono frequenti nella MP e possono essere o un vero e proprio sintomo della malattia o l'effetto dei farmaci antiparkinsoniani o la conseguenza di altri sintomi non motori come la nicturia o la sindrome delle gambe senza riposo. Lo spettro dei disturbi del sonno include i problemi nella fase dell'addormentamento, le difficoltà nel mantenere il sonno, la frammentazione del sonno ed un'eccessiva sonnolenza diurna. Alcuni studi hanno dimostrato che i disturbi del sonno sono presenti già nella fase precoce della MP (Chaudhuri et al., 2003; Garcia-Borreguero et al., 2003).

La difficoltà nella fase dell'addormentamento o nel mantenere il sonno può essere dovuta ai sintomi motori del paziente parkinsoniano (bradicinesia, tremore a riposo, rigidità, distonie e le discinesie che sono effetti dei farmaci) o anche la conseguenza di disfunzioni cognitive come la demenza e la depressione. Altri disturbi che rendono difficile mantenere il sonno nei parkinsoniani sono i disturbi della respirazione che possono dipendere dall'apnea del sonno che non è necessariamente associata all'obesità. Le cause dei disturbi del sonno sono multifattoriali ma la degenerazione patologica delle strutture troncoencefaliche e delle vie talamocorticali sembra essere la causa più avvalorata nel determinare alterazioni del sonno. Per migliorare il sonno occorre aumentare la dose serale o notturna di farmaci dopaminergici per migliorare la capacità del paziente di muoversi oppure occorre ridurre l'occorrenza delle discinesie. Un altro disturbo del sonno, spesso riscontrato nelle prime fasi della MP, è il disturbo comportamentale del sonno REM (REM sleep behaviour disorder, RBD). È stato ipotizzato che strutture cerebrali quali il nucleo peduncolopontino, il locus coeruleus e il nucleo retrorubrale sono coinvolte nella atonia muscolare che contraddistingue il sonno REM e pertanto una loro alterazione determinerebbe l'occorrenza del disturbo comportamentale del sonno REM (Lai e Siegel, 1990; Shouse e Siegel 1992; Saper et al., 2001). Il disturbo comportamentale del sonno REM avviene in circa un terzo dei pazienti con MP (Schenck et al., 1996; Olson et al., 2000) ed è caratterizzato da perdita dell'atonia muscolare assiale durante il sonno REM: i pazienti, infatti, tendono a mettere in atto e ad eseguire ciò che essi sognano. I disturbi comportamentali del sonno REM sono stati correlati alla riduzione asimmetrica del uptake di dopamina al livello dello striato (Eisensehr et al., 2000). Dal punto di vista patofisiologico, è stato ipotizzato che tale disturbo deriverebbe dalla degenerazione dei nuclei tronco-

encefalici (quali il nucleo peduncolopontino, il nucleo subcoeruleus). È stato descritto che le alterazioni patologiche in queste strutture cerebrali sono caratteristiche del primo e secondo stadio di Braak e che pertanto tali disturbi sono tipici della fase preclinica della MP.

L'eccessiva sonnolenza diurna e sonnellini involontari occorrono nel 50% dei pazienti con MP; anche questo tipo di disturbo potrebbe essere un segno preclinico della malattia e dovrebbe essere identificato adeguatamente e precocemente soprattutto perché peggiora la qualità della vita dei pazienti (Schapira, 2004; MacMahon, 2005). L'eccessiva sonnolenza potrebbe essere la conseguenza dei dopaminoagonisti e la levodopa.

II.3. I disturbi neuropsichiatrici

I sintomi non motori neuropsichiatrici riscontrati nei parkinsoniani sono la depressione, l'ansia, l'apatia, gli stati psicotici, i deficit cognitivi e una franca demenza (Aarsland et al., 1999; Thanvi et al., 2003).

II.3.1. La depressione

Le stime di prevalenza della depressione nella MP variano dal 10% al 45%. Questa variazione dipende dalla metodologia utilizzata nei vari studi per valutare la presenza della depressione (Burn, 2002). Negli studi che hanno utilizzato un approccio diagnostico *inclusivo*, basato sui criteri diagnostici del Manuale Diagnostico e Statistico (DSM), le stime di prevalenza risultano inferiori rispetto alle stime trovate mediante semplici scale di valutazione come la Beck Depression Inventory (BDI) o la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D).

Da un punto di vista fenomenologico, i sintomi depressivi maggiormente riscontrati nei pazienti parkinsoniani depressi sono l'ansia, l'irritabilità, i deficit cognitivi, il pessimismo e le idee suicidarie. Atteggiamenti autosvalutativi e idee di colpa sono i sintomi depressivi meno frequenti. (vedere Ehrt, 2006). Inoltre gli aspetti vegetativi e autonomici della depressione sono molto frequenti nei parkinsoniani depressi sebbene alcuni di essi siano riscontrabili anche nei parkinsoniani non depressi: quelli più frequenti sono la perdita dell'energia, il rallentamento psicomotorio, il risveglio precoce al mattino. Un recente studio ha dimostrato che i pazienti depressi con e senza MP tendevano a presentare una gravità della depressione e un livello di funzionamento cognitivo simile sebbene sintomi depressivi quali tristezza, anedonia, sentimenti di colpa e perdita di energia venissero riferiti meno

frequentemente dai pazienti depressi con MP che dai pazienti depressi senza MP. Inoltre i pazienti parkinsoniani lamentavano soprattutto problemi di concentrazione rispetto ai pazienti depressi senza MP (Ehrt et al., 2006).

Nonostante le stime di prevalenza della depressione siano piuttosto elevate nella MP, tale disturbo neuropsichiatrico resta tuttora poco valutato, identificato e dunque poco diagnosticato. La depressione e la MP hanno sintomi e segni comuni e questa sovrapposizione sintomatologia rende piuttosto difficile attribuire un sintomo a una o all'altra patologia soprattutto nelle fasi precoci della malattia. Per esempio la bradicinesia, la difficoltà ad iniziare le azioni e la amimia facciale ricordano il rallentamento psicomotorio, la riduzione o perdita dell'iniziativa e l'ottundimento affettivo che caratterizzano la depressione maggiore o l'apatia. Sintomi somatici e vegetativi come la stanchezza, le alterazioni del sonno e dell'appetito sono i principali sintomi della depressione ma anche della MP. Da un punto di vista clinico, vi sono numerosi studi che indagano la sensibilità (*sensitivity*) ma non la specificità (*specificity*) dei sintomi depressivi. Questa scarsa attenzione per la specificità della sintomatologia depressiva è un problema in quanto attualmente sembra necessario trovare il modo per riconoscere la depressione in un paziente affetto da MP. L'unico studio che tratta tale argomento ha mostrato che l'umore depresso, l'anedonia, e la perdita di interesse (apatia) sono i sintomi specifici della depressione associata alla MP e che soltanto alcuni sintomi fisici quali riduzione dell'appetito e precoce risveglio al mattino hanno una maggiore capacità di discriminare i pazienti depressi dai non depressi rispetto agli altri sintomi fisici della depressione (Leentjens et al., 2003)

Relativamente all'eziologia, i fattori responsabili della depressione associata alla MP sembrano simili a quelli per la depressione nella popolazione generale. Tali fattori sono il sesso femminile, l'età avanzata, una storia personale o familiare di depressione e la presenza concomitante di altre patologie (Leentjens et al., 2002). Comunque alcuni studi hanno identificato il precoce esordio della MP, la grave disabilità, la presenza di fluttuazioni motorie on/off, le alte dosi di levodopa e una storia familiare di depressione come fattori di rischio specifici per lo sviluppo della depressione nella MP (Cole et al., 1996; Santamaria et al., 1986; Schrag et al., 2001; Starkstein et al., 1990; Tandberg et al., 1997). Questi risultati dovrebbero essere considerati con cautela in quanto nessuno studio ha controllato la possibile influenza dei fattori di rischio generali della depressione (sesso femminile, l'età

avanzata, o la presenza concomitante di altre patologie). Comunque solo uno studio ha utilizzato un'analisi multivariata allo scopo di controllare l'influenza confondente di tali fattori di rischio generali e ha mostrato che l'esordio unilaterale dei sintomi motori nell'emisoma destro era l'unico marker dello sviluppo della depressione nella MP (Leentjens et al., 2002). Questo risultato indicherebbe che la depressione sarebbe legata ad una disfunzione dell'emisfero sinistro nei pazienti parkinsoniani così come è stato descritto anche in pazienti depressi non affetti da patologie somatiche e in pazienti con stroke (Holthoff et al., 1999; Klemm et al., 1996; Chemerinski et al., 2000).

Attualmente vi sono due ipotesi relative all'origine della depressione: un'ipotesi propone che la depressione sia una reazione alla disabilità motoria dovuta alla MP, mentre l'altra ipotesi suggerisce che la depressione è endogenomorfa e, dunque, un sintomo psichiatrico della MP e un effetto della degenerazione di diversi sistemi neurali. Sono state formulate varie ipotesi sulla patofisiologia della depressione nella MP non ancora corroborate empiricamente. L'ipotesi serotoninergica fu formulata da Mayeux et al nel 1984 ed è basata sulla scoperta che nel cervello dei pazienti parkinsoniani depressi vi fosse una riduzione patologica dell'attività serotoninergica (Mayeux et al., 1984). L'ipotesi dopaminergica della depressione associata alla MP sostiene che la degenerazione delle strutture dopaminergiche mesolimbiche e mesocorticali sia la causa dell'insorgere della depressione: questi sistemi neurali giocano un importante ruolo nel sistema coinvolto nel piacere o autogrificazione e che la loro compromissione potrebbe causare la comparsa della depressione (Fibiger, 1984). Questa ipotesi giustificherebbe l'alta prevalenza della depressione nella MP e l'effetto antidepressivo di alcuni farmaci dopaminoagonisti.

Recentemente, sono stati condotti diversi studi relativi alla "psicopatologia funzionale" i cui risultati hanno mostrato una stretta connessione tra i sintomi depressivi e le alterazioni dell'attività neurotrasmettitoriale. È stato dimostrato che nella depressione e nella MP, il rallentamento psicomotorio è maggiormente associato alla riduzione di attività dopaminergica a livello dei lobi frontali, l'anedonia alla riduzione dell'attività noradrenergica e i sintomi depressivi, l'ansia e l'insonnia alla riduzione dell'attività serotoninergica (Van Praag et al., 1990). Comunque, questi risultati dovrebbero essere considerati con molta cautela.

Relativamente alla associazione tra deficit cognitivi e depressione nella MP, i risultati provenienti dai vari studi sono ancora inconsistenti. In alcuni studi i pazienti parkinsoniani con depressione riportarono delle prestazioni peggiori nelle varie prove cognitive rispetto ai pazienti parkinsoniani senza depressione e dunque tali risultati indicarono l'esistenza di un'associazione tra depressione e deficit cognitivi, mentre altri studi non hanno dimostrato tale associazione. L'inconsistenza tra i risultati può essere dovuta alla diversa metodologia utilizzata per valutare sia la presenza o la gravità della depressione sia delle disfunzioni cognitive.

II.3.2. L'apatia

Il termine "apatia" denota l'assenza o la perdita di sentimenti, emozioni ed interesse. Marin propose di definire l'apatia come una perdita della motivazione non attribuibile a ridotti livelli di consapevolezza, deficit cognitivi o stress emotivo" (Marin, 1991;1996). Recentemente è stata formulata una nuova interpretazione della apatia come riduzione quantitativa delle azioni rispetto al precedente comportamento anche quando gli stimoli fisici o situazionali non mutano; in altre parole, l'apatia sembra intesa come la riduzione quantitativa della volontà di realizzare azioni e comportamenti finalizzati (Levy e Czernecki, 2006). Tale definizione teorica è stata operazionalizzata ed è stato possibile sviluppare uno strumento che permettesse di quantificare l'apatia. L'apatia risulta dunque una patologia dell'azione volontaria o del comportamento finalizzato che dipende dalla disfunzione a livello dell'elaborazione, dell'esecuzione o del controllo di un determinato comportamento (Brown e Pluck, 2000). In una condizione di normalità, un comportamento finalizzato viene realizzato dopo che si sono verificate correttamente diverse fasi: la prima fase corrisponde all'elaborazione di stimoli interni ed esterni che influenzano l'intenzione ad agire, il secondo passo invece è l'elaborazione di un piano delle azioni, il terzo è l'inizio di un'azione, il quarto l'esecuzione di un'azione e l'ultimo stadio è il controllo. Dunque l'apatia può verificarsi in seguito alla disfunzione che si realizza in una delle fasi precedentemente descritte e necessarie per la realizzazione di un comportamento finalizzato. Si ritiene che vi siano 3 sottotipi di sindrome apatica: una emotiva, una cognitiva e una comportamentale (definita in inglese *auto-activation*). L'apatia emotiva sarebbe la conseguenza dell'incapacità di associare i segnali affettivi ed emotivi al comportamento che si sta realizzando o che si realizzerà. Un cambiamento nell'associazione tra

emozione-affetto e comportamento può provocare apatia riducendo la volontà ad eseguire (perdita della volontà, degli obiettivi, appiattimento affettivo) le azioni o diminuendo la capacità di valutare le conseguenze delle azioni future (Eslinger e Damasio, 1985).

L'apatia cognitiva denota la riduzione dei comportamenti finalizzati dovuta all'alterazione di funzioni cognitive necessarie per elaborare piani d'azione. Tali funzioni sono dette "funzioni esecutive". Dunque un paziente può mostrarsi apatico in seguito a deficit della memoria di lavoro (in seguito ad una spiccata incapacità a mantenere e manipolare mentalmente gli obiettivi e i sottoobiettivi), a causa di una particolare difficoltà a generare nuove strategie o a spostarsi da un set cognitivo o comportamentale ad un altro.

L'apatia comportamentale si riferisce alla difficoltà nell'attivare pensieri o nell'iniziare un programma motorio necessario a realizzare un comportamento. I pazienti con apatia comportamentale mostrano una grave difficoltà a iniziare delle azioni o dei pensieri (*mental emptiness*) mentre non mostrano difficoltà nel rispondere a stimoli esterni. Vi sono numerose evidenze del fatto che questi tre tipi di apatia possano derivare dalla disfunzione di diverse regioni della corteccia prefrontale e dei gangli della base. Si ipotizza che le regioni particolarmente coinvolte nell'insorgere dell'apatia emotiva siano la regione orbito-mediale della corteccia prefrontale e le regioni limbiche dei gangli della base (lo striato ventrale, il pallido ventrale); inoltre si ritiene che l'apatia cognitiva sarebbe la conseguenza di disfunzioni della corteccia prefrontale laterale e delle regioni cognitive dei gangli della base (nucleo caudato dorsale, pallido dorsale) mentre l'apatia comportamentale deriverebbe da lesioni delle regioni cognitive e limbiche dei gangli della base e della regione dorso-mediale della corteccia prefrontale. Comunque, questa segregazione funzionale della corteccia prefrontale e dei gangli della base dovrebbe essere considerata come un modello teorico generale da sottoporre a ulteriore verifica empirica.

L'apatia può essere o un disturbo a sé oppure un segno clinico di depressione (Marin et al., 1993; 1994). Essa può essere la conseguenza dell'anedonia (un'incapacità di provare piacere) o di una marcata sensibilità alle situazioni emotivamente negative. Comunque, in molte patologie neurologiche, come la demenza di Alzheimer (AD) e la MP, l'apatia si può riscontrare indipendentemente dalla occorrenza della depressione e quando in un paziente l'apatia e la depressione so-

no compresenti esse possono essere clinicamente e funzionalmente indipendenti. (Levy e Czernecki, 2006). Nella MP la frequenza dell'apatia varia tra il 16.5 e il 42%. Questa ampia variazione potrebbe dipendere dalla diversa metodologia utilizzata nei vari studi per valutare e quantificare l'apatia (Aarsland et al., 1999 e 2001; Czernecki et al., 2002 e 2005 ; Isella et al., 2002; Pluck e Brown, 2002; Robert et al., 2002 ; Starkstein et al., 1989). L'apatia sembra non correlare con la durata e la gravità della malattia (Starkstein et al., 1989) nè con l'atrofia frontale valutata mediante MRI o CT (Isella et al., 2002). Tuttavia vari studi hanno evidenziato una correlazione tra l'apatia e la sindrome disesecutiva, l'esistenza della demenza (Brown e Pluck, 2000), la dipendenza funzionale e la dose giornaliera di levodopa (Isella et al., 2002).

Le possibili cause dell'apatia nella MP sarebbero le lesioni a livello delle vie ascendenti dopaminergiche (la via nigro-striatale e la via meso-cortico-limbica) o delle vie colinergiche, delle vie ascendenti noradrenergiche e serotoninergiche o le lesioni delle corteccie associative.

Un recente studio ha evidenziato che l'apatia nella MP era associata ad una deplezione dopaminergica a livello dello striato. La dopamina coinvolta nell'elaborazione della gratificazione (*reward*) è il principale neurotrasmettitore che modula la corteccia prefrontale orbitomediale e lo striato ventrale mediante la via mesocorticolimbica. Si potrebbe perciò ipotizzare che l'apatia derivi soltanto dalla disfunzione di uno dei cinque circuiti frontosottocorticali, il circuito corteccia prefrontale orbitomediale-striato ventrale. In realtà esistono vari risultati indicanti che l'apatia non è solo la conseguenza di un'alterazione del processo di elaborazione affettivo-emotivo: infatti è stato evidenziato che l'apatia si riscontra anche nelle fasi precoci della MP e in assenza di demenza (Aarsland et al., 1999 e 2001; Czernecki et al., 2002 e 2005; Isella et al., 2002; Pluck e Brown, 2002; Robert et al., 2002; Starkstein et al., 1989). Vi sono altre ipotesi sull'origine dell'apatia: una sostiene che l'apatia derivi dalla alterazione del circuito corteccia prefrontale dorsolaterale-nucleo caudato dorsale e che essa ricorda le disfunzioni cognitive evidenti in pazienti con lesioni della corteccia prefrontale dorsolaterale. Un'altra ipotesi sostiene che l'apatia sarebbe la conseguenza dell'incapacità dei gangli della base a validare quei segnali o stimoli rilevanti che devono essere inviati alla corteccia prefrontale. Secondo tale ipotesi i gangli della base non sarebbero capaci di amplificare tutti quei segnali rilevanti da inviare alla corteccia e la

corteccia prefrontale a sua volta non sarebbe in grado di elaborarli. Queste disfunzioni della corteccia e dei gangli della base potrebbero manifestarsi sottoforma di difficoltà nel prendere decisioni e sottoforma di un patologico ritardo nell'eseguire le risposte appropriate oppure una totale assenza nel rispondere.

Relativamente alla associazione tra apatia e disfunzioni cognitive in pazienti parkinsoniani, in letteratura vi sono pochi studi a tal proposito ed essi sono stati condotti su campioni di esigua numerosità. E' stato riportato che la gravità dei sintomi apatici correla in modo positivo con la presenza di disfunzioni esecutive ma non correla con alterazioni della memoria o del funzionamento cognitivo globale.

II.3.3. L'anedonia

Il termine anedonia, coniato da Ribot nel 1896, denota "assenza o riduzione della capacità di provare piacere in situazioni che normalmente dovrebbero procurarne o incapacità di apprezzare il cibo, il sesso, gli hobby". L'anedonia può limitarsi anche solo ad ambiti specifici dell'esperito, come le relazioni sociali (anedonia sociale) o il rapporto con il cibo, il sesso e le esperienze somatosensoriali (anedonia fisica). Intorno agli anni Sessanta, Meehl definì l'anedonia un difetto della personalità che predispone ai disturbi mentali. Agli inizi degli anni Settanta, Klein considerò l'anedonia una caratteristica distintiva della depressione endogenomorfica, un sottotipo di depressione, caratterizzato da "perdita della capacità di provare piacere o di rispondere in modo affettivo all'anticipazione del piacere". Inoltre Klein identificò nell'anedonia il miglior segno clinico predittore della risposta ai farmaci antidepressivi. Occorre sottolineare che attualmente il costrutto "anedonia" ha ottenuto un ampio spazio nel DSM-IV-TR perché è inserito sia tra i sintomi necessari per porre diagnosi di un episodio depressivo maggiore sia tra le specificazioni riguardanti le manifestazioni melanconiche; pertanto i sistemi di classificazione nosografica tendono a enfatizzare l'anedonia, tuttavia continuano a confondere tale costrutto con il concetto di apatia (perdita di interesse).

L'anedonia è una condizione patologica potenzialmente transnosografica perché è riscontrabile in differenti quadri sindromici; è possibile osservarla più di frequente in alcuni disturbi mentali quali la depressione maggiore, i disturbi depressivi secondari a condizioni mediche generali, all'abuso di sostanze o a malattie organiche cerebrali come la MP.

Attualmente sono pochi gli studi finora condotti per valutare la frequenza dell'anedonia come patologia a sé e non come sintomo della depressione nei pazienti affetti da malattie neurologiche: infatti in letteratura vi sono solo studi sulla prevalenza dell'anedonia nei pazienti affetti da MP. A tal proposito Isella e coll (2003) hanno rilevato che il 40% di 25 pazienti parkinsoniani presentavano anedonia fisica e che non vi era nessuna relazione rilevante tra l'anedonia fisica e le variabili demografiche, neuroradiologiche e neuropsicologiche. Gli autori interpretano i loro risultati affermando che l'anedonia è una frequente complicazione della MP e non una semplice reazione alla disabilità e alle difficoltà motorie determinate dalla malattia. Tale studio sottolinea l'importanza di indagare la presenza di tale sintomo neuropsichiatrico della MP utilizzando strumenti di valutazione realizzati per identificare e quantificarne la gravità. Tali risultati non possono essere generalizzati per l'esigua ampiezza del campione di pazienti reclutati. La dissociazione tra anedonia e depressione evidenziata nello studio di Isella e coll. (2003) ha indicato che l'anedonia non sarebbe solo un sintomo della depressione bensì un sintomo neuropsichiatrico della MP dovuto ad alterazioni della trasmissione dopaminergica nel circuito del piacere (reward). Le proiezioni dopaminergiche coinvolte nella mediazione del piacere sembrano essere le proiezioni che hanno origine nell'area tegmentale ventrale del mesencefalo e terminano nel nucleo accumbens e nello striato ventrale dal quale partono poi proiezioni dirette alla corteccia prefrontale.

Più recentemente, Lemke et al, (2005) hanno riscontrato la presenza della anedonia nel 45,7% di pazienti parkinsoniani (depressi e non depressi) e nel 79,7% di pazienti parkinsoniani depressi: questi risultati confermano che l'anedonia rappresenta un sintomo frequente nei pazienti affetti dalla MP. Inoltre lo studio ha mostrato che i pazienti parkinsoniani anedonici avevano gravi deficit motori, grave depressione, e una minore autonomia funzionale nella vita quotidiana rispetto ai parkinsoniani non anedonici.

Attualmente l'anedonia intesa come patologia a sé in comorbilità con altre malattie neurologiche non ha ricevuto attenzioni: tuttavia, indagare la presenza della anedonia come patologia a sé sarebbe importante in quanto è stato osservato che l'anedonia è correlata al suicidio (Loas et al., 2000).

Sono stati sviluppati vari strumenti per valutare la frequenza e quantificare la gravità della anedonia: ad esempio la Physical Anhedonia Scale (PAS; Chapman et

al., 1976), un questionario tradotto e validato in lingua italiana (Isella et al, 1998) che il paziente deve completare rispondendo vero o falso ad affermazioni che descrivono varie situazioni in cui solitamente si prova piacere fisico o la Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS; Snaith et al., 1995) una scala di autovalutazione composta da 14 voci che esplorano gli interessi (radio-TV, hobby, cura di sé, lettura), il piacere della tavola, le interazioni sociali (familiari, amici, prestarsi per gli altri, ricevere apprezzamenti), le esperienze sensoriali (un bagno caldo o freddo, la vista di paesaggi, una giornata di sole, eccetera). Quest'ultima scala non è stata tradotta in lingua italiana e non è stata validata nella MP.

II.3.4. L'ansia

I disturbi d'ansia sono piuttosto frequenti nella MP e possono essere un fattore di rischio preclinico della MP (Weisskopf et al., 2003; Shiba et al., 2000). Essi possono manifestarsi come attacchi di panico, fobie o come un disturbo d'ansia generalizzato e possono essere connessi alle fluttuazioni motorie indotte dai farmaci. Inoltre essi possono essere l'effetto collaterale di trattamenti farmacologici con dopaminoagonisti o di alte dosi di trattamento con levodopa (Singh et al., 2005).

II.4. La psicosi e le allucinazioni visive

I sintomi psicotici riscontrati con maggior frequenza nella MP sono le allucinazioni che si verificano nel 40% dei pazienti, mentre altri sintomi più gravi sono le idee paranoide e i deliri. I sintomi psicotici risultano prevalentemente associati alle fasi avanzate della malattia, alla necessità di istituzionalizzazione e alla mortalità. I sintomi psicotici possono essere indotti da trattamenti farmacologici dopaminergici, tuttavia recenti studi hanno dimostrato che la dose e la durata del trattamento antiparkinsoniani non sono connessi alla loro incidenza. I fattori di rischio per lo sviluppo dei sintomi psicotici sono le disfunzioni cognitive, la gravità della malattia, i disturbi dell'umore, un'alterata acuità visiva. Le allucinazioni sono prevalentemente visive, sebbene siano stati descritti casi in cui le allucinazioni visive si sono verificate in concomitanza con quelle uditive, più frequenti nei pazienti schizofrenici (Schrag, 2004).

Relativamente alla fenomenologia, le allucinazioni visive sono ben formate, complesse, di solito riguardano persone, animali, oggetti ma possono essere anche allucinazioni semplici come luci, flash, colori. Tendono a manifestarsi in un am-

biente poco illuminato o nella fase di addormentamento. Esse durano anche pochi secondi, inizialmente sono amichevoli ma con il passare del tempo possono diventare vivide, il paziente può perdere il senso della realtà e può iniziare ad interagire con loro. Inoltre esse possono diventare “maligne” (Goetz et al., 2006) e spaventare il paziente inducendogli ansia e attacchi di panico. Relativamente ai fattori di rischio per lo sviluppo delle allucinazioni nella MP, sono stati eseguiti studi che, hanno dimostrato che alterazioni cognitive, demenza, età avanzata, durata della MP, gravità della MP, depressione e disturbi del sonno sono i più comuni fattori di rischio (Papapetropoulos e Mash, 2005).

Relativamente alla eziologia delle allucinazioni visive, sono state formulate varie ipotesi: la più conosciuta ipotizza che vi sia un continuum tra lo sviluppo delle allucinazioni e i disturbi del sonno. Più precisamente è ipotizzato che nelle prime fasi della malattia vi sarebbero i sogni vividi mentre nelle fasi avanzate allucinazioni e deliri; dunque viene congetturata l'esistenza di una stretta associazione tra disturbi del sonno e sintomi psicotici nella MP (Papapetropoulos e Mash, 2005).

La patofisiologia delle allucinazioni nella MP rimane tuttora poco chiara (Papapetropoulos e Mash, 2005). Nella letteratura sulla psicopatologia sono emerse varie evidenze le quali hanno indicato che le allucinazioni uditive sono connesse ad una errata tendenza ad attribuire un evento generato dall'interno (dal mondo interno della persona stessa) ad una fonte esterna; questo tipo di errore riguarda la capacità di monitorare la fonte o di esaminare la realtà (*source or reality monitoring*). In altre parole un pensiero interno (generato da se stessi) viene percepito dalla persona come una voce esterna, dunque le allucinazioni uditive sembrano derivare dalla errata attribuzione delle proprie parole ad una altra persona. Relativamente alle allucinazioni visive, l'ipotesi generale suggerisce che l'alterazione della capacità di esaminare la realtà porterebbe a confondere le immagini mentali interne con ciò che è percepito dal soggetto. Le allucinazioni visive possono derivare sia dal confondere ciò che è immaginato con ciò che è percepito nell'hic et nunc sia dal confondere le immagini mentali con ciò che è stato precedentemente percepito e dunque già immagazzinato in memoria.

Barnes et al. (2003) verificarono questa ipotesi sui pazienti parkinsoniani. Essi indagarono e confrontarono la prestazione dei pazienti parkinsoniani con allucinazioni visive a quella di parkinsoniani senza allucinazioni visive e a quella di un

gruppo di controllo (soggetti sani). I pazienti con allucinazioni mostrarono prestazioni deficitarie in prove percettive quali l'identificazione di silhouette e il riconoscimento delle facce: entrambe le prove sono incluse nel *Visual Object and Space Perception (VOSP)*, una batteria costituita da otto test ognuno dei quali valuta un particolare aspetto della percezione degli oggetti o dello spazio. Barnes et al. (2003) ipotizzarono che l'incapacità nell'estrarre un'informazione corretta dallo stimolo avrebbe provocato la liberazione delle rappresentazioni mentali precedentemente prodotte e immagazzinate in memoria e che tali rappresentazioni sarebbero diventate immagini visive interne. Inoltre, a causa di un deficit della capacità di monitorare la fonte delle informazioni, Barnes et al. (2003) ipotizzarono che i pazienti fossero diventati incapaci di decidere se le loro immagini visive fossero state generate dall'interno o dall'esterno, in altre parole se fossero state percepite o se fossero state frutto della loro immaginazione. Gli autori conclusero che lo sviluppo delle allucinazioni visive era fortemente connesso a diversi fattori: 1) ad una distorsione delle informazioni visive relative all'ambiente circostante; 2) ad un processo di monitoraggio della fonte dell'informazioni danneggiato e deficitario; 3) ad alterazioni della memoria visiva ed infine 4) ad una eccessiva dipendenza dalle rappresentazioni mentali immagazzinate in precedenza.

Recentemente Diederich, Goetz, Stebbins (2005) hanno formulato una teoria basandosi sui risultati ottenuti da precedenti studi neuropsicologici e neurofunzionali e hanno proposto che le allucinazioni, in particolare quelle visive, potessero derivare dalla disfunzione dei meccanismi coinvolti nel filtrare le percezioni esterne e le immagini mentali interne. Gli elementi che, secondo gli autori, contribuirebbero alla genesi delle allucinazioni visive sono vari: 1) una ridotta acuità visiva; 2) un'alterata attività della corteccia visiva primaria, della corteccia visiva associativa o della corteccia temporale da cui potrebbero generare immagini mentali interne; 3) la disfunzione dei meccanismi coinvolti nella inibizione o nella generazione spontanea delle immagini mentali interne (mediante il sistema ponto-genicolo-occipitale); 4) l'intrusione nella veglia di immagini prodotte durante il sonno REM; 5) una iperattivazione del sistema mesolimbico associata direttamente al trattamento farmacologico ed infine 6) la presenza di deficit cognitivi. A tal proposito la demenza nella MP caratterizzata dalla presenza di un deficit del sistema di controllo e monitoraggio della fonte può ulteriormente incrementare la gravità delle allucinazioni.

Recentemente Collerton et al (2005) hanno proposto un nuovo modello teorico il “*Perception and Attention Deficit*” (PAD) allo scopo di spiegare lo sviluppo delle allucinazioni visive complesse e ricorrenti in varie patologie. In questo modello teorico le allucinazioni deriverebbero dalla interazione tra i deficit percettivi ed attentivi e la capacità (relativamente preservata) di rievocare le rappresentazioni mentali di una scena. Tale combinazione provocherebbe l’attivazione di un proto-oggetto errato e, successivamente, il suo ingresso nella consapevolezza conscia. I proto-oggetti sono rappresentazioni olistiche di un’informazione visiva o possono anche essere la rappresentazione astratta di una parte dell’oggetto; esse non si trovano nel livello della consapevolezza conscia ma vi possono accedere soltanto se ulteriormente elaborate dopo essere state attivate dalla percezione di uno specifico oggetto. Secondo gli autori, a livello neurale, le allucinazioni visive sarebbero associate a disfunzioni del sistema della via visiva ventrale e della corteccia frontale laterale, tuttavia diversi studi neurofunzionali condotti su parkinsoniani con allucinazioni hanno mostrato una correlazione tra le allucinazioni e una alterata attivazione anche di regioni corticali diverse dalla corteccia frontale. Inoltre Collerton et al. (2005) sono d’accordo con l’ipotesi di Barnes et al. (2003) che le allucinazioni sarebbero frutto di un deficit della capacità di monitorare la fonte di una informazione (source monitoring), tuttavia, allo scopo di mantenere una coerenza con il modello PAD, Collerton et al. hanno proposto che la difficoltà nel controllare la fonte dell’informazione risulterebbe principalmente da una alterazione dei processi attenzionali mediati dalla corteccia frontale e si augurano che questo modello teorico venga ulteriormente studiato e corroborato empiricamente.

In un recente studio di Grossi et al. (2005) è emerso che i pazienti parkinsoniani non dementi mostrarono prestazioni deficitarie nelle prove frontali (fluenza verbale, richiamo immediato di materiale verbale non logicamente connesso) rispetto ai parkinsoniani senza allucinazioni. Tali risultati indicarono una associazione tra le disfunzioni frontali/esecutive e lo sviluppo delle allucinazioni e suggerirono che la genesi delle allucinazioni potesse dipendere dalla presenza di disfunzioni frontali. Inoltre gli autori proposero che la presenza di disfunzioni esecutive in parkinsoniani non dementi potesse essere il fattore predittivo dello sviluppo di allucinazioni nel tempo e che a loro volta la presenza di allucinazioni e di disfunzioni esecutive fosse il fattore predittivo dello sviluppo di una condizione dementigena sotto-

corticale. I risultati di Grossi et al. (2005) ricevettero conferma da altre successive ricerche (Ramirez-Ruiz et al., 2006; Ozer et al., 2007).

Pochi studi longitudinali sono stati eseguiti per monitorare il deterioramento cognitivo nei pazienti parkinsoniani non dementi con allucinazioni: infatti in letteratura è reperibile un solo studio di follow-up a 1 anno (Ramirez-Ruiz et al., 2007).

II.5. I disturbi cognitivi e la demenza

I disturbi cognitivi riscontrabili nei pazienti parkinsoniani possono essere 1) deficit di specifici domini cognitivi di gravità lieve o moderata da non poter essere qualificati come demenza oppure 2) un deterioramento delle funzioni cognitive così grave da causare una menomazione significativa del funzionamento sociale e lavorativo e, perciò, da poter essere inteso come una franca demenza.

Di recente, è stato riportato che in alcuni pazienti affetti da MP la presenza di deficit cognitivi lievi tali da configurare un quadro di Mild Cognitive Impairment (MCI) può rappresentare lo stadio iniziale di un progressivo declino cognitivo che porterebbe alla demenza (Petersen et al., 2001). E' stato anche descritto che nell'ambito di un quadro di MCI è possibile identificarne tre sottotipi differenti: un quadro di MCI amnesico (caratterizzato dalla compromissione delle funzioni mnestiche) e due quadri di MCI "non amnesici" ovvero un quadro rappresentato dalla compromissione di un solo dominio cognitivo diverso dalla memoria ed un quadro caratterizzato da deficit di molteplici domini cognitivi diversi dalla memoria (Janvin et al., 2003; Locascio et al., 2003). Un recente studio ha mostrato che i pazienti che presentavano dei deficit neuropsicologici diversi dai deficit mnestici erano quelli più a rischio di sviluppare nel tempo una franca condizione dementigena (Janvin et al., 2006). Pertanto, nella MP la presenza di un MCI sembra essere un fattore che permette al clinico di identificare i pazienti che hanno un elevato rischio di diventare dementi.

E' bene tener presente che, da un punto di vista fenomenologico, i deficit cognitivi spesso riscontrati nei pazienti affetti da MP sono principalmente la sindrome disesecutiva, deficit delle funzioni attentive e visuospaziali, un'alterazione della memoria di rievocazione e della fluency verbale (Dubois e Pillon, 1997). Il termine "sindrome disesecutiva" indica un'alterazione delle capacità esecutive superiori di pianificazione, organizzazione e regolazione del comportamento finalizzato (Smith e Jonides, 1999). Già da molti anni, essa è considerata un aspetto caratteri-

stico del profilo neuropsicologico dei pazienti parkinsoniani con e senza una franca demenza (Bosboom et al., 2004) ed è caratterizzata a livello cognitivo da una compromissione della memoria di lavoro (working memory), delle capacità attentive, della pianificazione (planning), dell'apprendimento per prove ed errori e del monitoraggio delle risposte comportamentali. Nei pazienti affetti da MP i deficit dell'attenzione si manifestano nella difficoltà o nell'incapacità del paziente di focalizzare e mantenere l'attenzione volontaria o automatica, e nella tendenza ad essere facilmente attratto dagli aspetti irrilevanti dell'ambiente (Zgaljardic et al., 2003). In altre parole, il paziente con alterazioni delle capacità attentive si mostrerà incapace di dirigere volontariamente l'attenzione verso stimoli ed eventi interessanti (set-shifting) e avrà una difficoltà nello spostare in modo alternato la sua attenzione da uno stimolo ad un altro (switching). Quando si valuta la presenza di eventuali disturbi attentivi occorre distinguere i diversi processi come l'attenzione divisa e l'attenzione selettiva che possono essere selettivamente compromessi. Nel paziente affetto da MP è possibile rilevare anche deficit della pianificazione (planning) e dell'organizzazione delle azioni e deficit della capacità di formulare una strategia efficiente per la risoluzione di un problema (problem solving). Un paziente affetto da MP può perseverare nei propri errori e può mostrare particolari difficoltà nell'impiegare in modo adeguato strategie di problem solving o nel cambiare o mantenere una determinata strategia cognitiva (set-shifting). I comportamenti perseverativi mostrati dal paziente parkinsoniano indicano rigidità cognitiva e dunque, una alterata capacità nel cercare, nel formulare e nell'utilizzare una strategia cognitiva efficace. In letteratura è stato descritto che nella MP è anche riscontrabile un significativo deficit del ragionamento logico- astratto che si rileva osservando la tendenza del paziente a cogliere solo gli aspetti più concreti e semplici della realtà (Levy et al., 2002).

I pazienti affetti dalla MP possono mostrare alterate funzioni visuospatiali (Zgaljardic et al., 2003; Bosboom et al., 2004). E' ormai noto che i pazienti parkinsoniani non dementi possono riportare prestazioni deficitarie in prove visuospatiali sia quando essi hanno una efficienza cognitiva relativamente preservata (Villardita et al., 1982) sia quando sono utilizzati test neuropsicologici che richiedono una bassa componente motoria (Hovestadt et al., 1987; Boller et al, 1984; Bowen et al., 1972). E' stato anche affermato che i parkinsoniani non dementi possono fallire nelle prove visuospatiali pur non avendo un deficit visuospatial puro (come

dell'orientamento, dei giudizi di direzione, dell'analisi e sintesi visiva). E' ormai risaputo che le prestazioni deficitarie nei test visuospaziali possono almeno essere in parte associate e derivanti da deficit delle funzioni esecutive (Dubois e Pillon, 1997) quali il set-shifting (Brown e Marsden, 1986; Raskin et al., 1992), l'auto-elaborazione delle risposte (Ransmayr et al., 1987) e la capacità di pianificare (Ogden et al., 1990). Alterazioni della memoria sono spesso riscontrabili nei pazienti affetti da MP (Bosboom et al., 2004). Numerosi studi descrivono che nella MP sono rilevabili gravi disturbi della memoria di lavoro (capacità di mantenere temporaneamente e di manipolare "on-line" le informazioni durante l'esecuzione di differenti compiti cognitivi: Owen et al., 1993; Cooper e Sagar, 1993; Cooper et al., 1992; Bradley et al, 1989; Wilson et al, 1980) ed anche alterazioni della memoria esplicita (Buytenhuijs et al, 1994; Taylor et al,1990,1986). E' ormai noto che i pazienti parkinsoniani non affetti da demenza o affetti da una demenza non sovrapponibile alla Malattia di Alzheimer (AD) possono mostrare una minore difficoltà nell'apprendere nuove informazioni rispetto ai pazienti con AD. Inoltre, i pazienti parkinsoniani dementi e non dementi possono mostrare prestazioni deficitarie nelle prove di richiamo libero (così come i pazienti con AD) ma prestazioni nella norma nelle prove di riconoscimento nelle quali sono fornite facilitazioni (cues) semantiche. In altre parole, i pazienti parkinsoniani dementi e non dementi tendono a mostrare molte difficoltà ad accedere a una traccia di memoria già presente nel magazzino semantico e, dunque, a richiamare, recuperare (retrieval) piuttosto che ad immagazzinare (store) le informazioni.

Nella MP le funzioni strumentali (linguaggio, abilità prassiche e gnosiche) risultano raramente deficitarie sia nei pazienti dementi che non dementi (Emre, 2003). Nel dominio cognitivo del linguaggio, si possono riscontrare un eloquio spontaneo caratterizzato da un contenuto poco informativo, un'alterazione della comprensione di frasi complesse e una specifica difficoltà nei compiti di denominazione. Tale difficoltà può essere considerata una conseguenza della sindrome disecutiva tipica della MP e non una vera e propria alterazione delle funzioni linguistiche.

Anche l'aprassia è un disturbo poco frequente nei pazienti parkinsoniani non dementi, sebbene talvolta sia possibile riscontrare l'aprassia ideomotoria (Emre, 2003; Goldenberg et al., 1986).

Seconda parte
Studio sperimentale



Foto del medico inglese James Parkinson che descrisse per la prima volta la malattia di Parkinson nel 1817 nel suo scritto sulla paralisi agitante, ovvero l'opera "*An Essay on the Shaking Palsy*".

Capitolo III

Studio Sperimentale

III.1. Introduzione

Durante gli anni accademici 2004-2007 sono state condotte tre ricerche ognuna volta a indagare uno specifico sintomo non motorio neuropsichiatrico della malattia di Parkinson (MP). Il primo studio si focalizza sull'anedonia ed è stato condotto per validare e studiare le proprietà psicometriche della versione italiana della Snaith Hamilton Pleasure Scale, una scala sviluppata per la valutazione della presenza e della gravità della anedonia. Tale studio è stato eseguito anche per indagare l'esistenza di una relazione tra l'anedonia e variabili demografiche, comportamentali, neurologiche e cognitive in una popolazione di pazienti affetti da parkinsonismo (principalmente da MP).

Il secondo studio si focalizza sulla depressione maggiore e sulla possibilità di identificare specifici endofenotipi psicopatologici della depressione. Tale studio è stato realizzato per esplorare l'esistenza di una relazione tra la depressione maggiore e la presenza di disfunzioni cognitive principalmente frontali in pazienti con MP idiopatica e per indagare la relazione tra sintomi affettivi cardinali della depressione maggiore (fenotipi specifici della depressione maggiore) e la presenza di disfunzioni esecutive.

Infine, la terza ricerca si focalizza su un sintomo psicotico della MP, i fenomeni allucinatori. Quest'ultimo è uno studio longitudinale che si propone di monitorare il declino cognitivo di pazienti parkinsoniani con e senza allucinazioni e di identificare i fattori predittivi dello sviluppo delle allucinazioni e di una condizione demotigena dopo due anni dalla prima valutazione.

STUDIO I

Anedonia nella Malattia di Parkinson: Validazione italiana della Snaith Hamilton Pleasure Scale

Introduzione

L'anedonia è la ridotta capacità di provare piacere in diverse attività quali le interazioni sociali, il mangiare, il sesso. L'anedonia è uno dei sintomi cardinali della depressione (Klein 1974). Recenti studi hanno mostrato che questo sintomo è riscontrabile nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (MP) e che la stima di prevalenza è pari al 45.7% (Lemke et al 2005). Il piacere è una esperienza puramente personale e ciò rende difficile definire la capacità di provare piacere e valutare la sua assenza. Nonostante tutto, sono stati sviluppati diversi strumenti standardizzati allo scopo di valutare e quantificare la perdita della capacità di provare piacere (Fawcett et al, 1983; Chapman et al 1976; Kazdin 1989), tuttavia queste scale presentano dei problemi: ad esempio alcune di esse, la Physical Anhedonia Scale (PAS; Chapman et al., 1978) in particolare, sono lunghe e quando vengono tradotte in altre lingue emergono "bias culturali". Per ridurre tali problemi fu sviluppata la Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) (Snaith et al 1995), una scala auto-somministrata che il paziente deve compilare e che è composta da 14 affermazioni ognuna delle quali permette di indagare diversi domini del piacere (le interazioni sociali, il cibo, le esperienze sensoriali, e il tempo libero). Il soggetto deve rispondere se è d'accordo o in disaccordo con ogni affermazione. La SHAPS è stata validata su un campione di pazienti depressi ed è stata validata in lingua francese (Loas et al 1997) e tedesca (Franz et al 1998; Franken et al 2007) su pazienti con disturbi psichiatrici. Inoltre la versione tedesca è stata utilizzata recentemente su pazienti con MP per valutare l'effetto di un farmaco antiparkinsoniano sul tono edonico (Reichmann et al 2003; Lemke et al., 2006). Tutte le versioni della SHAPS hanno mostrato buone proprietà psicometriche.

Il presente studio è un sottoprogetto di uno studio multicentrico e osservazionale, il PaRkinson And non Motor symptOms (PRIAMO), che ha l'obiettivo primario di valutare la prevalenza e l'incidenza dei sintomi non motori, in particolare della depressione dell'anedonia e dei deficit cognitivi, in una popolazione di pazienti

affetti da MP e parkinsonismi. Nello studio PRIAMO sono stati utilizzati strumenti di valutazione standardizzati nella popolazione italiana. A tal proposito in letteratura l'unica scala tradotta e validata in Italia per valutare l'anedonia è la PAS che, però, risulta molto difficile da somministrare nei pazienti affetti dalla MP per la sua lunghezza. Dunque, occorreva reperire una scala breve e facile da somministrare come la Snaith Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) della quale non si disponeva di una versione italiana. Lo scopo primario del presente studio è pertanto tradurre in lingua italiana e valutare le proprietà psicometriche della SHAPS. Tale scala non include item che valutano il dominio sessuale dell'anedonia, pertanto un altro obiettivo è riempire questa lacuna aggiungendo alla versione originale 2 item che valutino questo aspetto del piacere. Inoltre lo studio ha anche l'obiettivo di esplorare se l'anedonia si associa alla depressione e ai deficit cognitivi in una popolazione di pazienti affetti da MP e altri parkinsonismi.

Materiali e metodi

Soggetti

Lo studio di validazione è stato eseguito in cinque centri dell'Italia (Napoli, Messina, Roma, Grosseto e Milano). Ogni centro ha arruolato 10 soggetti di età ≥ 18 anni, capaci di compilare un questionario, con una diagnosi di MP probabile e senza demenza: furono esclusi pazienti con un punteggio al Mini Mental State Examination $\geq 23,8$ (Folstein et al., 1975; Measso et al., 1993). I 50 soggetti arruolati sono stati sottoposti ad un pre-test con lo scopo di valutare la facile comprensibilità della versione tradotta della SHAPS. Successivamente, la scala fu somministrata a 3 gruppi di soggetti (un campione di casi e due campioni di controlli) per valutare la validità discriminante della scala. I casi erano pazienti con un'età ≥ 18 anni, capaci di compilare un questionario, con una diagnosi di MP probabile, con diagnosi di depressione maggiore valutata mediante i criteri del DSM IV e mediante la Hamilton Depression Scale (Ham-D; punteggio ≥ 8 ; Hamilton, 1960). Inoltre i casi erano pazienti senza demenza (sono stati esclusi pazienti con diagnosi di demenza secondo i criteri del DSM IV e che riportavano un punteggio totale al MMSE $\geq 23,8$). I casi erano dunque pazienti non dementi con MP e depressione maggiore (MP+D). Per quanto concerne i due gruppi di controllo, uno era costituito da pazienti non dementi con MP senza depressione maggiore (MP-D) e l'altro da soggetti sani. I soggetti dei due gruppi di controlli dovevano

avere la stessa età e lo stesso sesso dei casi. Nel primo gruppo di controllo (MP-D) furono arruolati pazienti con diagnosi di MP probabile, senza demenza (secondo i criteri diagnostici del DSM IV e con punteggio totale al MMSE ≥ 23.8) e senza depressione (secondo i criteri diagnostici del DSM IV e con un punteggio totale alla Ham-D < 8) e non sottoposti a trattamento con antidepressivi.

Il secondo gruppo di controllo era costituito da soggetti sani (privi di patologie neurologiche o psichiatriche concomitanti o pregresse), capaci di compilare un questionario in lingua italiana, non dementi (con un punteggio totale al MMSE ≥ 23.8) e non depressi (con un punteggio totale alla Ham-D < 8). Da questo gruppo furono esclusi soggetti ospedalizzati, soggetti in trattamento con antidepressivi, soggetti con abuso di sostanze e con patologie croniche in corso.

Procedura (Validation study design)

La scala è stata somministrata al gruppo MP+D in due visite con un intervallo di tempo di tre mesi tra le due valutazioni (per misurare la “*sensitivity to change*”) e al gruppo MP-D in una unica visita. I soggetti di controllo sono stati valutati in una visita di base e dopo 10 giorni per esplorare la test-retest reliability. Per valutare la “*convergent validità*”, la versione italiana della PAS (Isella et al 1998) è stata somministrata al gruppo MP+D come “gold standard” .

In ogni valutazione i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione standardizzata dei sintomi non motori, ad una valutazione della gravità dei sintomi motori mediante la sezione motoria dell’Unified Parkinsons’ Disease Rating Scale (UPDRS, Fahn et al., 1987) e alla valutazione delle funzioni esecutive mediante la Frontal Assessment Battery (FAB; Dubois et al., 2000).

Processo di traduzione della SHAPS in italiano

Il processo di validazione della versione italiana della SHAPS si compone delle seguenti fasi (Guillemin et al., 1993; vedi figura 2): è stata eseguita una traduzione dall’inglese all’italiano da parte di due madrelingua italiani (*Forward translation*) e poi una traduzione della versione preliminare italiana dall’italiano all’inglese da parte di un madrelingua inglese (*Backward translation*), successivamente è stato eseguito un primo consensus meeting tra i traduttori e i clinici per confrontare la versione italiana della scala e produrre una versione finale. Inoltre sono stati aggiunti due nuovi item per valutare il dominio sessuale dell’anedonia: i

due item sono stati creati dall'esperienza clinica. Realizzata la versione modificata (16 item) della SHAPS, ai pazienti con MP non dementi (che costituiscono il campione rappresentativo della popolazione di pazienti parkinsoniani italiani) sono state somministrate la versione modificata della SHAPS e un'intervista realizzata per valutare la comprensibilità linguistica della nuova versione italiana della scala. Il valore della comprensibilità della scala era rappresentato dalla percentuale di domande e di risposte a tutti gli item correttamente compresi dai pazienti.

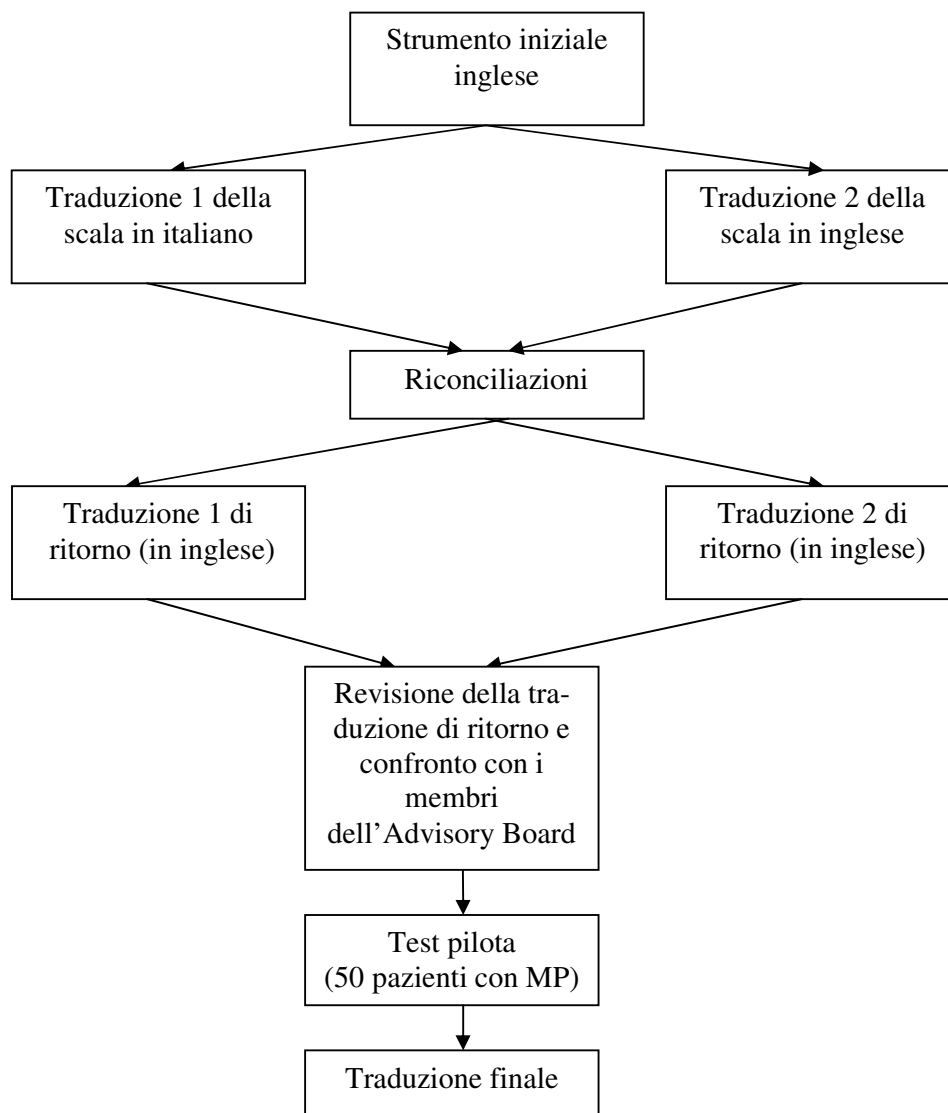


Figura 2. Schema sintetico del processo di Forward-Backward Translation.

Analisi statistica

L'analisi fu eseguita sul punteggio totale della SHAPS e sul punteggio riportato in ogni singolo item. Il punteggio totale della scala deriva dalla somma dei punteggi dicotomizzati ottenuti in ogni singolo item (0= d'accordo; 1 = in disaccordo). Il range del punteggio totale della versione originale della SHAPS varia da 0 a 14. Relativamente alle proprietà psicometriche della SHAPS, la “*convergent validità*” fu valutata confrontando la SHAPS e la PAS. Fu dunque calcolato un coefficiente di correlazione tra le due scale. un'Analisi della Varianza (ANOVA) fu poi eseguita per indagare se i tre gruppi riportassero punteggi medi alla SHAPS significativamente differenti. L'omogeneità della varianza fu valutata in modo preliminare mediante il test di Levene.

La *Reliability* fu valutata come consistenza interna del punteggio totale della SHAPS mentre il Test-retest reliability fu esplorato calcolando la r di Pearson e il coefficiente Kappa. La “*internal consistency*” fu misurata ricorrendo alla formula Kuder-Richardson che è applicabile a risposte dicotomizzate.

Per valutare la relazione che la SHAPS può mostrare con la depressione e i deficit cognitivi, fu utilizzato un Modello Lineare Generalizzato (GML). Per questo tipo di analisi statistica è stato considerato tutto il campione dello studio PRIAMO caratterizzato da pazienti con MP e altri parkinsonismi. In questa analisi il punteggio totale della SHAPS fu considerato come variabile dipendente mentre l'età, il sesso, la diagnosi, la durata della malattia, lo stadio clinico Hoen & Yahr, l'apatia, il punteggio riportato nel MMSE, nella sezione motoria dell'UPDRS, nella Ham-D furono considerate variabili indipendenti. Occorre sottolineare che il punteggio riportato nella Ham-D fu dicotomizzato: per indicare la presenza o assenza di depressione è stata utilizzato un punteggio soglia di 12/13 (Naarding et al 2002). Tutte le analisi sono state realizzate usando il sistema SAS v. 8.2 (SAS institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA).

Numerosità del campione

Una “**power analysis**”³ fu eseguita: I risultati indicarono che per la “*convergent validity*”, con un gruppo di MP+D formato da 70 pazienti, l'intervallo di confi-

3 La power analysis a priori aiuta nella pianificazione degli studi di ricerca per individuare la dimensione campionaria appropriata per gli obiettivi degli studi stessi. In altre parole, essa è utilizzata per calcolare la grandezza del campione da raccogliere per poter analizzare i dati con l'inferenza statistica.

denza al 95% per $r=0.350$ (la correlazione attesa tra le scale dell'anedonia secondo Loas et al 1997) avrà un limite di 0.163.

Per valutare la *discriminant validity*, è stato sufficiente arruolare un campione di 70 MP+D, 70 MP-D and 70 soggetti sani (I soggetti del gruppo MP-D e del GC dovevano avere pari età e sesso dei pazienti del gruppo MP+D) per osservare una differenza di 5.61, 4.9 and 2.93 tra MP+D e GC, MP-D e GC e tra MP+D e MP-D rispettivamente (in base ai dati estratti da Reichmann et al 2003 e Loas et al 1997), usando un t-test per gruppi indipendenti con un livello di significatività di 0.050.

Risultati

La validazione della SHAPS è stata realizzata in due fasi: la prima riguardò una valutazione della comprensibilità linguistica della scala tradotta, la seconda fase riguardò la valutazione delle sue proprietà psicometriche. Per lo studio di validazione sono stati arruolati 274 soggetti e di questi 50 parteciparono alla prima fase del processo di validazione mentre i restanti furono inclusi nella seconda fase (la valutazione delle proprietà psicometriche della versione tradotta della SHAPS).

Infine, la SHAPS fu valutata su un campione di 1307 pazienti italiani affetti da MP o altri parkinsonismi, tutti pazienti inclusi nello Studio PRIAMO.

Validazione linguistica

Il test di comprensibilità linguistica eseguito su 50 pazienti con MP (età media 68.4 ± 9.0 , punteggio medio al MMSE 27.5 ± 2.0) mostrò che la maggior parte dei pazienti (> 90%) giudicarono la versione tradotta della SHAPS come una versione facile da comprendere (tabella 1). Undici pazienti valutarono l'item 1 difficile da comprendere, tuttavia non fu modificato poichè le parole italiane utilizzate nella versione italiana sono simili a quelle incluse nella versione originale (inglese). Anche le risposte furono considerate facili da interpretare da tutti i soggetti.

Relativamente ai due item aggiunti che valutano il dominio sessuale del piacere, furono giudicati facili da interpretare e comprendere, tuttavia 2 pazienti hanno affermato che l'espressione "un'altra persona" dell'item 16 potrebbe avere un significato ambiguo.

Validazione delle proprietà psicometriche

I pazienti del gruppo MP+D erano 74 dei quali 6 non erano valutabili (1 paziente non aveva diagnosi di depressione maggiore, 1 paziente era stato sottoposto alla “deep brain stimulation” e 4 pazienti non completarono la SHAPS). I pazienti del gruppo MP-D erano 76 dei quali solo 1 fu escluso dall’analisi statistica perché riportò un punteggio totale al MMSE <23,8 e non completò la SHAPS. Infine, i soggetti appartenenti al Gruppo di Controllo (GC) erano 74 dei quali 7 non completarono la scala e 3 violarono i criteri di inclusione. Le caratteristiche dei tre gruppi sono mostrate in tabella 2. Il gruppo MP-D e GC erano simili al gruppo MP+D per età e sesso.

Relativamente alla *test-retest reliability*, l’analisi statistica fu eseguita sui dati riguardanti i soggetti del GC e ottenuti nelle due visite (la visita basale [T₀] e la seconda visita dopo 10 giorni dalla precedente [T₁]): sono stati calcolati indici di correlazione e il coefficiente Kappa tra T₀ e T₁. Il coefficiente r di Pearson’s per il punteggio totale fu 0.646 (p < 0.0001). Nella Tabella 3 sono mostrati i coefficienti di kappa per ciascun item; il coefficiente Kappa non fu calcolato nel caso in cui le differenze tra le valutazioni generavano tabelle a 2 vie rettangolari. Questo fu il caso degli item 4, 7, 10, 12, 13. L’accordo era > 0.7 per 7 dei 9 item rimanenti e per i 2 item relativi al dominio sessuale del piacere. Infine, per l’item 5 (*piacere in un bagno caldo o una doccia rinfrescante*) il coefficiente kappa fu 0.63.

E’ stata eseguita un’analisi tra i vari item della SHAPS per *valutare la internal consistency* della scala. L’indice di Kuder-Richardson risultò 0.61 quando fu considerata la versione originale della SHAPS a 14 item e risultò 0.62 quando fu considerata la versione modificata della scala caratterizzata cioè dall’aggiunta dei 2 item relativi al dominio sessuale del piacere. Questo incremento del coefficiente potrebbe dipendere dall’aggiunta degli item sessuali che ha aumentato la lunghezza della scala.

Relativamente alla *convergent validity*, la PAS è stata somministrata a tutti i pazienti del gruppo MP+D ed è stata poi valutata la relazione tra la SHAPS e la PAS. Nello specifico, sono stati identificati quei domini del piacere che sono comuni alle due scale. Dunque, il coefficiente di correlazione tra il punteggio nell’item 4 della SHAPS (*piacere per il piatto preferito*) e il dominio del cibo incluso nella PAS risultò 0.357 (p = 0.0028), invece il coefficiente di correlazione

tra il punteggio nell'item 12 della SHAPS (*piacere nel guardare un bel panorama*) e il dominio relativo ai paesaggi della PAS risultò 0.26319 ($p = 0.0301$).

Relativamente alla *discriminant validity*, è stata eseguita una ANOVA sul punteggio totale riportato alla versione originale della SHAPS e sul dominio sessuale tra i tre gruppi (Tabella 2).

Il punteggio totale ottenuto dai tre gruppi era basso tuttavia il gruppo MP+D, come atteso, riportò un punteggio più elevato rispetto al GC e al MP-D che mostrò un punteggio intermedio.

Nel dominio sessuale i tre gruppi non presentarono punteggi significativamente diversi.

E' stato eseguito un confronto statistico tra la SHAPS, la Ham-D e la FAB allo scopo di valutare la relazione dell'anedonia con la depressione e le funzioni frontali/esecutive. Il coefficiente di correlazione tra il punteggio nella SHAPS e quello riportato nella Ham-D risultò 0.177 ($p = 0.0462$) nel campione di pazienti affetti da MP mentre non risultò alcuna correlazione tra il punteggio riportato nella SHAPS e quello nella FAB ($p > 0.05$).

La SHAPS nei pazienti affetti da parkinsonismi: risultati dello studio PRIAMO

Nello studio PRIAMO è stato arruolato un campione di 1307 pazienti affetti da parkinsonismo, l'86% di essi aveva una diagnosi di MP. Dei 1307 pazienti 1088 pazienti completarono la SHAPS: in tutto il campione di pazienti con parkinsonismo il punteggio medio totale riportato alla SHAPS fu 1.97 ± 2.27 mentre nei pazienti affetti da MP risultò 1.82 ± 2.11 (Tabella 4).

Per valutare l'effetto che le caratteristiche della malattia potessero avere sulla presenza di anedonia è stata eseguita un modello lineare generalizzato (Tabella 5). L'analisi evidenziò che l'età avanzata, la diagnosi, l'apatia concomitante, la depressione e le disfunzioni cognitive (valutate mediante il MMSE corretto per età e scolarità) avevano contribuito ad aumentare il punteggio totale alla SHAPS, mentre il genere sessuale, la durata e la gravità della malattia, la disabilità motoria non avevano avuto un impatto sull'anedonia. La variabile "Diagnosi" mostrò un pattern poco chiaro: infatti solo i pazienti affetti da demenza a corpi di Lewy (DLB) ma non quelli con altri parkinsonismi riportarono un punteggio totale medio più elevato rispetto al punteggio dei pazienti affetti da MP.

Discussione

Lo studio di validazione della versione italiana della SHAPS permette di rendere disponibile questo strumento di valutazione così breve e facile da somministrare sia nella pratica clinica che nell'ambito della ricerca. Nello studio è stato adottato il rigoroso metodo di traduzione proposto da Guillemin e coll [1993], che consiste in vari passaggi: una "Forward translation", una "Backward translation" e un consensus meeting tra ricercatori e traduttori. Il test di comprensibilità linguistica è stata un'ulteriore conferma empirica della facile interpretabilità della versione tradotta della SHAPS come proposto da Acquadro et al [2004].

La versione italiana mostra una buona test-retest reliability quando è esaminata sui soggetti sani del gruppo di controllo (Pearson's $r = 0.646$; $p < .0001$). Tale risultato è in linea con quello riportato in un campione di pazienti francesi con depressione maggiore (Loas et al 1997). La versione italiana della SHAPS presenta un valore di internal consistency vicino ad un livello soddisfacente (l'indice Kuder-Richardson era 0.61); tale risultato è inconsistente con quello di altri studi di validazione della SHAPS (Snaith et al., 1995; Loas et al. 1997; Reichmann et al., 2003; Lemke et al., 2006), nei quali la internal consistency era soddisfacente con un valore anche superiore a 0.7.

La discrepanza tra i risultati del presente studio e quelli di altri studi di validazione potrebbe dipendere dalle differenze culturali esistenti tra i nostri soggetti italiani e quelli di origine inglese, francese e tedesca arruolati negli altri studi di validazione. E' possibile che in Italia, dove il "sentimento del piacere" può essere concepito come facilmente esternabile e moralmente desiderabile, le persone siano maggiormente motivate a definirsi e mostrarsi capaci di provare piacere e soddisfazione nella vita rispetto a quanto avviene negli altri paesi.

La versione italiana mostra una buona validità: i risultati indicano una relazione tra il dominio del piacere legato al cibo incluso nella SHAPS e quello incluso nella PAS. Relativamente alla discriminant validity, i risultati del presente studio indicano che la versione italiana della SHAPS è uno strumento valido per discriminare tra pazienti con diagnosi di MP e soggetti sani. Inoltre, la modesta correlazione tra la SHAPS e la Ham-D nei pazienti non dementi affetti da MP indicherebbe che l'anedonia e la depressione sarebbero due costrutti associati ma essi non dipenderebbero da un unico meccanismo neurale; dunque, i nostri risultati rafforzano l'ipotesi che la SHAPS è una pura misura dell'anedonia in questa popolazione.

ne. Inoltre, l'assenza di una correlazione tra la SHAPS e la FAB indicherebbe che l'anedonia e le disfunzioni frontali non sono associate ma che essi sono due costrutti distinti e indipendenti. Tali risultati concordano con quelli emersi nello studio di Isella et al. (2003): tale concordanza tra i nostri risultati e quelli riportati da Isella et al. potrebbe dipendere dal fatto che uno dei criteri di esclusione utilizzato in entrambi gli studi era la presenza di un deterioramento cognitivo diffuso o demenza.

La relazione tra anedonia e apatia è ancora oggetto di dibattito: mentre Pluck e Brown (2002) riportano che i pazienti apatici affetti da MP mostravano un punteggio medio alla SHAPS più alto di quello dei pazienti non apatici, lo studio di Isella et al (2003) non rivelò una correlazione tra anedonia e apatia. I nostri risultati corroborano l'ipotesi che esiste una associazione tra i due sintomi affettivi della MP.

Nel presente studio il gruppo MP+D riporta punteggi elevati nella SHAPS rispetto ai soggetti sani e ai pazienti del gruppo MP-D il cui punteggio è intermedio. Questi risultati sono consistenti con i risultati emersi in altri studi eseguiti su pazienti parkinsoniani (Lemke et al., 2006; Reichmann et al., 2003), anche se il punteggio medio nella SHAPS dei nostri pazienti MP+D è più basso di quello dei pazienti depressi affetti da MP inclusi negli altri studi. Tale discrepanza potrebbe dipendere o dalle differenze culturali tra i nostri soggetti italiani e quelli arruolati negli altri studi o dalla differente metodologia utilizzata per identificare i pazienti depressi: infatti nel presente studio per diagnosticare la depressione sono stati utilizzati i criteri del DSM-IV e la Ham-D, invece Lemke et al (2006) e Reichmann et al., (2003) utilizzarono la scala della depressione inclusa nella Short Parkinson's Evaluation Scale (SPES).

Nella versione originale della SHAPS non vi sono item che esplorano il dominio sessuale del piacere, un aspetto importante della vita di una persona. Pertanto al fine di colmare tale lacuna sono stati aggiunti 2 nuovi item (*Trovo piacevoli i contatti fisici come abbracci e carezze; Trovo piacevole l'attrazione fisica per un'altra persona*) sviluppati durante una riunione tra clinici esperti nella MP. I due item sono stati giudicati facili da comprendere dai 50 pazienti italiani inclusi nel pretest; i risultati del presente studio indicano che le proprietà dei 2 item aggiunti non sono soddisfacenti in quanto i due gruppi di pazienti affetti da MP (depressi e non depressi) e i soggetti sani riportarono un punteggio medio simile in

questi due item che valutano il dominio sessuale del piacere. Questo risultato potrebbe indicare che i problemi nella sfera sessuale dei pazienti parkinsoniani non siano legati alla incapacità di provare piacere ma probabilmente a difficoltà organiche dovute alla MP.

La validazione della versione italiana della SHAPS è stata realizzata al fine di applicare la scala in un campione di pazienti che soffrono di MP e di altri parkinsonismi arruolati nello studio PRIAMO. I risultati derivanti dalla somministrazione della SHAPS a questo ampio campione di pazienti ha mostrato che i pazienti affetti da demenza a corpi di Levy mostrarono un punteggio totale medio più elevato rispetto ai pazienti affetti da MP e altri parkinsonismi. Questo interessante risultato evidenzia la necessità di valutare la presenza e la gravità dell'anedonia utilizzando uno strumento facile da applicare e somministrare come la SHAPS sia nei pazienti con MP sia nei pazienti con altri parkinsonismi. I risultati dello studio PRIAMO relativi all'assenza di un impatto della durata e gravità della malattia e della disabilità motoria sul tono edonico in un campione di pazienti con parkinsonismo replicano quelli di precedenti studi (Isella et al., 2003; Lemke et al., 2005) e confermano l'ipotesi che l'anedonia sia un sintomo della MP e non una semplice reazione alla disabilità motoria determinata dalla MP. Il risultato dell'impatto dei deficit cognitivi sull'anedonia valutata nell'ampio campione di pazienti dello studio PRIAMO è divergente sia da quello ottenuto nel presente studio di validazione della versione italiana della SHAPS sia da quello emerso nello studio di Isella et al., 2003. La discrepanza tra i risultati emersi nello studio PRIAMO e quelli dello studio di validazione della versione italiana della SHAPS potrebbe dipendere dal fatto che nello studio PRIAMO sono stati reclutati pazienti affetti da parkinsonismo sia dementi che non dementi, mentre nello studio di validazione il criterio di esclusione era proprio l'essere affetti dalla demenza. Invece, la divergenza tra i risultati emersi nello studio PRIAMO e quelli provenienti dallo studio di Isella et al. (2003) potrebbe dipendere dalla diversa metodologia utilizzata per valutare l'anedonia e il deficit cognitivo: infatti mentre nello studio PRIAMO l'anedonia è stata valutata mediante la SHAPS e il deterioramento cognitivo mediante il MMSE, nello studio di Isella et al. (2003) l'anedonia è stata valutata mediante la versione italiana della PAS, lo stato cognitivo globale mediante la Mattis Dementia Rating Scale, lo Spatial Span e le funzioni esecutive /frontali mediante la Letter and Category Verbal Fluency Tests e la Executive Interview.

In conclusione, il presente studio indica che la versione italiana della SHAPS è uno strumento valido e affidabile per valutare l'anedonia nei pazienti parkinsoniani con depressione maggiore. Inoltre, poichè l'anedonia sembra un sintomo affettivo non solo della MP ma anche della demenza a corpi di Lewy, sembra necessario utilizzare una scala breve e valida per valutare il tono edonico anche nei pazienti che soffrono di parkinsonismi diversi dalla MP idiopatica.

Tabella 1. Validazione linguistica: percentuali di pazienti che giudicarono facilmente comprensibile ed interpretabile ciascun item della versione italiana modificata della SHAPS, durante il pre-test.

Items	Questions	Answers
1. Mi piace seguire il mio programma preferito alla televisione o alla radio	78%	94%
2. Mi piace stare insieme ai miei familiari o ai miei amici più cari	94%	94%
3. Trovo piacevole praticare i miei hobby e passatempi preferiti	96%	96%
4. Riesco a trovare piacere nel mangiare il mio piatto preferito	100%	100%
5. Mi piace fare un bagno caldo o una doccia rinfrescante	100%	94%
6. Provo una sensazione di piacere nel sentire il profumo dei fiori, della brezza marina, del pane appena sfornato	98%	98%
7. Mi piace vedere dei volti sorridenti	100%	98%
8. Mi piace apparire in forma se mi sono impegnato a curare il mio aspetto	96%	98%
9. Mi piace leggere un libro, una rivista, il giornale	96%	96%
10. Mi piace bere una tazza di tè, caffè o la mia bevanda preferita	98%	96%
11. Provo piacere nelle piccole cose, per esempio una bella giornata di sole, una telefonata da un caro amico	94%	98%
12. Riesco a provare piacere nel guardare un bel panorama	92%	92%
13. Ho piacere nell'essere d'aiuto agli altri	98%	98%
14. Provo piacere quando mi sento apprezzato dagli altri	100%	100%
15. Trovo piacevoli i contatti fisici come abbracci e carezze	94%	98%
16. Trovo piacevole l'attrazione fisica per un'altra persona	82%	96%

Tabella 2. Caratteristiche del campione arruolato per valutare le proprietà psicometriche della SHAPS.

	MP+D	MP-D	GC
Pazienti	74	76	74
Pazienti esclusi ⁽¹⁾	6	4	10
Età ⁽²⁾	N (%)	N (%)	N (%)
≥60	53 (77.9%)	55 (76.4%)	49 (76.6%)
<60	15 (22.0%)	17 (23.6%)	15 (23.4%)
Sesso ⁽³⁾	N (%)	N (%)	N (%)
Femmine	37 (54.4%)	39 (54.2%)	32 (50.0%)
Maschi	31 (45.6%)	33 (45.8%)	32 (50.0%)
Numero di pazienti che completarono la Chapman (N)	68	NA	NA
Punteggio totale SHAPS ⁽⁴⁾	1.99 (1.86)	1.35 (1.31)	0.86 (1.27)
Punteggio totale SHAPS sex ⁽⁵⁾	0.46 (0.61)	0.29 (0.59)	0.42 (0.69)

GC = gruppo di controllo formato da soggetti sani

⁽¹⁾ Pazienti esclusi in base ai criteri descritti nell' Analisi statistica.

⁽²⁾ $P(\chi^2)$ era 0.82, 0.85 per MP+D Vs MP-D, MP+D Vs GC rispettivamente

⁽³⁾ $P(\chi^2)$ era 0.98, 0.61 per MP+D Vs MP-D, MP+D Vs GC rispettivamente

⁽⁴⁾ $P(T\text{-test})$ era <0.001, 0.03, 0.02 per MP+D Vs GC, MP-D Vs GC, MP+D Vs MP-D rispettivamente

⁽⁵⁾ $P(T\text{-test}) > 0.05$ per tutti i confronti

NA: Non Applicabile

Tabella 3. Test-retest reliability.

Item	Kappa	99.9% IC limiti
Item 1	0.743	0.548 - 0.938
Item 2	0.875	0.758 - 0.992
Item 3	0.782	0.639 - 0.925
Item 4	NV	
Item 5	0.631	0.458 - 0.804
Item 6	0.843	0.715 - 0.972
Item 7	NV	
Item 8	0.814	0.671 - 0.958
Item 9	0.777	0.641 - 0.914
Item 10	NV	
Item 11	0.697	0.529 - 0.865
Item 12	NV	
Item 13	NV	
Item 14	0.798	0.662 - 0.934
Item 15	0.758	0.603 - 0.913
Item 16	0.760	0.628 - 0.891

NV: Non valutabile

Tabella 4. Punteggi totali nella SHAPS di pazienti dello studio PRIAMO raggruppati in base alla patologia

	SHAPS punteggio totale			N
	Media	Deviazione Standard	Range	
Malattia di Parkinson (MP)	1.82	2.11	0-12	939
Parkinsonismo Vascolare (VP)	2.40	2.93	0-12	68
Atrofia Multipla Sistemica (MSA)	2.25	2.61	0-8	28
Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)	3.07	2.72	0-9	27
Demenza con corpi di Lewy (DLB)	5.29	3.17	0-11	14
Degenerazione Cortico-basale (CBD)	4.57	2.82	0-8	7
Parkinsonismo indotto da farmaci	2.00	1.73	1-4	3
Parkinsonismo legato ad altre patologie neurologiche	0.00	-	.	1
Parkinsonismo post-encefalitico	9.00	-	-	1

Tabella 5: Impatto delle caratteristiche della patologia sulla gravità dell'anedonia.

Parametri	Coefficiente Beta	SE	Wald 95% Confiden- ce Limits	Pr > Chi Sq	
Età	0.0234	0.0084	0.0070	0.0398	0.0052
Demenza a corpi di Lewy Vs MP	2.7238	0.6990	1.3537	4.0938	<.0001
Apatia (si Vs no)	1.1043	0.1764	0.7585	1.4501	<.0001
MMSE (<23.8 Vs ≥23.8) ¹	0.7230	0.2494	0.2342	1.2118	0.0037
Ham-D (≥13 Vs ≤12) ²	0.9074	0.2029	0.5097	1.3052	<.0001

MMSE = Mini Mental State Examination; Ham-D = Hamilton Depression Rating Scale

¹ cut-off del MMSE (Measso et al., 1993)

² cut-off della Ham-D (Naarding et al., 2002)

Studio II

Relazione tra la depressione e le disfunzioni cognitive nella malattia di Parkinson senza demenza

Introduzione

I criteri diagnostici del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali-quarta edizione (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994) (MP+D) sono stati esaminati da esperti clinici della Malattia di Parkinson per valutare se essi sono criteri applicabili anche nei pazienti parkinsoniani per porre diagnosi di disturbo depressivo maggiore (Marsh et al., 2006). Gli esperti raccomandano di utilizzare un “*approccio inclusivo*” per valutare i sintomi depressivi nei pazienti parkinsoniani e di eliminare il criterio “dovuto agli effetti di una condizione medica generale”. Considerando questo approccio, però, si può erroneamente diagnosticare come depresso un paziente parkinsoniano che in realtà non è depresso ma che ha sintomi fisici molto gravi; tale problema può accadere perchè la maggior parte dei criteri del DSM IV si sovrappongono ai sintomi non motori (fisici o cognitivi) che sono caratteristici della MP. Dunque, la presenza di specifici sintomi motori e non motori connessi alla patogenesi della MP può portare a porre una diagnosi di depressione in assenza di un vero disturbo depressivo.

La sovrapposizione dei sintomi tipici della MP e con i sintomi somatici della depressione è un problema diagnostico ben noto nella MP (Gotham et al., 1986; Cummings, 1992; Brown e MacCarthy, 1990; Taylor e Saint-Cyr, 1990).

I sintomi rilevanti della depressione come “l’agitazione/rallentamento psicomotorio” e la “perdita di energia e facile affaticabilità”, “insonnia” si sovrappongono ai sintomi caratteristici della MP (Starkstein et al., 1990; Levin et al., 1988; Huber et al., 1990; Hoogendijk et al., 1998): infatti ad eccezione della “riduzione di appetito” e del “precoce risveglio mattutino”, i sintomi somatici non permettono di discriminare i pazienti parkinsoniani depressi da quelli non depressi (Leentjens et al., 2003).

Non è ancora chiaro quale sia il contributo della apatia e della anedonia o della loro compresenza alla diagnosi di depressione nella MP poichè nel DSM IV essi sono inclusi in un unico criterio diagnostico (non vengono separati).

Pertanto, per diagnosticare la depressione nei pazienti parkinsoniani gli esperti clinici raccomandano di utilizzare tutti i criteri del DSM IV ma di valutare la presenza di apatia e anedonia in modo separato (Marsh et al., 2006); dunque, potrebbe essere necessario indicare se sono presenti la perdita di interesse e/o la perdita di piacere quando si pone una diagnosi di depressione in un paziente affetto da MP.

Non è ancora chiaro quale peso ha la sovrapposizione dei sintomi cognitivi sulla diagnosi di depressione nella MP. Finora, le funzioni cognitive sono state esplorate in relazione alla depressione diagnosticata con vari strumenti. In alcuni studi, i pazienti parkinsoniani depressi e non depressi non mostrarono prestazioni significativamente diverse nelle prove cognitive (Beliauskas et al., 1989; Santamaria et al., 1986; Taylor et al., 1986 e 1988; Huber et al., 1988; Troster et al., 1995 a e ; Silberman et al., 2007). Tuttavia in altri studi è emerso che i pazienti parkinsoniani con depressione maggiore valutata mediante i criteri del DSM IV (Kuzis et al., 1997; Starkstein et al., 1989 e 1990; Cubo et al., 2000; Anguenot et al., 2002; Norman et al., 2002; Stefanova et al., 2006; Costa et al., 2006) o mediante la Beck Depression Inventory (Troster et al., 1995 a e b; Mayeux et al., 1981; Uekermann et al., 2003) riportarono prestazioni cognitive peggiori rispetto ai pazienti parkinsoniani senza depressione. In questi casi, le prestazioni cognitive furono esplorate mediante strumenti di screening come il MMSE (Starkstein et al., 1990; Cubo et al., 2000) o la Mattis Dementia Rating Scale (Troster et al., 1995 b; Norman et al., 2002) o mediante prove cognitive specifiche (Troster et al., 1995 a; Kuzis et al., 1997; Starkstein et al., 1989; Anguenot et al., 2002; Stefanova et al., 2006; Costa et al., 2006; Mayeux et al., 1981; Uekermann et al., 2003). La presenza di disfunzioni frontali fu esplorata solo in alcuni degli studi prima menzionati (Troster et al., 1995 a; Kuzis et al., 1997; Starkstein et al., 1989; Anguenot et al., 2002; Stefanova et al., 2006; Costa et al., 2006; Uekermann et al., 2003).

Nel presente studio è stata esplorata la relazione tra la depressione maggiore e i deficit cognitivi nei pazienti affetti dalla MP non dementi. Gli scopi di tale studio sono i seguenti: 1) determinare la presenza di disfunzioni esecutive nei pazienti parkinsoniani depressi; 2) caratterizzare la relazione tra i sintomi affettivo-motivazionali e le disfunzioni cognitive nei pazienti con MP e con diagnosi di depressione eseguita in base ai criteri del DSM IV; 3) valutare l'apatia e l'anedonia come sintomi che si sovrappongono ai disturbi affettivi e cognitivi della MP. Per

raggiungere tali scopi, sono stati arruolati pazienti affetti da MP non dementi con e senza depressione diagnosticata usando l'approccio inclusivo raccomandato da Marsh et al. (2006); inoltre il profilo cognitivo e comportamentale di tali pazienti è stato valutato mediante prove neuropsicologiche standardizzate.

Materiali e metodi

Soggetti

Sono stati arruolati in maniera consecutiva pazienti afferenti al Centro Parkinson dell'Università di Napoli Federico II. Per essere inclusi, i pazienti dovevano soddisfare i criteri per la diagnosi di MP idiopatica secondo la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (Gibb e Lees, 1988), non dovevano essere affetti da demenza definita secondo i criteri del DSM IV e non dovevano riportare un punteggio totale nel MMSE inferiore al punteggio soglia pari a 23.8 (Folstein et al., 1975; Measso et al., 1993). Tutti i pazienti arruolati dettero il consenso informato dopo essere stati informati sulla natura della ricerca.

Procedura

A tutti i pazienti parkinsoniani arruolati fu eseguita una valutazione neurologica includente la parte motoria del Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III, Fahn et al., 1987) e la scala di stadiazione della malattia Hoehn and Yahr (H&Y, Hoehn e Yahr, 1967) usate per valutare la gravità dei sintomi motori. L'età, la scolarità, durata della MP e trattamento furono raccolti e registrati. I pazienti furono sottoposti ad una intervista clinica semistrutturata basata sui criteri diagnostici del DSM IV per disturbo depressivo maggiore. Tali criteri richiedono che siano presenti 5 o più dei nove sintomi in un periodo di 2 settimane e che tale condizione rappresenti un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento. Almeno uno dei sintomi deve essere o umore depresso (criterio 1) o perdita di piacere o interesse (criterio 2).

Dopo l'intervista clinica semistrutturata, tutti i pazienti furono valutati con la Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D, Hamilton, 1960) che misura la gravità dei sintomi depressivi.

Come è stato raccomandato dagli esperti clinici nel presente studio è stato utilizzato un approccio inclusivo (Marsh et al., 2006): tutti i sintomi connessi alla depressione dovevano essere considerati nella diagnosi di depressione maggiore nel-

la MP, anche se tali sintomi si sovrapponevano ai sintomi della MP o di altre malattie. I pazienti compilarono la Snaith Hamilton Pleasure Scale (SHAPS, Snaith et al., 1995) per valutare il tono edonico ed una versione italiana della Apathy Evaluation Scale (AES, Marin et al., 1991) per quantificare la gravità dell'apatia.

Tutti i pazienti furono sottoposti ad una valutazione neuropsicologica mediante le seguenti prove standardizzate: 1) Frontal Assessment Battery (FAB, Dubois et al., 2000), una breve batteria di prove frontali; 2) le fluenze verbali fonologica (Caltagirone et al., 1979) e semantica (Spinnler e Tognoni, 1987) che valutano la produzione verbale controllata; 3) l'Aprassia Costruttiva di Milano (Spinnler e Tognoni, 1987), che esplora l'organizzazione spaziale e le abilità visuocostruttive; 4) lo Stroop Test (Barbarotto et al., 1998), consistente di 2 prove che non valutano le funzioni esecutive (prova di lettura: Stroop Tav I; prova di denominazione di colori: Stroop Tav II) e una prova frontale sensibile alla disfunzione della capacità di inibire risposte automatiche o apprese (tavola dell'incongruenza: Stroop Tav III). La batteria neuropsicologica fu somministrata quando i pazienti erano in fase "ON", di mattina e da un neuropsicologo esperto (dott.ssa Gabriella Santangelo); inoltre essa fu completata in una singola sessione della durata di circa due ore.

Analisi statistica

Differenze nella distribuzione delle variabili categoriali tra i gruppi sono state valutate mediante il χ^2 o il test di Fisher, quando appropriato. I confronti tra i gruppi su variabili continue furono eseguiti mediante l'analisi della varianza completata dal post-hoc Scheffè, dove appropriato.

Risultati

123 pazienti con MP sono stati arruolati in maniera consecutiva nel presente studio; di questi pazienti 63 (51.2%) risultarono depressi (MP+D) secondo i criteri del DSM IV e 60 (48.8%) non depressi (MP-D). I due gruppi (MP+D e MP-D) non differivano nelle variabili demografiche e cliniche e neanche nella prestazione al MMSE (tabella 1). Come atteso, relativamente al profilo comportamentale, il gruppo MP+D mostrò punteggi significativamente più elevati rispetto al gruppo MP-D nella SHAPS, nell'AES e nella Ham-D (tabella 2). Riguardo al profilo cognitivo, l'ANOVA rivelò che i pazienti depressi mostrarono una prestazione significativamente peggiore rispetto ai pazienti non depressi nella FAB, nella fluen-

za semantica, nella prova di copia, nella parte III dello Stroop test (incongruità). La differenza nella prova di fluenza verbale fonologica si avvicina alla significatività statistica. Non emerse alcuna differenza significativa nella seconda prova dello Stroop Test (denominazione di colori).

Poiché la diagnosi di depressione maggiore in base ai criteri del DSM IV richiede la presenza di umore depresso (criterio 1) o/e apatia/anedonia (criterio 2), il gruppo MP+D è stato diviso in tre sottogruppi in base alle loro risposte ai primi due criteri. Pertanto furono identificati i seguenti sottogruppi: 1) 20/63 pazienti che risposero affermativamente al criterio 1 (MP+D-1); 20/63 pazienti che risposero affermativamente al criterio 2 (MP+D-2) ed infine 23/63 pazienti che risposero affermativamente sia al criterio 1 sia al criterio 2 (MP+D-1+2). I tre sottogruppi non mostrarono differenze significative tra loro né rispetto ai pazienti del gruppo MP-D negli aspetti demografici e neurologici e nella prestazione al MMSE.

I profili cognitivi e comportamentali dei quattro gruppi di pazienti sono mostrati in tabella 3.

I quattro gruppi differirono significativamente nella gravità della depressione, dell'apatia e dell'anedonia. Il post-hoc Scheffè rivelò che i tre sottogruppi avevano punteggi nella Ham-D maggiori rispetto ai pazienti del gruppo MP-D. Inoltre il gruppo MP+D-2 mostrò valori più elevati nella AES (apatia) rispetto ai pazienti del gruppo MP-D e il sottogruppo MP+D-1+2 presentava punteggi nella SHAPS più alti rispetto al gruppo MP-D.

Riguardo al profilo cognitivo, i quattro gruppi mostrarono prestazioni significativamente differenti nella FAB e nella prova di copia. Il post-hoc Scheffè mostrò che il sottogruppo MP+D-2 riportò una prestazione significativamente peggiore rispetto ai pazienti del gruppo MP-D nelle prove di copia, mentre il gruppo MP+D-1+2 eseguirono prestazioni significativamente peggiori rispetto ai pazienti del gruppo MP-D sia nella prova di copia sia nella FAB.

L'apatia e l'anedonia non sono considerate in maniera separata nel secondo criterio diagnostico rilevante del DSM IV per episodio depressivo maggiore. Poiché entrambi i sintomi sono connessi alla MP e possono sovrapporsi alla depressione, il campione di MP+D è stato stratificato in base all'occorrenza di anedonia e/o di apatia clinicamente rilevante entrambe valutate considerando i cut-off della SHAPS (>2) e della AES (>38; Pluck e Brown, 2002), rispettivamente. Perciò, indipendentemente dai criteri 1 e 2 del DSM IV, i pazienti del gruppo MP+D sono

stati divisi nei seguenti gruppi: 1) 31/63 pazienti con un punteggio SHAPS ≤ 2 e un punteggio AES ≤ 38 (no apatia no anedonia Ap⁻ An⁻); 13/63 pazienti con apatia clinicamente rilevante (AES > 38 e SHAPS SHAPS ≤ 2 ; Ap⁺ An⁻); 3) 9/36 pazienti con anedonia clinicamente rilevante (AES ≤ 38 e SHAPS > 2; Ap⁻ An⁺); 4) 10 pazienti con anedonia e apatia entrambe clinicamente rilevanti (AES > 38 e SHAPS > 2; Ap⁺ An⁺). Come gruppo di controllo, furono selezionati 49 dei 60 pazienti del gruppo MP-D che non erano affetti da apatia o anedonia clinicamente rilevante quando misurate con la AES e la SHAPS, rispettivamente.

Come mostrato nella tabella 4, i cinque sottogruppi differirono in modo significativo nella FAB e nella prova di copia; il post-hoc Scheffè mostrò che il sottogruppo Ap⁺ An⁺ riportò una prestazione significativamente peggiore rispetto ai pazienti del gruppo di controllo.

Discussione

Nel presente studio è stato indagato il ruolo delle disfunzioni frontali nei pazienti parkinsoniani non dementi con diagnosi di depressione. In accordo con precedenti osservazioni (Serra-Mestres e Ring, 1999) in tale studio è stato riscontrato che i pazienti depressi mostrarono prestazioni significativamente peggiori rispetto ai pazienti non depressi nella prova frontale (prova dell'interferenza o incongruità) dello Stroop Test. Tale risultato suggerisce che esiste una associazione tra la depressione e la disfunzione della capacità di inibire risposte simil-automatiche e apprese. Inoltre i pazienti depressi mostrarono una deficitaria prestazione nella prova della fluenza semantica e tale risultato indicherebbe che i pazienti depressi tendono ad avere un deficit della capacità di recuperare materiale dal lessico interno piuttosto che un'alterazione del magazzino semantico. Tale risultato è in linea con precedenti studi (Troster et al., 1995 a; Starkstein et al. 1989; Stefanova et al., 2006).

Il presente studio è il primo ad aver utilizzato la FAB per esplorare le funzioni frontali nei pazienti con MP con e senza depressione. Il punteggio medio della FAB differiva significativamente tra i pazienti depressi (11.30 ± 3.04) e non depressi (12.93 ± 2.94): i pazienti depressi eseguirono tale batteria frontale in modo significativamente peggiore rispetto ai non depressi. Anche questo risultato dimostra una relazione tra i sintomi depressivi e la disfunzione del lobo frontale.

La prova di copia di figure semplici e complesse permette di esplorare non solo le abilità visuocostruttive ma anche le funzioni frontali come la capacità di formare strategie di organizzazione spaziale (Tekin e Cummings, 2002). Nel presente studio i pazienti depressi riportarono prestazioni deficitarie in tale prova. Questo risultato può rappresentare una estensione dei risultati trovati in altri studi nei quali furono valutate solo le abilità visuocostruttive mediante una rapida e semplice prova costruttiva inclusa nella Mattis Dementia Rating Scale (Troster et al., 1995 b; Norman et al., 2002) e mediante la richiesta di copiare solo due semplici figure (Mayeux et al., 1981).

Presi insieme questi risultati confermano l'ipotesi di una relazione forte tra la depressione e i deficit cognitivi nella MP (Troster et al., 1995 a e b; Kuzis et al., 1997; Starkstein et al., 1989; Anguenot et al., 2002; Stefanova et al., 2006; Costa et al., 2006; Uekermann et al., 2003). I nostri risultati non concordano con quelli emersi in un precedente studio (Silberman et al., 2007) in cui lo Stroop Test non rivelò alcuna differenza significativa tra la prestazione dei parkinsoniani depressi e quella dei non depressi. Questa discrepanza potrebbe dipendere dal fatto che nei due studi sono stati utilizzati criteri di esclusione diversi: infatti, i pazienti del presente studio erano tutti parkinsoniani non dementi invece i pazienti inclusi nello studio di Silberman et al. (2007), erano sia dementi che non dementi. Inoltre, i risultati del presente studio sono in disaccordo con quelli dello studio di Troster et al. (1995 a) nel quale le differenze tra le prestazioni neuropsicologiche dei pazienti depressi e non depressi non emergevano quando i due gruppi erano appaiati per la gravità dei deficit cognitivi; tale inconsistenza può dipendere dal fatto che anche nello studio di Troster et al. (1995 a), non furono esclusi pazienti con demenza e fu utilizzata la Beck Depression Inventory per valutare la depressione. Dunque, la divergenza tra i risultati del presente studio e quelli di precedenti studi potrebbero dipendere dalla diversità dei criteri di esclusione impiegati e dalla diversa metodologia utilizzata per valutare la depressione.

Questo è il primo studio che esplora il ruolo dell'anedonia e/o dell'apatia nella depressione associata alla MP. Innanzitutto, sono stati studiati pazienti parkinsoniani con diagnosi di depressione secondo i criteri diagnostici del DSM; poi, tali pazienti sono stati stratificati in tre gruppi in base alla presenza di una loro risposta affermativa al criterio 1 (umore depresso) e/o al criterio 2 (apatia/anedonia). Quando i pazienti depressi presentavano apatia/anedonia in assenza di umore de-

presso (criterio 1), le disfunzioni frontali e visuocostruttive erano più gravi di quelle dei pazienti non depressi. Inoltre, in assenza di umore depresso (criterio 1) l'apatia/anedonia, nei pazienti depressi le alterazioni visuocostruttive risultarono più gravi di quelle presentate dai pazienti non depressi.

Dal momento che nel criterio 2 del DSM IV l'anedonia e l'apatia non sono separate, i pazienti con e senza depressione sono stati stratificati in base alla presenza di tali sintomi utilizzando i cut-off delle scale SHAPS e AES per identificare la presenza di anedonia e apatia clinicamente rilevante.

Indipendentemente dalla diagnosi di depressione in base ai criteri DSM IV, la concomitanza di apatia e di anedonia sembra associarsi a più gravi deficit nelle prove visuoperceptive e visuospaziali. Tali deficit possono essere in parte causati da disfunzioni frontali che si manifesterebbero sottoforma di difficoltà nell'organizzare in modo sequenziale il comportamento (Cummings e Huber, 1992).

Risulta ancora poco chiara la relazione tra apatia ed anedonia. Uno studio (Isella et al., 2003) non ha rivelato alcuna relazione tra l'anedonia e l'apatia e i deficit cognitivi, invece Pluck e Brown (2002) trovarono che i pazienti parkinsoniani apatici mostravano livelli di anedonia più alti e disfunzioni frontali più gravi rispetto ai pazienti parkinsoniani non apatici. Nel presente studio è emerso che la presenza contemporanea di apatia e anedonia era associata a disfunzioni del lobo frontale in certi pazienti affetti da MP, particolarmente in quelli che avevano una diagnosi di depressione in base al criterio 2 del DSM IV. Dunque, l'apatia sembra essere associata alla depressione e alle disfunzioni del lobo frontale (Starkstein et al., 1992; Isella et al., 2002) e, pertanto, è ipotizzabile che il circuito del lobo frontale che controlla la motivazione sia coinvolto anche nella genesi dei sintomi depressivi (Levy e Dubois, 2006).

Presi insieme questi risultati indicano che nello spettro dei pazienti parkinsoniani i soggetti affetti da apatia e anedonia, (sintomi che possono essere causati da alterazioni del lobo frontale), potrebbero essere diagnosticati erroneamente come depressi se valutati in base ai criteri del DSM IV.

Diversi fattori rendono difficile eseguire una diagnosi di depressione nella MP: tra questi fattori vi sono 1) la sovrapposizione dei sintomi somatici tra la MP e le sindromi depressive e 2) la relazione tra depressione e le disfunzioni cognitive. E' possibile che la depressione nella MP risulti da uno specifico spettro di sintomi

che non è stato ancora ben identificato. Per esempio l'apatia e l'anedonia, che sono rilevanti per porre diagnosi di depressione, possono invece riflettere alterazioni nelle vie neuronali tipiche della MP, soprattutto quando tali sintomi affettivi si associano a disfunzioni cognitive del lobo frontale. Dunque, in certi casi, i criteri del DSM IV per diagnosi di depressione non permettono di distinguere un disturbo realmente affettivo da un disturbo cognitivo nella MP.

In conclusione, i risultati del presente studio indicano che le disfunzioni del lobo frontale sono frequentemente riscontrate nei pazienti Parkinsoniani con depressione. Infine, sebbene nessuna differenza cognitiva sia stata trovata tra gli endofenotipi della depressione, i pazienti parkinsoniani depressi caratterizzati da apatia e/o anedonia hanno mostrato significative alterazioni delle funzioni frontali rispetto ai pazienti parkinsoniani non depressi, mentre i pazienti parkinsoniani depressi caratterizzati soltanto da un umore depresso hanno mostrato un profilo cognitivo simile ai pazienti parkinsoniani non depressi. Presi insieme questi risultati indicano che sarebbe necessario nella MP utilizzare sia i criteri diagnostici del DSM IV per diagnosticare la depressione sia specifici strumenti per valutare in maniera separata l'apatia e l'anedonia, sintomi affettivi che possono occorrere anche in assenza di depressione (Kirsch-Darrow et al., 2006). Inoltre, i risultati del presente studio suggeriscono di valutare la presenza di disfunzioni frontali soprattutto nei pazienti con depressione caratterizzati da apatia e/o anedonia.

Tabella 1. Aspetti demografici e clinici (rappresentati mediante media \pm deviazione standard) dei pazienti affetti da malattia di Parkinson depressi (MP+D) e non depressi (MP-D) in base ai criteri del DSM IV.

	MP+D (n = 63)	MP-D (n = 60)	F	P
Età (anni)	63.62 \pm 11	63.82 \pm 9.25	0.041	0.915
scolarità (anni)	9.81 \pm 4.74	10.90 \pm 4.48	1.766	0.193
UPDRS-III	18.47 \pm 10.79	15.37 \pm 9.32	2.347	0.170
H&Y in fase on	1.63 \pm 0.58	1.50 \pm 0.48	1.490	0.254
Durata della MP (anni)	7.87 \pm 6.18	7.10 \pm 4.55	0.491	0.447
Sesso- M/F	34/29	40/20	2.068	0.150
MMSE	26.86 \pm 2.19	26.77 \pm 2.42	0.109	0.828

MP = malattia di Parkinson; UPDRS-III= Unified Parkinson's Disease Rating Scale; H&Y = scala Hoehn & Yahr; MMSE = Mini Mental State Examination.

Tabella 2. Confronti cognitivo e comportamentale tra pazienti affetti da malattia di Parkinson depressi (MP+D) e non depressi (MP-D) in base ai criteri del DSM IV

	MP+D (n = 63)	MP-D (n = 60)	F	P
HAM-D	16.51 ± 6.18	5.95 ± 3.30	136.993	0.000
SHAPS	1.75 ± 1.63	0.93 ± 1.19	9.837	0.002
AES	36.17 ± 8.24	31.72 ± 5.55	12.434	0.001
FAB	11.30 ± 3.04	12.93 ± 2.94	9.108	0.003
Fluenza semantica	13.9 ± 5.28	16.00 ± 4.45	5.494	0.019
Fluenza fonologica	25 ± 12.9	29.12 ± 10.99	3.725	0.060
Prova di copia	10.29 ± 2.99	12.12 ± 1.94	16.043	0.000
Stroop Test:				
denominazione di colori	26.84 ± 14.58	31.48 ± 12.62	3.354	0.063
Stroop Test: interferenza	9.23 ± 8.6	12.14 ± 7.24	3.989	0.047

Valori espressi sottoforma di media ± deviazione standard

HAM-D= Hamilton Depression Rating Scale; SHAPS= Snaith-Hamilton Pleasure Scale; AES= Apathy Evaluation Scale; FAB = Frontal Assessment Battery.

Le p significative sono evidenziate dal grassetto.

Tabella 3. Funzioni cognitive e comportamentali in tre sottogruppi di pazienti depressi (MP+D) stratificati in base alla risposta dei pazienti ai primi due criteri diagnostici della DSM IV per diagnosi di episodio depressivo maggiore.

	MP+D-1 (n=20)	MP+D-2 (n=20)	MP+D-1+2 (n=23)	MP-D (n=60)	F	P
HAM-D	16.10 ± 4.06*	14.90 ± 5.11*	18.26 ± 8.07*	5.95 ± 3.30	48.695	0.000
SHAPS	1.45 ± 1.19	1.45 ± 1.63	2.26 ± 1.88*	0.93 ± 1.19	4.940	0.003
AES	33.35 ± 6.04	39.00 ± 9.38*	36.17 ± 8.32	31.72 ± 5.55	6.432	0.000
FAB	11.70 ± 2.74	11.60 ± 3.51	10.70 ± 2.89*	12.93 ± 2.94	3.518	0.017
Fluenza semantica	13.62 ± 5.54	14.83 ± 6.64	13.34 ± 3.59	16.00 ± 4.45	2.164	0.089
Fluenza fonologica	27.15 ± 15.4	25.05 ± 13.34	23.09 ± 10.13	29.12 ± 10.99	1.600	0.193
Prova di copia	11.05 ± 1.82	9.60 ± 3.89*	10.22 ± 2.87*	12.12 ± 1.94	6.519	0.000
Stroop Test						
denominazione dei colori	28.35 ± 17.96	25.70 ± 14.98	26.86 ± 10.64	31.48 ± 12.62	1.228	0.295
Stroop Test: Interferenza	10.05 ± 10.86	8.80 ± 8.90	8.91 ± 5.94	12.14 ± 7.24	1.411	0.241

Valori espressi sottoforma di media ± deviazione standard

HAM-D= Hamilton Depression Rating Scale; SHAPS= Snaith-Hamilton Pleasure Scale; AES= Apathy Evaluation Scale; FAB = Frontal Assessment Battery.

* significativamente diverso dai pazienti parkinsoniani senza depressione (MP-D)

Le p significative sono evidenziati in grassetto

Tabella 4. funzioni cognitive e comportamentali in pazienti depressi stratificati in base ai cut-off della SHAPS e della AES e in pazienti non depressi che funge da gruppo di controllo (MP)

	MP (n=49)	Ap ⁻ /An ⁻ (n=31)	Ap ⁺ /An ⁻ (n=13)	Ap ⁻ /An ⁺ (n=9)	Ap ⁺ /An ⁺ (n=10)	F	P
FAB	12.96 ± 2.95	11.68 ± 3.03	10.62 ± 3.20	12.33 ± 2.91	10.10 ± 2.84	3.070	0.019
Fluenza semantica	15.87 ± 4.47	14.48 ± 5.38	13.34 ± 6.17	12.97 ± 3.82	13.70 ± 5.45	1.291	0.278
Fluenza fonologica	28.71 ± 11.25	27.94 ± 14.22	18.62 ± 12.92	24.78 ± 7.24	24.40 ± 10.73	2.024	0.096
Prova di copia	12.08 ± 1.99	11.06 ± 2.3	9.85 ± 3.26	9.78 ± 3.42	8.90 ± 3.81*	5.008	0.001
Stroop Test: denominazione di colori	31.63 ± 13.67	29.57 ± 16.95	24.31 ± 14.71	24.89 ± 7.49	23.7 ± 11.27	1.316	0.269
Stroop Test: Interferenza	12.48 ± 7.47	10.07 ± 10.09	8.31 ± 8.75	9.11 ± 6.47	8 ± 5.35	1.235	0.301

Valori espresso sottoforma di media ± deviazione standard

FAB = Frontal Assessment Battery

* significativamente diverso da MP (gruppo di controllo)

Le p significative sono evidenziate in grassetto

Studio III

Studio longitudinale neuropsicologico nei pazienti parkinsoniani con e senza allucinazioni

Introduzione

Le allucinazioni visive sono sintomi non motori riscontrabili nei pazienti affetti da malattia di Parkinson (MP). Le stime di prevalenza di tali sintomi variano da 8.8% a 44% (Barnes e David, 2001). Le allucinazioni uditive e tattili possono occorrere in concomitanza con quelle visive, ma rispetto a queste ultime si riscontrano con minor frequenza (Fénelon et al., 2000; Inzelberg et al., 1998). Le allucinazioni nella MP sono un rilevante fattore di rischio per l'istituzionalizzazione in case di cura e per la mortalità (Goetz e Stebbins, 1993; Aarsland et al., 2000). Uno studio autoptico retrospettivo ha dimostrato che le allucinazioni visive esordiscono generalmente nella seconda metà del corso della MP (Williams e Lees, 2005).

Le allucinazioni nella MP tendono ad essere una condizione patologica cronica e a progredire in gravità (Goetz et al., 2001; 2006). Nei primi tempi della loro occorrenza, le allucinazioni non spaventano il paziente, ma successivamente iniziano a diventare terrificanti e i pazienti perdono la capacità di critica e l'esame di realtà (*perdita di insight*) (Schrag, 2004); di conseguenza, in questi casi non si può più parlare di "allucinazioni benigne".

In letteratura sono reperibili pochi studi longitudinali che monitorano nel tempo il corso delle allucinazioni nei pazienti parkinsoniani. de Maindreville et al. (2005) esplorarono la prevalenza delle allucinazioni dopo un anno dalla visita basale e trovarono che gravi alterazioni del sonno, disturbi oculari, e gravi alterazioni delle strutture assiali erano i principali fattori predittivi dello sviluppo delle allucinazioni in quei pazienti che fino ad allora non avevano mai sperimentato fenomeni allucinatori.

Uno studio longitudinale della durata di 6 anni (Goetz et al., 2005) mostrò che le allucinazioni e i disturbi del sonno sono due sintomi comportamentali della MP distinti e che, pertanto, hanno una differente progressione. Altri due studi di follow-up osservarono che la progressione del declino cognitivo era più veloce nei pazienti parkinsoniani con allucinazioni rispetto a quello dei pazienti parkinsonia-

ni senza allucinazioni (Aarsland et al., 2004; Galvin et al., 2006), ma tali risultati furono ottenuti valutando lo stato cognitivo globale mediante semplici strumenti di screening come il MMSE o mediante interviste cliniche. Solo recentemente, Ramirez-Ruiz et al. (2007) hanno realizzato uno studio di follow-up a 1 anno e osservarono che i pazienti parkinsoniani non dementi con una storia di allucinazioni mostrarono un declino cognitivo più veloce, specialmente della memoria visiva e delle funzioni visuoperceptive-visuospatiali, rispetto ai pazienti parkinsoniani senza allucinazioni.

Lo scopo del presente studio fu monitorare le prestazioni cognitive di un gruppo di pazienti affetti da MP con e senza allucinazioni dopo due anni dalla visita basale (Grossi et al. 2005). La valutazione di base dimostrò che i pazienti non dementi e non depressi con allucinazioni riportarono prestazioni significativamente peggiori rispetto ai pazienti senza allucinazioni nelle prove di apprendimento verbale, nelle prove di richiamo immediato di materiale verbale e nelle prove di fluenza verbale fonologica e semantica, mentre la prestazione nelle prove esploranti altre funzioni cognitive (le abilità intellettive generali, il ragionamento visuo-spaziale e il richiamo differito di materiale verbale) non differivano tra i due gruppi (Grossi et al., 2005).

Nella presente ricerca sono stati somministrati gli stessi test neuropsicologici utilizzati nel precedente studio (Grossi et al., 2005), tuttavia sono state aggiunte sia una batteria di screening per valutare le funzioni esecutive mediate lobo frontale sia scale standardizzate per valutare i disturbi comportamentali e psichiatrici.

Il presente studio longitudinale ha l'ulteriore scopo di verificare l'ipotesi che le disfunzioni frontali possano predire lo sviluppo delle allucinazioni o della demenza nel corso della MP.

Materiali e metodi

Soggetti

48 pazienti affetti da MP che afferivano al "Centro Parkinson" presso la Facoltà "Federico II" di Napoli, furono arruolati in maniera consecutiva nel precedente studio (Grossi et al., 2005). Tali pazienti affetti da MP non erano dementi né depressi: infatti furono esclusi i pazienti che riportavano un punteggio globale corretto per età e scolarità al Mini Mental State Examination (MMSE) e coloro che avevano una diagnosi di depressione in base ai criteri diagnostici del DSM IV.

Nel precedente studio (Grossi et al., 2005; T₀), 14 dei 48 pazienti mostrarono fenomeni allucinatori (principalmente visivi), mentre i restanti 34 pazienti non lamentarono allucinazioni.

Per realizzare lo studio di follow-up (T₁), i 48 pazienti furono richiamati per essere sottoposti ad una nuova valutazione neurologica, psichiatrica e neuropsicologica dopo due anni dalla prima visita (T₀). Sette pazienti furono persi al follow-up (T₁): 2 di essi appartenevano al gruppo dei 14 pazienti con allucinazioni e 5 appartenevano al gruppo dei 34 pazienti senza allucinazioni al T₀. Inoltre, 5 pazienti morirono durante i due anni: di essi 3 appartenevano al gruppo dei pazienti con allucinazioni al T₀ e 2 appartenevano al gruppo dei pazienti senza allucinazioni al T₀. Un'analisi statistica mostrò che i pazienti morti non presentavano differenze significative rispetto ai pazienti sopravvissuti nelle variabili demografiche, cliniche e cognitive, sebbene la loro età media fosse inferiore a quella dei parkinsoniani sopravvissuti: tale differenza tendeva alla significatività statistica (età media 59.60 ± 10.62 anni vs 68.17 ± 9.01 anni; $P = 0.058$).

I restanti 36 pazienti (età media 68.17 ± 9.01 anni; scolarità media 10.11 ± 4.79 anni; durata media di malattia 6.64 ± 4.1 anni) furono nuovamente sottoposti ad una valutazione cognitiva, comportamentale e neurologica; la loro età, la loro scolarità, la durata della malattia e il trattamento farmacologico furono aggiornati. Le funzioni motorie di tutti i pazienti parkinsoniani furono valutate mediante la sezione motoria dell'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) mentre lo stadio della malattia fu identificato mediante la scala della stadiazione Hoehn e Yahr (H&Y). Tutti i pazienti dettero il loro consenso per partecipare allo studio dopo essere stati informati riguardo allo scopo della ricerca.

Strumenti

L'occorrenza delle allucinazioni fu rilevata utilizzando una intervista strutturata inclusa nella Parte B del Parkinson Psychosis Questionnaire. Dunque, fu possibile identificare i seguenti gruppi di pazienti: 1) pazienti che riportarono allucinazioni sia al T₀ sia al T₁ (A⁺ A⁺); 2) pazienti con allucinazioni al T₁ ma non al T₀ (A⁻ A⁺); 3) pazienti senza allucinazioni sia al T₀ sia al T₁ (A⁻ A⁻). Con questa scala fu possibile verificare se i pazienti che riportarono allucinazioni al T₀ non lamentassero più tali fenomeni psicotici al T₁ (A⁺ A⁻).

Tutti i pazienti furono sottoposti alla stessa batteria neuropsicologica somministrata al T₀: la versione italiana del MMSE; la fluenza verbale fonologica e semantica, usate per valutare la capacità di produrre materiale verbale in modo controllato; il test delle 15 Parole di Rey (sia la prova di richiamo immediato che la prova di richiamo differito di materiale verbale non strutturato) e le Matrici Progressive Colorate di Raven '47 per valutare il ragionamento logico-astratto. Inoltre, tutti i 36 pazienti furono sottoposti alla Frontal Assessment Battery (FAB), una breve batteria di screening per valutare le funzioni frontali.

Tutti i pazienti furono sottoposti ad una valutazione neuropsichiatria e comportamentale mediante il NeuroPsychiatric Inventory (NPI) per identificare la presenza e la gravità di 12 disturbi comportamentali; la Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D) per valutare la presenza e la gravità della sintomatologia depressiva; l'Activities of Daily Living (ADL) e l'Instrumental Activities of Daily Living (IADL), questionari che valutano l'autonomia funzionale. La Clinical Dementia Rating Scale (CDR) fu somministrata per valutare la presenza di una condizione dementigena.

La batteria neuropsicologica (costituita da test cognitivi e scale comportamentali) fu somministrata da un neuropsicologo esperto (dott.ssa Gabriella Santangelo) e completata in una singola sessione della durata di circa due o tre ore.

Analisi statistica

Differenze nella distribuzione delle variabili categoriali tra i gruppi sono state valutate mediante χ^2 o il test esatto di Fisher, quando appropriato. I confronti tra i gruppi rispetto alle variabili continue sono state eseguite mediante analisi multivariata della varianza completata con il test post-hoc di Scheffè, dove appropriato. Per valutare i cambiamenti neuropsicologici nel tempo nei differenti gruppi di pazienti, è stata eseguita una analisi multivariata per misure ripetute sui punteggi riportati nei test sia nel T₀ sia nel T₁. Infine, per identificare i fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo delle allucinazioni o di un deterioramento cognitivo grave dopo un periodo di 2 anni è stato eseguito un modello di regressione logistica binaria del tipo "Forward Stepwise". Il processo va avanti attraverso l'eliminazione delle variabili non significative (una alla volta partendo da quella con il t-statistico più basso) fino a giungere a una specificazione che include solo

variabili significative. Per realizzare questo scopo, tutte le variabili raccolte nel T₀ sono state divise in due variabili sulla base della mediana.

Risultati

Al follow-up (T₁), 21 dei 36 pazienti parkinsoniani (58.4%) sperimentarono fenomeni allucinatori, mentre 15 pazienti (41.6%) non sperimentarono allucinazioni. L'età, gli anni di scolarità, la durata della malattia, la dose giornaliera di levodopa, la dose equivalente giornaliera di levodopa, la durata del trattamento con levodopa o dopaminoagonisti non differivano tra i pazienti con e senza allucinazioni (Tabella 1). I pazienti con allucinazioni mostrarono un punteggio più alto nell'UPDRS e uno stadio più avanzato della malattia misurato mediante la scala H&Y rispetto ai pazienti senza allucinazioni (Tabella 1).

Tra i 36 pazienti, 9 sperimentarono allucinazioni sia al T₀ sia al T₁ (A⁺ A⁺), 12 pazienti riportarono allucinazioni solo al T₁ (A⁻ A⁺) e 15 non sperimentarono allucinazioni né al T₀ né al T₁ (A⁻ A⁻), mentre non ci fu nessun paziente che sperimentò allucinazioni solo al T₀ (A⁺ A⁻). Questi tre gruppi non mostrarono differenze significative nelle caratteristiche demografiche e cliniche (Wilks' $\lambda = 0.439$; $P = 0.611$).

Relativamente al profilo cognitivo, i tre gruppi mostrarono prestazioni significativamente differenti tra loro nella prova di fluenza verbale fonologica e semantica e nella prova di richiamo immediato di materiale verbale non strutturato (tabella 2). Il test post-hoc di Scheffè mostrò che i pazienti A⁺ A⁺ riportarono punteggi significativamente peggiori rispetto ai pazienti A⁻ A⁻ nella fluenza verbale fonologica. Anche se il punteggio totale riportato alla FAB non risultò differente tra i tre gruppi, i risultati della prova go/no-go risultarono significativamente differenti tra i tre gruppi, mentre la differenza tra la prestazione dei tre gruppi nella prova di fluenza fonologica si approssimava al livello di significatività statistica. Il post-hoc di Scheffè rivelò che i pazienti A⁺ A⁺ mostrarono prestazioni significativamente peggiori rispetto ai pazienti A⁻ A⁻ in questo test.

Riguardo al profilo comportamentale (tabella 3), i tre gruppi non differivano tra loro (Wilks' $\lambda = 0.090$; $P = 0.162$), tuttavia essi riportarono punteggi significativamente diversi nella CDR. L'analisi sui punteggi ottenuti nelle scale incluse nell'NPI mostrò che i punteggi dei tre gruppi differivano significativamente tra loro nella scala delle allucinazioni, come atteso, e nella scala dell'apatia; il post-

hoc Scheffè mostrò che i pazienti A⁺A⁺ e A⁻A⁺ riportarono punteggi più elevati nella scala delle allucinazioni e dell'apatia rispetto ai pazienti A⁻A⁻.

L'analisi multivariata sui punteggi ottenuti nelle sei prove neuropsicologiche somministrate sia al T₀ sia al T₁ (tabella 4) rivelò che il fattore "tempo" influiva significativamente su tutte le prove neuropsicologiche ad eccezione della fluenza verbale semantica. I tre gruppi mostrarono prestazioni significativamente differenti nella prova di richiamo immediato di materiale verbale e sulle fluenze verbali (fonologica e semantica). Il test post-hoc di Scheffè mostrò che, al T₀, i pazienti A⁺A⁺ riportarono prestazioni significativamente peggiori rispetto ai pazienti A⁺A⁺ nella prova di richiamo immediato di materiale verbale e nelle prove di fluenza fonologica e semantica, mentre i pazienti A⁻A⁺ eseguirono in modo significativamente peggiore le prove di fluenza verbale fonologica e semantica rispetto ai pazienti A⁻A⁻. Nel T₁, il test post-hoc di Scheffè ha mostrato che i pazienti A⁺A⁺ e A⁻A⁺ riportarono prestazioni significativamente peggiori rispetto ai pazienti A⁻A⁻ nella fluenza verbale fonologica e semantica. Non emerse una interazione significativa tra il fattore "tempo" e il fattore "gruppo" su nessuna variabile neuropsicologica.

La regressione logistica binaria, eseguita per identificare i fattori di rischio delle allucinazioni nei pazienti A⁻A⁻ e A⁻A⁺ (n = 27), mostrò che solo una prestazione deficitaria riportata nella prova di fluenza verbale fonologica al T₀ era un predittore indipendente dello sviluppo delle allucinazioni nel T₁ (odds ratio, 13.5; 95% CI: 1.34-135.98; P = 0.027).

Una regressione logistica binaria fu eseguita per identificare i fattori di rischio dello sviluppo della demenza: le allucinazioni e le altre variabili registrate nel T₀ furono usate come predittori, mentre un punteggio nella scala CDR pari a 0.5 fu utilizzato come variabile dipendente, tale soglia può essere considerata un indice affidabile di demenza nei pazienti affetti da MP (Galvin et al., 2006). In base a tale soglia, 22/36 pazienti furono classificati come affetti da un danno cognitivo diffuso lieve. La regressione logistica rivelò che la presenza di allucinazioni al T₀ era il primo predittore significativo di deterioramento cognitivo al T₁ (odds ratio, 10.1; 95% CI: 1.94 -51.54; P = 0.006), mentre il secondo predittore significativo risultò essere la fluenza fonologica (odds ratio, 6.1; 95% CI: 1.04-35.03; P = 0.045).

Discussione

Nel presente studio viene descritta l'evoluzione del funzionamento cognitivo (particolarmente frontale) di un campione di pazienti affetti da MP con e senza allucinazioni. In uno studio precedente (Grossi et al., 2005) è stato riportato che i pazienti parkinsoniani non dementi con allucinazioni riportarono prestazioni significativamente peggiori nella fluenza verbale fonologica e semantica e nella prova di richiamo immediato delle 15 parole di Rey rispetto a pazienti parkinsoniani non dementi senza allucinazioni. Dopo due anni, la prestazione in tali prove cognitive peggiorò in maniera significativa in tutti i pazienti, ma, come nel precedente studio (Grossi et al., 2005), i pazienti senza allucinazioni eseguirono meglio tali prove cognitive rispetto ai pazienti con allucinazioni, indipendentemente dal fatto che le allucinazioni fossero state presenti sia al T₀ che al T₁ o solo al T₁. Questi risultati presi insieme a quelli relativi ad una prestazione significativamente deficitaria dei pazienti allucinati nella prova go/no-go inclusa nella FAB confermarono l'ipotesi che le allucinazioni connesse alla MP fossero associate alle disfunzioni frontali. La possibile relazione tra le disfunzioni esecutive e lo sviluppo delle allucinazioni ha ricevuto ulteriori conferme dal risultato che una prestazione deficitaria nella prova di fluenza verbale fonologica al T₀ fosse associata a un maggior rischio di sviluppare le allucinazioni nel T₁ (nei due anni successivi alla visita di base), indipendentemente da altri fattori connessi alla MP. Questo è un interessante risultato che sembra essere connesso in modo specifico al fatto che il campione di parkinsoniani non presentava un deterioramento cognitivo o una diagnosi di depressione al T₀. Questo studio dunque si differenzia dagli altri studi perché in essi furono reclutati pazienti parkinsoniani non selezionati (Sanchez-Ramos et al., 1996; Barnes e David, 2001; Holroyd et al., 2001; Fénelon et al., 2000; Williams e Lees, 2005) o furono utilizzati soltanto test di screening cognitivi non sensibili ad una disfunzione frontale (Goetz et al., 2001; de Maindreville et al., 2005).

I risultati del presente studio sono in accordo con quelli derivanti da studi neurofunzionali per immagini (Stebbins et al., 2004; Nagano-Saito et al., 2004; Matsui et al., 2006), nei quali è stato dimostrato che pazienti parkinsoniani con allucinazioni presentavano gravi alterazioni funzionali del lobo frontale rispetto ai pazienti parkinsoniani senza allucinazioni, sebbene questo non sia un risultato costante (Oishi et al., 2005; Matsui et al., 2006; Ramirez-Ruiz et al., 2007; Boecker et al., 2007).

Questi risultati confermerebbero l'ipotesi che le alterazioni della capacità di monitoraggio della realtà (source-monitoring) in concomitanza con gravi deficit percettivi, non valutati nel presente studio (ma vedi Ramirez-Ruiz et al 2006; 2007), siano connessi allo sviluppo delle allucinazioni nella MP (Barnes et al., 2003). Attualmente, il risultato di un deficit della capacità attentiva del controllo inibitorio nei pazienti con allucinazioni (evidenziato dalla deficitaria prestazione nella prova go/no-go della FAB) confermerebbe sia recenti ipotesi sui meccanismi patogenetici delle allucinazioni (Collerton et al., 2005) sia il recente modello in base al quale le allucinazioni nella MP possono essere connesse ad un deficit del sistema del controllo della realtà localizzato a livello dell'encefalo (Diederich et al., 2005).

Alcuni studi hanno proposto che le allucinazioni (Aarsland et al., 2003 e 2004 ; Galvin et al., 2006) e una scarsa prestazione nella prova di fluenza verbale fonologica (Jacobs et al., 1995; Mahieux et al., 1998; Levy et al., 2002) possono predire lo sviluppo di un deterioramento cognitivo globale nella MP, ma, per la prima volta, i risultati del presente studio evidenziano che sia la presenza di allucinazioni sia una ridotta fluenza verbale possono predire il declino cognitivo nella MP.

L'unico contributo di questi risultati consiste nel dimostrare che l'osservazione clinica da una prospettiva neuropsicologica e comportamentale può permettere di identificare pazienti parkinsoniani a rischio di sviluppare una condizione demenziale.

Nella valutazione T₁, i pazienti A⁺A⁺ si mostrarono significativamente più apatici e riportarono punteggi significativamente più elevati nella scala CDR rispetto ai pazienti senza allucinazioni. Questi aspetti comportamentali, insieme a specifiche disfunzioni frontali, delineano un quadro clinico consistente con la diagnosi di demenza sottocorticale la quale coincide con il tipo di demenza attesa nella patologia degenerativa dei gangli della base (Cummings e Benson, 1984; Turner et al., 2002).

I risultati del presente studio sostengono l'ipotesi che le allucinazioni nella MP non sono un disturbo transitorio ma piuttosto una condizione cronica e che possono diventare più frequenti quando la malattia progredisce (Schrag et al., 2007). Nel presente studio, infatti, tutti i pazienti parkinsoniani con allucinazioni al T₀ continuarono a sperimentare tali fenomeni psicotici al T₁, mentre il 25% di pazienti senza allucinazioni al T₀ svilupparono allucinazioni durante i due anni suc-

cessivi al T₀. In due anni, dunque, la prevalenza delle allucinazioni aumentò in maniera significativa dal 29.2% al 58.3% ($\chi^2 = 7.2$, $df = 1$; $P = 0.007$), mentre nessun incremento fu evidenziato in uno studio di follow-up a 1 anno (de Maindreville et al., 2005). Tra i pazienti che completarono il presente studio di follow-up, quelli con allucinazioni non differivano dai pazienti senza allucinazioni rispetto alla dose giornaliera di levodopa e alla dose equivalente giornaliera di levodopa. Questi risultati indicano che l'uso della levodopa o di altri farmaci antiparkinsoniani non erano associati allo sviluppo delle allucinazioni (Goetz et al., 2001; Sanchez-Ramos et al., 1996; Holroyd et al., 2001; Graham et al., 1997; Aarsland et al., 1999) e che tali fenomeni psicotici non erano semplicemente un effetto dei farmaci dopaminergici ma piuttosto un sintomo della MP il cui sviluppo era probabilmente facilitato dai farmaci. Inoltre pazienti con e senza allucinazioni differivano rispetto alla gravità della MP: i pazienti con allucinazioni si trovavano in una fase più avanzata della MP rispetto ai pazienti senza allucinazioni; tale risultato è in accordo con altri precedenti studi (Graham et al., 1997; Aarsland et al., 1999; Holroyd et al., 2001; Fénelon et al., 2000).

Un altro risultato rilevante del presente studio riguarda la bassa mortalità osservata: infatti soltanto 5 pazienti (10.4%) del campione arruolato nel T₀ morirono dopo due anni, un valore dunque più basso di quello riportato in altri studi longitudinali (Goetz et al., 1995; 2001). La discrepanza tra i risultati emersi nel presente studio e quelli derivanti da precedenti ricerche potrebbe dipendere dal fatto che i pazienti arruolati nel presente studio vivevano a casa (avevano un supporto familiare e sociale) ed erano selezionati in base alla assenza di depressione e di deterioramento cognitivo, due condizioni che hanno un forte impatto sulla mortalità (Hughes et al., 2004). Nel presente studio la differenza tra la mortalità dei pazienti con allucinazioni (3 pazienti: 21.4%) e dei pazienti senza allucinazioni (2 pazienti: 5.9%) non risultò significativa (test esatto di Fisher: $P = 0.14$), questo risultato è consistente con quello di uno studio longitudinale (Goetz et al., 2001) nel quale la mortalità era pari al 27.6% nei pazienti con allucinazioni e pari al 21.7% nei pazienti senza allucinazioni.

In conclusione, il presente studio fornisce nuovi risultati riguardo alla storia naturale della malattia nei pazienti parkinsoniani non dementi. Questo studio dimostra che la ridotta fluenza verbale può predire lo sviluppo delle allucinazioni e, perciò, si raccomanda di valutare le funzioni frontali/esecutive in tutti i pazienti affetti

dalla MP nella pratica clinica, utilizzando almeno una prova facile e veloce da somministrare come la fluenza verbale (fonologica e semantica). I pazienti parkinsoniani con allucinazioni e con una prestazione deficitaria nella prova di fluenza verbale fonologica dovrebbero essere monitorati poiché essi sono a rischio di sviluppare una demenza sottocorticale nel giro di pochi anni (2 anni). Anche se per l'esigua numerosità del campione è richiesta cautela nell'eseguire delle inferenze generali, il presente studio rafforza l'ipotesi che la MP può essere concettualizzata soprattutto come una malattia neuropsichiatria i cui aspetti affettivi, psichiatrici, motori e cognitivi possono essere compresi meglio seguendo una prospettiva neurobiologica integrata (Weintraub e Stern, 2005).

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da MP con e senza allucinazioni (I risultati sono mostrati in termini di media \pm deviazione standard).

	Pazienti senza allucinazioni (n = 15)	Pazienti con allucinazioni (n = 21)	F	P
Età (anni)	70.1 \pm 8.6	69.6 \pm 9.5	0.021	0.886
Scolarità (anni)	10.3 \pm 4.3	10 \pm 5.2	0.026	0.872
Durata della MP (anni)	7.3 \pm 3.8	10 \pm 4.9	3.217	0.082
Stadiazione clinica Hoehn and Yahr	1.9 \pm 0.5	2.9 \pm 1.2	10.057	0.003
Unified Parkinson's Disease Rating Scale	20.3 \pm 9.4	29.5 \pm 15.3	4.179	0.049
L-DOPA (mg al giorno)	492.5 \pm 256.2	586.3 \pm 298.4	0.970	0.332
L-DOPA dose equivalente (mg al giorno)	717.2 \pm 283	876.4 \pm 606.5	0.890	0.352
Durata del trattamento con L-DOPA	7.1 \pm 3	9.7 \pm 5.1	2.507	0.125
Durata del trattamento con dopaminoagonisti	5.4 \pm 2	6.9 \pm 3.5	1.810	0.190
Trattamento con L-DOPA (n. di pazienti)	15	19	1.513	0.129
Trattamento con dopamino agonisti (n. di pazienti)	11	13	0.514	0.473
Trattamento con amantadina (n. di pazienti)	3	2	0.803	0.370
Trattamento con neurolettici (n. di pazienti)	1	7	3.600	0.058
Trattamento con anticolinergici (n. di pazienti)	0	3	2.338	0.126

Tabella 2. Caratteristiche demografiche, cliniche e neuropsicologiche (media \pm deviazione standard) rilevate al follow-up in pazienti che non hanno mai sperimentato allucinazioni (A⁻A⁻), pazienti con allucinazioni solo al follow-up (A⁻A⁺), pazienti con allucinazioni sia alla visita di base sia al follow-up (A⁺A⁺).

Parametri	A ⁻ A ⁻ pazienti (n = 15)	A ⁻ A ⁺ pazienti (n = 12)	A ⁺ A ⁺ pazienti (n = 9)	F	P
Età (anni)	70.1 \pm 8.6	67.7 \pm 9.9	72.1 \pm 9	0.594	0.558
Scolarità (anni)	10.3 \pm 4.3	8.7 \pm 5.4	11.7 \pm 4.7	0.964	0.392
Durata della MP	6.2 \pm 2.9	9.4 \pm 4.6	10.5 \pm 5	1.304	0.285
Stadiazione clinica					
Hoehn and Yahr	2 \pm 0.5	3 \pm 1.4	2.8 \pm 0.9	3.259	0.530
UPDRS parte motoria	19 \pm 9.8	31.4 \pm 18.3	25.8 \pm 11.6	2.322	0.116
L-DOPA dose giornaliera	499.2 \pm 298.7	544.4 \pm 479.2	844.8 \pm 359.9	2.745	0.081
MMSE	26.2 \pm 2.7	25 \pm 4.2	23.3 \pm 6.2	1.270	0.294
Fluenza Fonologica	29.7 \pm 14.1	20.2 \pm 10.8	18.3 \pm 13*	5.348	0.010
Fluenza Semantica	15.6 \pm 5.6	11.3 \pm 5.6	9.5 \pm 5.3	3.54	0.041
Matrici Progressive Colorate					
di Raven '47	22.5 \pm 8.2	21 \pm 7.3	17.5 \pm 7.3	2.373	0.109
15 parole di Rey:					
richiamo immediato	26.1 \pm 7.2	21 \pm 5.4	18.3 \pm 10.9	3.595	0.039
15 parole di Rey:					
richiamo differito	4.7 \pm 3.3	3.6 \pm 2.5	3 \pm 1.9	1.769	0.187
FAB – Punteggio totale	12.4 \pm 3	9.7 \pm 3.5	10 \pm 4	4.768	0.436
FAB – Somiglianze	1 \pm 1	1 \pm 0.7	1.7 \pm 1	1.768	0.186
FAB – Fluenza fonologica	2.4 \pm 0.7	2 \pm 0.7	1.6 \pm 1.1	2.817	0.074
FAB – Serie Motorie	2.3 \pm 0.9	1.4 \pm 1.2	1.7 \pm 1.2	2.482	0.099
FAB – Istruzioni conflittuali	2.1 \pm 1	1.2 \pm 1.3	1.7 \pm 1.3	1.627	0.212
FAB – Go-no go	1.6 \pm 1.1	1.1 \pm 0.9	0.4 \pm 0.5*	4.344	0.021
FAB – Comportamento di					
prensione	3 \pm 0	3 \pm 0	3 \pm 0	-	-

Note. UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini Mental State Examination; FAB, Frontal Assessment Battery. *significativamente differenti da A⁻A⁻

Tabella 3. Caratteristiche comportamentali (media \pm deviazione standard) nel follow-up di pazienti senza allucinazioni alla visita di base e al follow-up (A⁻A⁻), di pazienti con allucinazioni solo al follow-up (A⁻A⁺), e di pazienti con allucinazioni sia alla visita di base sia al follow-up (A⁺A⁺).

	A ⁻ A ⁻	A ⁻ A ⁺	A ⁺ A ⁺	F	P
Ham-D	10 \pm 5.9	16.3 \pm 8.2	16.7 \pm 9.8	2.662	0.086
CDR	0.4 \pm 0.6	1.05 \pm 0.7	1.3 \pm 1	3.857	0.032
ADL (funzioni perse)	1.3 \pm 1.3	2.6 \pm 2.1	2.6 \pm 2.3	1.807	0.181
IADL (funzioni perse)	1.4 \pm 2.1	2.6 \pm 2.3	3.2 \pm 2.9	1.222	0.309
NPI - distress del caregiver	11.7 \pm 9.9	20.9 \pm 15.1	20.2 \pm 14.2	2.290	0.119
NPI - punteggio totale	20.5 \pm 19.9	40.8 \pm 32.7	43.6 \pm 33.9	2.799	0.077
NPI - deliri	0.5 \pm 1.6	2.1 \pm 4.1	1.1 \pm 2.3	1.006	0.377
NPI - allucinazioni	0 \pm 0	3.4 \pm 4*	2.9 \pm 4.6*	4.236	0.023
NPI - agitazione/aggressione	1.5 \pm 3.2	3.7 \pm 4.2	2.3 \pm 4.1	1.071	0.355
NPI - depressione o disforia	3.5 \pm 3.7	4.8 \pm 5.3	4.7 \pm 4.7	0.315	0.732
NPI - ansia	3.4 \pm 4.5	3 \pm 4.1	5 \pm 5.6	0.492	0.616
NPI - euforia	0 \pm 0	1 \pm 1.9	1.3 \pm 4	1.146	0.331
NPI - apatia o indifferenza	0.8 \pm 2.4	6 \pm 6*	6.7 \pm 5.6*	6.078	0.006
NPI - disinibizione	2.1 \pm 3.7	2.7 \pm 4.8	3 \pm 5.2	0.141	0.869
NPI - irritabilità o labilità	2.5 \pm 3.5	2.5 \pm 4.2	4.2 \pm 4.5	0.623	0.543
NPI - disturbi motori	0.6 \pm 2.3	2.3 \pm 4.8	2.9 \pm 5.2	1.051	0.361
NPI - disturbi del sonno	4.5 \pm 4.7	7.1 \pm 5.1	6.6 \pm 4.5	1.038	0.366
NPI - appetito	1.7 \pm 3.5	2.4 \pm 4.2	3.8 \pm 5.3	0.689	0.509

Ham-D = Hamilton Depression Scale; ADL = Activities of Daily Living; IADL = Instrumental Activities of Daily Living; CDR= Clinical Dementia rating Scale; NPI = Neuropsychiatric Inventory. *significativamente differente da A⁻A⁻.

Tabella 4. Prestazioni neuropsicologiche (media \pm deviazione standard) nelle due valutazioni di pazienti senza allucinazioni in entrambe le valutazioni (A⁻A⁻), di pazienti con allucinazioni solo nel follow-up (A⁻A⁺), nei pazienti con allucinazioni in entrambe le valutazioni (A⁺A⁺).

Test	Tempo	A ⁻ A ⁻	A ⁻ A ⁺	A ⁺ A ⁺	Effetto principale:		Effetto principale:	
					Tempo		Gruppo	
					F	P	F	P
MMSE	T ₀	27.4 \pm 1.9	26.8 \pm 2.2	27.4 \pm 2	10.605	0.003	0.933	0.404
	T ₁	26.2 \pm 2.7	24.8 \pm 4.3	24.9 \pm 4.4				
Richiamo imm.	T ₀	37.3 \pm 9.3	33.23 \pm 3	31 \pm 6.8*	72.611	0.000	4.227	0.023
	T ₁	26.1 \pm 7.2	20.5 \pm 5.5	20.4 \pm 9.7				
Richiamo diff.	T ₀	8.2 \pm 2.6	6.1 \pm 3.7	7.9 \pm 1.9	55.481	0.000	1.547	0.228
	T ₁	4.7 \pm 3.3	3.4 \pm 2.6	3.4 \pm 1.7				
RCPM	T ₀	24.9 \pm 5.8	26 \pm 5.7	22.4 \pm 6.3	16.318	0.000	1.783	0.184
	T ₁	22.5 \pm 8.2	20.3 \pm 7.2	17.5 \pm 7.3				
Fluenza F	T ₀	35.7 \pm 8	27.2 \pm 3*	26.6 \pm 9.5*	13.522	0.001	4.923	0.014
	T ₁	29.7 \pm 14.1	20.4 \pm 11.3*	20.1 \pm 12.7*				
Fluenza S	T ₀	16.4 \pm 3.5	12.5 \pm 3.3*	11.4 \pm 2.2*	2.305	0.139	7.620	0.002
	T ₁	15.6 \pm 5.6	11.1 \pm 5.8*	10.4 \pm 4.9*				

MMSE = Mini Mental State Examination; Richiamo imm. = Richiamo immediato delle 15 parole di Rey; Richiamo diff. = Richiamo differito delle 15 parole di Rey; RCPM = Matrici Progressive Colorate di Raven 47; Fluenza F = Fluenza Fonologica; Fluenza S = Fluenza Semantica. *significativamente differente da A⁻A⁻.

III.2. Conclusioni

Sebbene la malattia di Parkinson sia stata sempre considerata un disturbo dell'attività motoria, i risultati dei tre studi, precedentemente descritti, rafforzano l'idea che tale patologia debba essere concettualizzata come una malattia neuropsichiatrica (Weintraub e Stern, 2005) . Dai tre studi emerge che disturbi affettivi, comportamentali, deficit cognitivi e disturbi psicotici possono essere particolarmente frequenti nella MP e che, pertanto, sembra opportuno riconoscere e valutare nella pratica clinica la presenza e la gravità di tali sintomi mediante specifici strumenti di valutazione. I risultati indicano la rilevanza di utilizzare questionari allo scopo di indagare la presenza di disturbi affettivi e motivazionali come la depressione e l'anedonia mediante la somministrazione della versione italiana della SHAPS, validata nei pazienti parkinsoniani. Inoltre i risultati indicano la necessità di valutare anche la presenza di deficit cognitivi soprattutto di tipo frontale perché una loro alterazione è risultata predittiva dello sviluppo di fenomeni allucinatori e di una franca demenza nel tempo nei pazienti affetti dalla MP. Infine i risultati confermano la necessità di indagare separatamente la presenza di depressione e di apatia nei pazienti parkinsoniani utilizzando non solo i criteri diagnostici del DSM IV ma anche scale specifiche per la apatia. In conclusione, i risultati confermano che oltre a valutare la presenza dei sintomi motori è necessario valutare i sintomi non motori che sembrano ridurre la qualità di vita del paziente parkinsoniano in misura maggiore rispetto ai sintomi motori.

Bibliografia

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:1906-1911.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-392.
- Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease. A Community-Based Study. *Arch Neurol* 1999;56:595-601.
- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:492-496.
- Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:938-942.
- Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:42-49.
- Ahlskog JE. Challenging conventional wisdom: the etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:271-282.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatry Association; 1994.
- Anguenot A, Loll PY, Neau JP, Ingrand P, Gil R. Depression and Parkinson's Disease: study of a series of 135 Parkinson's patients *Can J Neurol Sci* 2002;29:139-146.
- Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, Beer HF, Madeja UD, Leenders KL. [¹¹C]raclopride and positron emission tomography in previously untreated patients with Parkinson's disease: Influence of L-dopa and lisuride therapy on striatal dopamine D₂-receptors. *Neurology*. 1994;44:1325-1329.
- Barbarotto R, Laiacona M, Frosio R, Vecchio M, Farinato A, Capitani E. A normative study on visual reaction times and two Stroop colour-word tests. *Ital J Neurol Sci* 1998;19:161-170.
- Barnes J, Boubert L, Harris J, Lee A, David AS. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003;41:565-574.

Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:727-733.

Beliauskas LA, Glantsz RH. Depression type in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:597-604.

Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphee GJ, Grosset DG. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord.* 2000;15:692-698.

Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, Speelman JD, Horstink MH, Sips HJ, Dierckx RA, Versijpt J, Decoo D, Van Der Linden C, Hadley DM, Doder M, Lees AJ, Costa DC, Gacinovic S, Oertel WH, Pogarell O, Hoeffken H, Joseph K, Tatsch K, Schwarz J, Ries V. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord.* 2000;15:503-510.

Benarroch EE. Central neurotransmitters and neuromodulators in cardiovascular regulation. In: Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic failure*, 4th edn. Oxford, UK: Oxford University Press, 1999;37-44.

Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D, Conrad B, Forstl H, Haussermann P. Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch Neurol* 2007;64:984-988.

Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol.* 1984;41(5):485-490.

Bosboom JL, Stoffers D, Wolters ECh Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2004;111(10-11):1303-1315.

Bowen FP, Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: alterations in spatial orientation as determined by a route-walking test. *Neuropsychologia.* 1972;10(3):355-361.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-210.

Bradley VA, Welch JL, Dick DJ. Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1228-1235.

Braffman BH, Grossman RI, Goldberg HI, Stern MB, Hurtig HI, Hackney DB, Bilaniuk LT, Zimmerman RA. MR imaging of Parkinson disease with spin-echo and gradient-echo sequences. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;152:159-165.

Brooks DJ. Motor disturbance and brain functional imaging in Parkinson's disease. *European Neurology* 1997;38(Suppl.2):26-32.

Brown RG, MacCarthy B. Psychiatric morbidity in patients with Parkinson's disease. *Psychol Med* 1990;20:77-87.

Brown RG, Marsden CD. Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain.* 1986;109 (Pt 5):987-1002.

Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci* 2000;23:412-417.

Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:445-454.

Buytenhuijs EL, Berger HJ, van Spaendonck Kp, Horstink MW, Borm GF, Cools AR. Memory and learning strategies in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1994; 32: 335-342.

Caltagirone C, Gainotti G, Fasullo C, Miceli G. Validity of some neuropsychological test in the assessment of mental deterioration. *Acta Psychiatr Scand* 1979;60:50-56.

Chapman C, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *Journal of Abnormal psychology.* 1976;85:374-382.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5:235-245.

Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005;5:275-283.

Chaudhuri KR. Nocturnal symptom complex in PD and its management. *Neurology* 2003;61(Suppl. 3):S17-S23.

Chemerinski E, Robinson RG. The neuropsychiatry of stroke. *Psychosomatics* 2000;41:5-14.

Chio A, Magnani C, Schiffer D. Prevalence of Parkinson's disease in Northwestern Italy: comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases. *Mov Disord.* 1998;13:400-405.

Cole SA, Woodard JL, Juncos JL, et al. Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:20-25.

Collerton D, Perry E, McKeith I. Why people see things that are not there: a novel Perception and Attention Deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci.* 2005;28:737-757.

Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain* 1992; 115 (Pt 6): 1701-1725.

Cooper JA, Sagar HJ. Encoding deficits in untreated Parkinson's disease. *Cortex* 1993; 29: 251-265.

Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Pasqualetti P, Caltagirone C. Major and minor depression in Parkinson's disease: a neuropsychological investigation. *Eur J Neurol* 2006;13:972-980.

Cubo E, Bernard B, Leurgans S, Raman R. Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:331-334.

Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984;41:874-879.

Cummings JL, Huber SJ. Visuospatial abnormalities in Parkinson's disease. In: Huber SJ, Cummings JL, editors. *Parkinson's disease: behavioral and neuropsychological aspects*. New York: Oxford University Press; 1992:59-73.

Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443-454.

Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia* 2002;40:2257-2267.

Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Welter ML, Mesnage V, Agid Y et al. Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:775-779.

de Maindreville AD, Fenelon G, Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Mov Disord.* 2005;20:212-217.

Del Tredici K, Braak H. Idiopathic Parkinson's disease: staging an α -synucleinopathy with a predictable pathoanatomy. In: Kahle P, Haass C, eds. *Mo-*

lecular mechanisms in Parkinson's disease. Georgetown, TX: Landes Bioscience, 2004;1-32.

Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord.* 2005;20:130-140.

Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1997;244(1):2-8.

Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-1626.

Duguid JR, De La Paz R, DeGroot J. Magnetic resonance imaging of the midbrain in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1986;20:744-747.

Ehrt U, Bronnick K, Leentjens AF, Larsen JP, Aarsland D. Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:252-258.

Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000;123:1155-1160.

Emre M What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 2003;18 Suppl 6:S63-71.

Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 1985; 35:1731-1741.

Fahn S, Elton RL. Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease.* Florham Park, NJ: MacMillan; 1987;2:153-304.

Fawcett J, Clark DC, Scheftner WA, Gibbons RD. Assessing anhedonia in psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:79-84.

Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziégler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-745.

Fibiger HC. The neurobiological substrates of depression in Parkinson's disease: a hypothesis. *Can J Neurol Sci* 1984;11:105-107.

Folstein M, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatr Res* 1975;12,189-198.

Franken IH, Rassin E, Muris P. The assessment of anhedonia in clinical and non-clinical populations: further validation of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS). *J Affect Disord* 2007;99(1-3):83-89.

Franz M, Lemke MR, Meyer T, Ulferts J, Puhl P, Snaith RP. [German version of the Snaith-Hamilton-Pleasure Scale (SHAPS-D). Anhedonia in schizophrenic and depressive patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1998;66:407-413.

Galvin JE, Pollack J, Morris JC. Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006;67:1605-1611.

Garcia-Borreguero D, Larosa O, Bravo M. Parkinson's disease and sleep. *Sleep Med Rev* 2003;7:115-129.

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999;56:33-39.

Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body in the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.

Gibb WR, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1989;15:27-44.

Giladi N, McMahon D, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, Fahn S. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology*. 1992;42:333-339.

Goetz C, Fan W, Leugarns S, Bernard B, Stebbins GT. The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006;63:713-716.

Goetz CG, Leugarns S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:2078-2082.

Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:669-671.

Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:2227-2229.

Goetz CG, Wu J, Curgian LM, Leugarn S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2005;64:81-86.

Goldenberg G, Wimmer A, Auff E, Schnaberth G. Impairment of motor planning in patients with Parkinson's disease: evidence from ideomotor apraxia testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(11):1266-1272.

Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:381-389.

Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinosi s in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:434-440.

Grossi D, Trojano L, Pellecchia MT, Amboni M, Fragassi NA, Barone P. Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented Parkinsonian patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:668-673.

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.

Hardmeier M, Kupsch A, Kurth R et al. Functional MRI and apomorphine test in PD. *Mov Disord* 2000;15 (Suppl. 3):220.

Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20:190-199.

Higuchi S, Matsushita S, Nakane J, Arai H, Matsui T, Urakami K, Yuzuriha T, Takeda A. Alpha2-macroglobulin gene polymorphisms show racial diversity and are not associated with Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 2000;11:1167-1171.

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.

Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:734-738.

Holthoff VA, Beurhien-Baumann B, Pietrzyk U, et al. Changes in regional cerebral perfusion in depression. SPECT monitoring of response to treatment. *Nervenarzt* 1999;70:620-626.

Hoogendijk WJ, Sommer IE, Tissingh G, Deeg DJ, Wolters EC. Depression in Parkinson's disease. The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics* 1998;39:416-421.

Hovestadt A, De Jong GJ, Meerwaldt JD. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology*. 1987;37(3):485-487.

Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, Bell JD, Labbe C, Cunningham VJ, Koeppe MJ, Hammers A, Morris RG, Turjanski N, Brooks DJ. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: a combined (31)P-MRS and (18)FDG-PET study. *Brain*. 2000;123 (Pt 2):340-352.

Huber SJ, Chakeres DW, Paulson GW, Khanna R. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1990;47:735-737.

Huber SJ, Freidenberg DL, Paulson GW, Shuttleworth EC, Christy JA. The pattern of depressive symptoms varies with progression of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:275-278.

Huber SJ, Paulson GW, Shuttleworth EC. Relationship of motor symptoms, intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:855-858.

Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1993;50:140-148.

Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, Spokes EG. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 2004; 110:118-123.

Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:533-535.

Isella V, Appollonio I, Meregalli L, Melzi P, Iurlaro S, Frattola L. Dati normativi per le versioni italiane delle scale di apatia e anedonia. *Arch Psicol Neurol Psych.* 1998;59:356-375.

Isella V, Iurlaro S, Piolti R et al. Physical anhedonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1308-1311.

Isella V, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Apollonio I. Physical anhedonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1308-1311.

Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:366-371.

Jacobs DM, Marder K, Cote LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:1691-1696.

Jagust WJ, Reed BR, Martin EM, Eberling JL, Nelson-Abbott RA. Cognitive function and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Brain.* 1992;115 (Pt 2):521-537.

Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;15(3):126-131.

Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord.* 2006;21(9):1343-1349.

Kazdin AE. Evaluation of the Pleasure Scale in the assessment of anhedonia in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1989;28:364-372.

Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:33-38.

Klein DF. Endogenomorphic depression. A conceptual and terminological revision. *Arch Gen Psychiatry.* 1974;31:447-454.

Klemm E, Danos P, Grunwald F, et al. Temporal lobe dysfunction and correlation of regional cerebral blood flow abnormalities with psychopathology in schizophrenia and major depression: a study with single photon emission computed tomography. *Psychiatry Res.* 1996 Nov 25;68(1):1-10.

Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Leiguarda R, Starkstein SE. Cognitive functions in major depression and Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997;54:982-986.

Lai YY, Siegel JM. Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of midbrain and rostral pontine reticular formation. *J Neurosci* 1990;10:2727-2734.

Leenders KL, Herold S, Brooks DJ et al. Pre-synaptic and post-synaptic dopaminergic system in human brain. *Lancet* 1984;14:110-111.

Leentjens AF, Marinus J, Van Hilten JJ, Lousberg R, Verhey FR. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15:74-77.

Leentjens AFG, Lousberg R, Verhey FRJ. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:196-201.

Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17:214-220.

Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Reichmann H. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;248(1-2):266-270.

Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1401-1404.

Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(6):1221-1226.

Levy R, Czernecki V. Apathy and the basal ganglia. *J Neurol* 2006;253[Suppl 7]:VII/54-VII/61.

Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006;16:916-928.

Loas G, Dubal S, Perot P, Tirel F, Nowaczkowski P, Pierson A. [Validation of the French version of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS, Snaith et al. 1995). Determination of the statistical parameters in 208 normal subjects and 103 hospitalized patients presenting with depression or schizophrenia]. *Encephale.* 1997;23:454-458.

Loas G, Perot JM, Chignague JF, Trespalacios H, Delahousse J. Parasuicide, anhedonia, and depression. *Compr Psychiatry.* 2000;41:369-372.

Loas G. [Adaptation and French validation of physical anhedonia scale: PAS (Chapman and Chapman, 1978)]. *Encephale,* 1993;19:639-644.

Locascio JJ, Corkin S, Growdon JH. Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease and cognitive decline. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25(1):94-109.

Macchi G. Malattie del sistema nervosa. In: manuale di medicina interna, 1981;Vol. IX (a cura di P. Larizza), Padova: Piccin Editore.

MacMahon D. Why excessive daytime sleepiness is an important issue in Parkinson's disease. *Adv Clin Neurol Rehab* 2005;5:46-49.

Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:178-183.

Marin RS, Biedrzycki RC, Frinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Research* 1991;38:143-162.

Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:235-239.

Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affect Disord* 1993;28:117–124.

Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:243–254.

Marin RS. Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1996;1:304–314.

Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006;21:148-158.

Matsui H, Nishinaka K, Oda M et al. Hypoperfusion of the Auditory and Prefrontal Cortices in Parkinsonian Patients with Verbal Hallucinations. *Mov Disord* 2006;21:2165-2169.

Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Hara N, Komatsu K, Kubori T, Uda F. Hypoperfusion of the visual pathway in parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord* 2006;21:2140-2144.

Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams BW. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:642-646.

Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. *Neurology* 1981;31:645-650.

Measso G, Cavazzeran F, Zappalà G et al. The Mini- Mental State Examination: normative study of an Italian random sample. *Dev Neuropsychol* 1993;9:77-85.

Menniti-Ippolito F, Spila-Alegiani S, Vanacore N, Bonifati V, Diana G, Meco G, Raschetti R. Estimate of parkinsonism prevalence through drug prescription histories in the Province of Rome, Italy. *Acta Neurol Scand.* 1995;92:49-54.

Naarding P, Leentjens AF, van Kooten F, Verhey FR. Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:329-334.

Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y et al. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Mov Disord* 2004;19:801-806.

Norman S, Troster AI, Fields JA, Brooks R. Effects of depression and Parkinson's disease on cognitive functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:31-36.

Ogden JA, Growdon JH, Corkin S. Deficits on visuospatial tests involving forward planning in high-functioning Parkinsonians. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 1990; 3: 125-139.

Oishi N, Udaka F, Kameyama M, Sawamoto N, Hashikawa, K, Fukuyama H. Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. *Neurology* 2005;65:1708–1715.

Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000;123:331–339.

Owen AM, Beksinska M, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Sahakian BJ, Robbins TW. Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1993;31:627-644.

Ozer F, Meral H, Hanoglu L, Ozturk O, Aydemir T, Cetin S, Atmaca B, Tiras R. Cognitive impairment patterns in Parkinson's disease with visual hallucinations. *J Clin Neurosci*. 2007;14:742-746.

Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neurol*. 2005;252:753-764.

Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58(12):1985-1992.

Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:636–642.

Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Cognitive changes in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:281-288.

Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Neuropsychological deficits in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Mov Disord*. 2006;21:1483-1487.

Ramirez-Ruiz B, Marti MJ, Tolosa E et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Eur J Neurol* 2007;14:750-756.

Ransmayr G, Schmidhuber-Eiler B, Karamat E, Engler-Plorer S, Poewe W, Leidlmaier K. Visuoperception and visuospatial and visuorotational performance in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1987;235:99-101.

Raskin SA, Borod JC, Tweedy JR. Set-shifting and spatial orientation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1992;14(5):801-821.

Reichmann H, Brecht MH, Koster J, Kraus PH, Lemke MR. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2003;17:965-973.

Ribot T. *La psychologie des sentiments*, 1986. Paris: Librairie Fèlix Alcan.

Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O et al. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:1099–1105.

Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, Bozzao L, Berry I, Montastruc JL, Chollet F, Rascol O. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain.* 2000;123 (Pt 2):394-403.

Sanchez- Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996;53:1265-1268.

Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986;36:1130-1133.

Santamaria J, Tolosa ES, Valles A, et al. Mental depression in untreated Parkinson's disease of recent onset. *Adv Neurol* 1986;45:443-446.

Saper C, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24:726–731.

Sawada H, Udaka F, Kameyama M, Seriu N, Nishinaka K, Shindou K, Kodama M, Nishitani N, Okumiya K. SPECT findings in Parkinson's disease associated with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:960-963.

Schapiro AHV. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;63:S24-S27.

Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996;46:388–393.

Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AF. Prevalence of Parkinson's disease in the biracial population of Copiah County, Mississippi. *Neurology.* 1985;35:841-845.

Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 2007;22:938-945.

Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med* 2001;31:65-73.

Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease-an update. *J Neurol* 2004;251:795-804.

Serra-Mestres J, Ring HA. Vulnerability to emotionally negative stimuli in Parkinson's disease: an investigation using the Emotional Stroop task. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999;12:52-57.

Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000;15:669-677.

Shouse MN, Siegel JM. Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. *Brain Res* 1992;571:50-63.

Silberman CD, Laks J, Capitão CF et al. Frontal functions in depressed and non-depressed Parkinson's disease patients: impact of severity stages. *Psychiatry Res* 2007;149:285-289.

Singh A, Althoff R, Martineau J, Jacobson J. Pramipexole, ropinirole, and mania in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 2005;162:814-815.

Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*. 1999;283:1657-1661.

Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry* 1995;167:99-103.

Spinnler H, Tognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di una batteria di test neuropsicologici. *Ital J Neurol Sci* 1987;Suppl. 8:78-80; 97-99.

Starkstein S, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:27-31.

Starkstein SE, Berthier ML, Leiguarda R. Psychic akinesia following bilateral pallidal lesions. *Int J Psychiatry Med* 1989;19:155-164.

Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:134-139.

Starkstein SE, Preziosi TJ, Berthier ML, Bolduc PL, Mayberg HS, Robinson RG. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 1989;112:1141-1153.

Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:27-31.

Starkstein SE, Preziosi TJ, Forrester AW, Robinson RG. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:869-873.

Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations. An fMRI study. *Neurology* 2004;63:1409-1416.

Stefanova E, Potrebic A, Ziropadja L, Maric J, Ribaric I, Kostic VS. Depression predicts the pattern of cognitive impairment in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;248:131-137.

Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings J. Risk factors for depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1997; 54:625-630.

Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE, Kenny FT. Parkinson's disease and depression: a critical reevaluation. *Brain* 1986;109:279-292.

Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 1986;109:845-883.

Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Idiopathic Parkinson's disease: revised concepts of cognitive and affective status. *Can J Neurol Sci* 1988;15:106-113.

Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain Cogn.* 1990;13:211-232.

Taylor AE, Saint-Cyr JA. Depression in Parkinson's disease: reconciling physiological and psychological perspectives. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990;2:92-98.

Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *Journal of Psychosomatic Research* 2002;53:647-654.

Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N, Lo TC. Neuropsychiatric nonmotor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 2003;79:561-565.

Totaro R, Marini C, Pistoia F, Sacco S, Russo T, Carolei A. Prevalence of Parkinson's disease in the L'Aquila district, central Italy. *Acta Neurol Scand.* 2005;112:24-28.

Troster AI, Paolo AM, Lyons KE, Glatt SL, Hubble JP, Koller WC. The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: a pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:672-676.

Troster AI, Stalp LD, Paolo AM, Fields JA, Koller WC. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol* 1995;52:1164-1169.

Turner MA, Moran NF, Kopelman MD. Subcortical dementia. *Br J Psychiatry* 2002;180:148-151.

Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18:19-31.

Uekermann J, Daum I, Peters S, Wiebel B, Przuntek H, Muller T. Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003;107:341-348.

Van Praag HM, Asnis GM, Kahn RS. Monoamines and abnormal behaviour: a multi-aminergic perspective. *Br J Psychiatry* 1990;157:723-734.

Villardita C, Smirni P, le Pira F, Zappala G, Nicoletti F. Mental deterioration, visuoperceptive disabilities and constructional apraxia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1982;66(1):112-120.

von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:473-490.

Weintraub D, Stern MB. Psychiatric complications in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:844-851.

Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:646-651.

Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005;4:605-610.

Wilson RS, Kaszniak AW, Klawans HL, Garron DC. High speed memory scanning in parkinsonism. *Cortex* 1980;16:67-72.

Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol.* 2003;16(4):193-210.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare il *Prof Grossi* per avermi aiutato in tutti i momenti difficili, per avermi indirizzato sempre verso la strada giusta da intraprendere, per avermi sempre incoraggiato e per aver creduto in me.

Desidero ringraziare il *Prof Barone* per avermi accolto nel suo gruppo di lavoro, per la grande disponibilità e cortesia dimostratami, e per tutto l'aiuto fornito durante la composizione dei miei primi articoli.

Desidero ringraziare il *Prof Trojano* per avermi guidato nell'ostico mondo della statistica e per aver supervisionato con pazienza la stesura dei miei articoli.

Infine, desidero ringraziare tutti i ragazzi del Centro Parkinson per la loro compagnia, simpatia ma, soprattutto, per aver condiviso con me questo periodo molto impegnativo della mia vita.