

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**ANALISI QUALITATIVA DELLA COMPROMISSIONE DELLA
TEORIA DELLA MENTE IN PAZIENTI DRUG NAÏVE CON
MALATTIA IDIOPATICA DI PARKINSON**

Relatore:

Prof. Matteo Pardini

Candidato:

Bianca Maria Susta

Anno accademico 2019-2020

"Due topolini caddero in un secchio pieno di panna; il primo topolino si arrese subito e annegò, il secondo topolino non voleva mollare e si sforzò a tal punto che alla fine trasformò quella panna in burro, e riuscì a saltar fuori; signori da questo momento io sono quel secondo topolino."

F. W. Abagnale Senior
- Prova a prendermi -

Sommario

INTRODUZIONE	4
CAPITOLO 1 LA TEORIA DELLA MENTE	5
1.1 GENERALITÀ	5
1.2 BASI NEUROBIOLOGICHE DELLA TOM	6
1.3 VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA DELLA TOM	10
1.4 TOM NELLE MALATTIE PSICHIATRICHE E NEURODEGENERATIVE	11
CAPITOLO 2 MALATTIA DI PARKINSON	14
2.1 DEFINIZIONE E CENNI STORICI	14
2.2 EPIDEMIOLOGIA	14
2.3 EZIOPATOGENESI	15
2.4 CRITERI DIAGNOSTICI DELLA MALATTIA DI PARKINSON	16
2.5 QUADRO CLINICO	18
2.6 TRATTAMENTO	27
CAPITOLO 3 NEUROIMAGING NELLA MALATTIA DI PARKINSON	30
3.1 STUDIO DEL SISTEMA DOPAMINERGICO: INTRODUZIONE E PRINCIPALI TECNICHE	30
3.3 SPECT	31
3.2 PET	32
3.4 STUDIO DEL SISTEMA NORADRENERGICO E COLINERGICO	34
OBIETTIVI DELLO STUDIO	36
PARTECIPANTI E METODI	37
RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI	37
VALUTAZIONE DELLA TOM	38
ACQUISIZIONE DI FDG-PET	39
ACQUISIZIONE DI ¹²³ I-FP-CIT SPECT	39

LATERALITÀ DELL'IMMAGINE _____	40
REGISTRAZIONE EEG _____	40
ANALISI FDG-PET _____	40
VALUTAZIONE DELL'UPTAKE ¹²³ I-FP-CIT SPECT IN PUTAMEN E CAUDATO COME MARKER DELL'ATTIVITÀ DOPAMINERGICA _	41
VALUTAZIONE DELL'UPTAKE ¹²³ I-FP-CIT SPECT IN TALAMO E MESENCEFALO COME MARKER DELL'ATTIVITÀ SEROTONINERGICA _____	42
VALUTAZIONE DELL'UPTAKE CORTICALE DI ¹²³ I-FP-CIT SPECT COME MARKER DI DEAFFERENTAZIONE CORTICALE DOPAMINERGICA _____	43
EEG QUANTITATIVO: COEFFICIENTE DEL RAPPORTO THETA/ALPHA POSTERIORE E ANTERIORE COME INDICATORE DEL TONO COLINERGICO _____	43
ANALISI STATISTICA _____	43
RISULTATI _____	45
TOM PERFORMANCE: _____	45
FDG-PET _____	45
¹²³ I-FP-CIT-SPECT _____	46
EEG QUANTITATIVO: TOM E FUNZIONE COLINERGICA: _____	46
CORRELAZIONE TRA MMSE E MISURE SEROTONINERGICHE, DOPAMINERGICHE E COLINERGICHE: _____	46
DISCUSSIONE _____	49
CONCLUSIONI _____	54
INDICE DI FIGURE E TABELLE _____	55

INTRODUZIONE

La Teoria della Mente (ToM), ovvero la capacità di interpretare i propri e gli altrui stati d'animo, alla luce di pensieri, credenze, desideri, emozioni, intenzioni, è un elemento essenziale al fine del buon funzionamento delle interazioni sociali nella vita di tutti i giorni. La ToM riconosce due componenti distinte: una emotiva e una cognitiva. Il rapporto tra dominio cognitivo ed emotivo e disfunzione della ToM nella Malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease*- PD) costituisce attualmente oggetto di crescenti attenzioni (Kosutzka et al., 2019).

Da una revisione della letteratura attualmente disponibile si nota come molti studi sulla malattia di Parkinson, seppur utilizzando differenti test, abbiano dimostrato la compromissione prevalente della componente cognitiva della ToM nei pazienti in stadio precoce (stadi I e II di Hoen e Yahr), a dispetto dell'integrità della componente affettiva. Negli stadi più avanzati di malattia invece (stadi III e IV di Hoen e Yahr) si riscontrano più frequentemente alterazioni in entrambe le componenti della ToM (Kosutzka et al., 2019).

L'obiettivo del presente studio è, in prima istanza, quello di stabilire quale sia la natura della correlazione tra le regioni cerebrali che si attivano in risposta a task che misurano la ToM e le regioni coinvolte nel meccanismo patogenetico del Parkinson idiopatico.

In secondo luogo, lo studio si prepone di stabilire la natura (primaria o secondaria) del deficit della ToM nei pazienti con malattia di Parkinson attraverso una attenta valutazione, non solo morfologica, ma anche funzionale, delle varie aree e vie neuro-trasmittitoriali maggiormente compromesse nel PD. Lo studio risulta pertanto articolato su tre pattern, intimamente connessi tra di loro e quindi valutati come facenti parte di un unico complesso sistema: il *pattern neuropsicologico*, sondato mediante la somministrazione di test in grado di valutare la preservazione o la disfunzionalità della ToM; il *pattern morfologico*, per cui ci si avvale del neuroimaging funzionale (FDG- PET) e, infine, il complesso *pattern dei sistemi recettoriali*, indagato mediante tecniche avanzate di neuroimaging quali il DAT- SCAN e EEG.

Capitolo 1

LA TEORIA DELLA MENTE

1.1 Generalità

Il termine “Teoria della Mente” (ToM) venne coniato da D.Premack e G.Woodruff i quali, nel famoso studio sugli scimpanzé del 1978 “*Does the chimpanzee have a theory of mind*” (Premack & Woodruff, 1978) diedero come definizione di “Teoria della Mente” quella di capacità dell’individuo di rappresentare i propri e altrui stati mentali, come scopi o intenzioni, alla luce della propria o altrui conoscenza, delle credenze, di pensieri, dubbi, supposizioni, emozioni e così via (Premack & Woodruff, 1978). Nelle prime righe del loro studio i due autori chiariscono come il concetto di “teoria” sia inteso non tanto nel senso scientifico o sistematico del termine, quanto più sia riferito al fatto che gli stati mentali non possano effettivamente essere direttamente osservabili, suggerendo pertanto una natura *mentalistica* della comprensione intuitiva delle azioni umane. Il concetto di “Teoria della Mente” può tuttavia creare dei fraintendimenti nel momento in cui venga inteso quanto espressione più generica di come la mente funzioni, specialmente se svincolato dall’ambito del cognitivismo sociale. Termini alternativi a ToM includono “*mentalizzazione*” e “*lettura della mente*” (Freedman & Stuss, 2011); tuttavia, nessuno di questi è un adeguato descrittore del processo che deve essere rappresentato. Il significato vero e proprio di ToM è probabilmente al meglio illustrato dal *compito della falsa credenza* messo a punto da Wimmer e Perner nel 1983 (Wimmer & Perner, s.d.) e finalizzato alla dimostrazione della presenza della ToM nei bambini.

L’assimilazione del concetto secondo cui le persone possono dare un’interpretazione diversa alla medesima realtà costituisce il punto di partenza per il passo decisivo nell’acquisizione della ToM, ossia il riconoscimento di un “*faux pas*” (“passo falso”). Tale capacità, acquisita in genere entro gli 11 anni, si manifesta nel momento in cui il bambino è in grado di capire quando qualcuno sta dicendo qualcosa che non si dovrebbe dire perché non conforme al sistema di conoscenze, credenze, emozioni ritenute appropriate alle circostanze. La capacità di riconoscere un *faux pas* sottende un aspetto fondamentale della ToM, ossia che in essa possano essere individuate due componenti: una componente cognitiva e una componente emotiva, di cui la prima ha la funzione di attribuire stati mentali relativi ad aspetti conoscitivi, mentre la seconda risulta necessaria per dedurre informazioni sulle emozioni altrui (Kosutzka et al., 2019). Nel riconoscimento di un *faux pas* infatti, è necessario prima

di tutto capire che la persona che ha commesso il “passo falso” poteva non sapere che ciò che è stato detto non è appropriato al contesto (dominio cognitivo) e, in secondo luogo, trasferire all’ambito emotivo l’evento, capendo che ciò che rende l’azione un “passo falso” sono le conseguenti emozioni negative che possono derivarne (dominio emotivo). L’esistenza di due differenti domini è un’ipotesi avvalorata dalla presenza di distinti circuiti che sottendono il funzionamento dell’uno e dell’altro (Kalbe et al., 2010).

1.2 Basi neurobiologiche della ToM

Alla luce del complesso e affascinante corredo di funzioni e processi che partecipano alla definizione di ToM, negli ultimi trent’anni le neuroscienze hanno virato sempre più verso la ricerca di un modello neurobiologico che fosse in grado di spiegare unitamente il funzionamento dei processi di *mentalizzazione* che definiscono la ToM (Ahmad Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011) e per far ciò, è stata sempre più accreditata l’idea che la presa in esame di tale modello neurobiologico debba necessariamente contemplare la presenza di un network complesso che includa contemporaneamente livelli di specificità neuroanatomici e neurochimici. L’obiettivo degli studi neuroanatomici così come di quelli neurochimici è stato pertanto di identificare in prima istanza singolarmente le regioni e i sistemi coinvolti nei processi della ToM e, in seconda istanza, di descrivere come queste regioni e sistemi interagiscano tra di loro all’interno di un più ampio network di *mentalizzazione*, per formare un network neurale che sottenda la nostra capacità di rappresentare ed attribuire diversi stati mentali a noi e agli altri.

Basi neuroanatomiche ToM

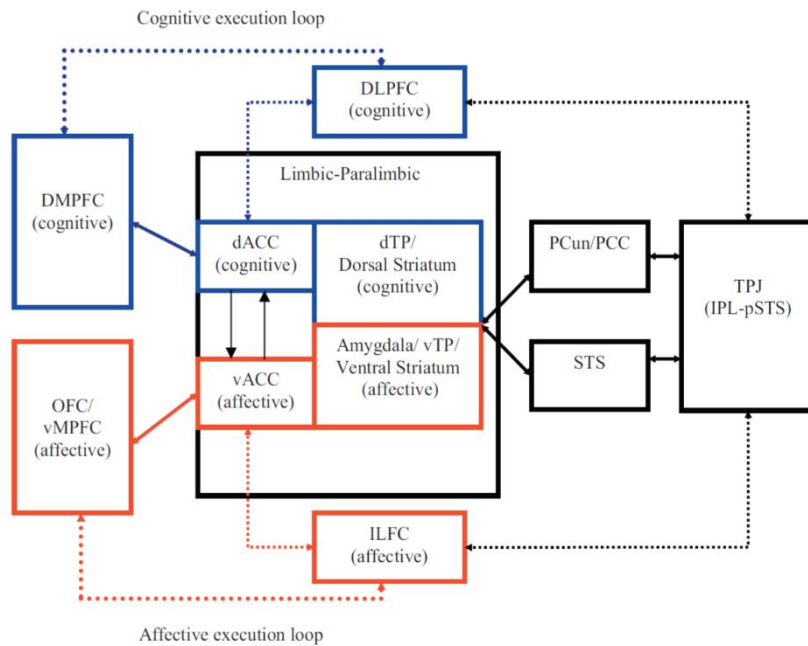
Grazie all’ampia disponibilità di tecniche di neuroimaging e di task neuropsicologici che consentono di indagare nella stessa misura le componenti della ToM, ad oggi possediamo un ampio corredo di regioni verosimilmente implicate nella sua attivazione (**Tabella 1**), all’interno delle quali possiamo identificare, come sottoinsieme, regioni prevalentemente implicate al funzionamento della componente cognitiva e altre a quello della componente affettiva.

Tabella 1 Elenco delle regioni e delle rispettive aree di Brodman che sottendono la Teoria della Mente

Regioni encefaliche	Area di Brodman
<i>Regioni posteriori</i>	
Giunzione temporo-parietale (incluso il lobo parietale inferiore)	39/40
Corteccia cingolata posteriore /precuneo	31/7
Solco temporale superiore	21/22
<i>Regioni limbiche- paralimbiche</i>	
Corteccia orbito-frontale	11/12/47
Corteccia prefrontale ventro-mediale	10/32
Corteccia cingolata anteriore/corteccia paracingolata	24/32
Polo Temporale	38
Amigdala	
Striato	
<i>Regioni frontali</i>	
Corteccia prefrontale dorso-mediale	8/9
Corteccia prefrontale dorso-laterale	9/46
Corteccia frontale infero-laterale	44/45/47

Tra queste, numerosi studi hanno provato nel corso degli anni come la **corteccia prefrontale** (PFC, *prefrontal cortex*), la **corteccia orbitofrontale** (OFC, *orbitofrontal cortex*), la **corteccia prefrontale ventro-mediale** (vMPFC, *ventromedial prefrontal cortex*) e la **corteccia frontale infero-laterale** (ILFC, *inferolateral frontal cortex*) siano le aree corticali maggiormente implicate nella processazione dei dati affettivi della ToM (Hynes et al., 2006; Kipps & Hodges, 2006; Stone et al., 1998), mentre come la componente cognitiva sia rappresentata da aree corticali di riferimento quali la **corteccia prefrontale dorso-mediale** (dMPFC, *dorsomedial prefrontal cortex*) e la **corteccia prefrontale dorso-laterale** (DLPFC, *dorsolateral prefrontal cortex*) (Kalbe et al., 2010; Sommer et al., 2007; Stuss et al., 2001). Il quadro delle regioni anatomiche alla base della ToM è illustrato in **Figura 1**.

Figura 1: Schema del network neurale coinvolto nell'elaborazione di stati mentali cognitivi ed affettivi. Riprodotto da Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011



Basi neurochimiche ToM

La comprensione delle basi neurochimiche della ToM risulta fondamentale nella misura in cui l'analisi delle sole basi neuroanatomiche non è di fatto in grado di offrire una spiegazione unitaria di come patologie differenti possano presentarsi con simili deficit nella ToM, né di come pazienti con una determinata condizione possano presentare entità di danno della ToM tanto variabili. La teoria ad oggi più accreditata pone al centro del funzionamento della ToM il sistema dopaminergico e serotonergico, considerati come unità (DS, *dopaminergic-serotonergic system*) (Ahmad Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). Tale ipotesi muove da tre fondamentali osservazioni:

1. Alterazioni della ToM sono frequenti nei pazienti affetti da patologie in cui uno o entrambi i sistemi sono compromessi (quali autismo, schizofrenia o PD);
2. Il sistema DS innerva PFC, TPJ e ACC, aree di integrazioni fondamentali per i processi della ToM;
3. Il sistema dopaminergico sottostà ai meccanismi che ci permettono di predire le azioni e i comportamenti altrui e di usare tali predizioni per modificare la nostra rappresentazione degli stati mentali.

Modello di integrazione neuroanatomica-neurochimica della ToM

Integrando i network neuroanatomico e neurochimico implicati nella rappresentazione degli stati mentali cognitivi ed emotivi facenti parte della ToM è possibile ottenere un modello unitario (**Figura 2**). Tale modello raccoglie, a sua volta, un network per il dominio cognitivo (A) della ToM e uno per il dominio emotivo (B), entrambi ulteriormente suddivisibili in tre componenti principali.

Analogamente al network cognitivo anche all'interno del network emotivo possono essere individuate tre componenti.

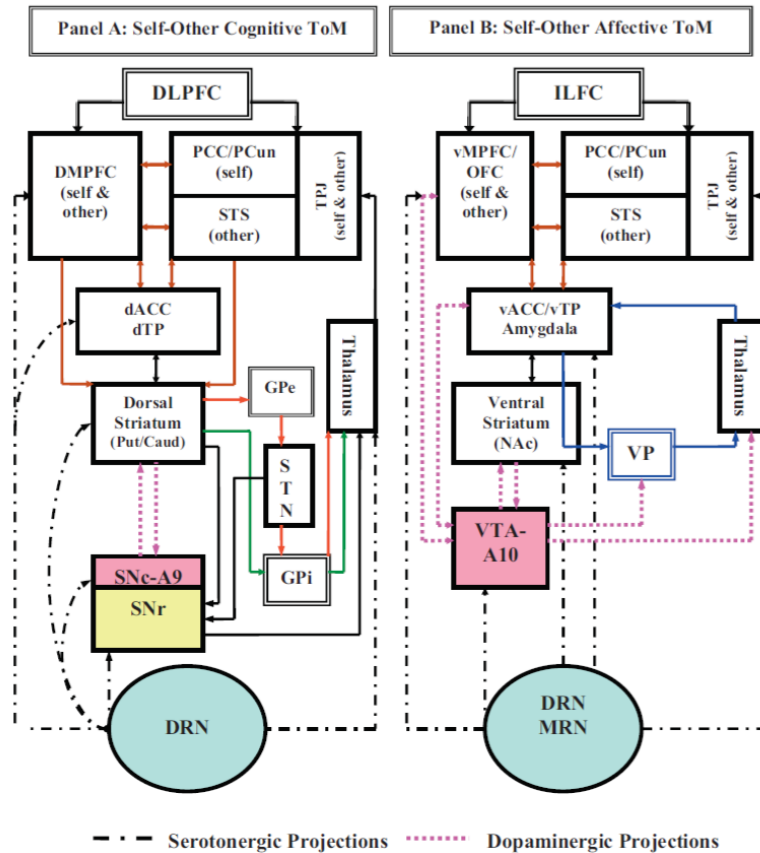
La prima, anche qui, è costituita dal sistema DS, che in tal caso comprende però le vie mesolimbiche e mesocorticali provenienti dall'area tegmentale ventrale (VTA, *ventral tegmental area*) e le vie serotoninergiche provenienti dai nuclei del rafe dorsale e mediale.

La seconda componente del network emotivo è rappresentata dallo striato ventrale, costituito da nucleo accumbens e loop limbico passante per pallido ventrale e talamo. L'input proveniente da questo sistema e diretto al talamo viene, anche in questo caso, modulato da via diretta e indiretta del circuito dei gangli della base.

La terza parte del network emotivo include regioni corticali e limbiche/paralimbiche. Anche in questo caso, le regioni *posteriori* (TPJ, STS, PCC/PCun) e *anteriori* (amigdala, vTP, vACC, OFC, vMPFC, ILFC) risultano reciprocamente connesse. Attraverso il network emotivo, lo striato ventrale riceve dalle regioni corticali e limbiche/paralimbiche inputs che si sovrappongono ad altri provenienti da VTA e dai nuclei del rafe dorsale e mediale. In questo caso, passando sotto l'influenza modulatoria di DA e 5-HT, l'informazione elaborata viene incanalata verso il talamo passando attraverso il sistema del pallido ventrale e dal talamo viene indirizzata nuovamente verso le regioni paralimbiche e corticali (Ahmad Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011).

In conclusione, guardando al sistema DS si può evincere che il ruolo del sistema DS attraverso i network della ToM sia duplice: da una parte il sistema DS si rende responsabile della modulazione funzionale dei circuiti fronto-striatali e quindi della rappresentazione degli stati cognitivi e affettivi; dall'altra, il sistema DS risulta fondamentale nel mantenimento del sottile equilibrio che vige tra stabilità cognitiva e flessibilità cognitiva a cui provvede attraverso un processo di continua revisione e aggiornamento. (Ahmad Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011).

Figura 2: Rappresentazione grafica del modello integrato neuroanatomico/neurochimico ToM



1.3 Valutazione Neuropsicologica della ToM

A partire dai *compiti sulle false credenze* illustrati nel 1983 da Wimmer e Perner, molti sono stati negli anni i test sperimentali proposti per la valutazione neuropsicologica della Teoria della Mente e altrettanti i campi applicativi in cui all'evidenza di un'alterazione della ToM sia stato riconosciuto un valido ruolo diagnostico e/o prognostico.

Un test che in particolare ha trovato ampio utilizzo nella valutazione della componente affettiva della ToM nell'adulto e specialmente nell'ambito della valutazione di quadri di possibile MCI o demenza è il “*Reading The Mind In The Eyes Test*” (RMET) (Figura 3). L'attuale versione di RMET prevede la somministrazione di una batteria di 36 fotografie della regione degli occhi, ognuna delle quali esprime un'emozione che può avere valenza positiva, negativa o neutra (Harkness et al., 2005). Le fotografie della batteria vengono passate in rassegna e per ognuna il soggetto esaminato viene invitato a scegliere tra quattro possibili aggettivi che descrivono lo stato emotivo rappresentato nella fotografia l'opzione che ritenga ad esso più appropriata. Quanto valutato con il test RMET si riferisce alla capacità di interpretare, attraverso le espressioni facciali di un soggetto, le sue intenzioni, i

suoi sentimenti e i suoi pensieri (Sanvicente-Vieira et al., 2013). Comprendere il funzionamento del test RMET è di fondamentale importanza nell'inquadramento della ToM. Infatti, quando nel 1997 Baron-Cohen et al. descrissero per la prima volta il test (Baron-Cohen et al., 1997), si resero conto di come l'informazione relativa ad una condizione non è da sola sufficiente a permettere l'interpretazione delle intenzioni altrui, ma che al contrario, le persone estrapolano dalle espressioni facciali altrui dei contenuti che vengono poi utilizzati per la costruzione degli altrui sentimenti e desideri.

L'interpretazione di tali segni richiede una rappresentazione mentale inscindibilmente intrisa di caratteristiche individuali che vengono usate come filtro nell'identificazione di uno stato mentale appartenente ad altra persona (Sanvicente-Vieira et al., 2013).

Figura 3: Esempio di stimoli presentati durante la somministrazione dell'RMET, Hackness et al., 2005.



1.4 ToM nelle malattie psichiatriche e neurodegenerative

Deficit significativi della ToM sono stati dimostrati in condizioni cliniche associate ad un quadro di disfunzione sociale (Abu-Akel, 2003), che includono:

- Malattie psichiatriche *come* Depressione Maggiore, Schizofrenia, Disturbi dello Spettro Autistico.
- Patologie neurodegenerative *come* Demenza di Alzheimer, Demenza frontotemporale, malattia di Parkinson, malattia di Huntington.
- Patologie genetiche *come* Sindrome da delezione 22q11.2, Sindrome di Down, Sindrome dell'X fragile, Fenilchetonuria, Sindrome di Prader-Willi, Atassia spinocerebellare.

Per quanto variegato, questo ampio gruppo di patologie risulta accomunato sul piano neurochimico dall'evidenza di disfunzioni più o meno marcate del sistema DS che si

riflettono in un deficit altrettanto più o meno marcato della ToM e, di conseguenza, della funzionalità sociale del soggetto affetto (A Abu-Akel, 2003).

ToM nella Malattia di Parkinson

La correlazione tra disfunzioni della ToM e malattia di Parkinson può essere analizzata mediante tre diversi tipi di argomentazione: *neuroanatomica*, *neurochimica* e *neuropsicologica* (Bodden et al., 2010). A prescindere dal tipo di prospettiva presa in considerazione, tuttavia, il punto focale che correla disfunzioni della ToM a PD sembrerebbe da ricercare nel deficit interessante il circuito dei gangli della base.

L'argomentazione *neuroanatomica* sottolinea l'importanza del circuito dei gangli della base nella connessione anatomica, mediante circuito fronto-striatale, di lobo frontale e strutture limbiche, entrambi responsabili dell'espletamento di funzioni ToM-correlate.

Nello specifico, il coinvolgimento del sistema dei gangli della base include la partecipazione in aspetti emotivi del comportamento via circuito orbitofrontale-limbico-striatale così come la partecipazione in aspetti esecutivi del comportamento via circuito dorsolaterale-prefrontale-striatale (Bodden et al., 2010).

L'analisi *neurochimica* pone l'attenzione sulla rilevanza del sistema DS, di frequente deficitario nella Malattia di Parkinson.

Infine, al centro dell'argomentazione *neuropsicologica* viene posta la correlazione tra PD e deficit della ToM emersi dalla somministrazione di task di varia natura a varie categorie di pazienti con diagnosi di PD (Bodden et al., 2010).

A questo proposito, in letteratura il primo studio che abbia evidenziato una correlazione tra PD e deficit nelle tasks inerenti alla ToM risale al 2000. Gli autori di tale studio hanno potuto per primi dimostrare, ponendo a confronto 11 pazienti con diagnosi di PD (MMSE>26/30) con controlli sani (Saltzman et al., 2000), la presenza di performance peggiori in 2/4 compiti inerenti alla ToM. Un punto di svolta nell'ambito degli studi neuropsicologici su ToM e PD è stato segnato da Péron et al. (2009) i quali, ponendo a confronto 17 pazienti con PD in forma precoce e 27 con la malattia in forma avanzata (entrambe le categorie MMSE>25) e controlli sani, hanno offerto una valutazione della ToM sia dal punto di vista del dominio cognitivo che di quello emotivo. I pazienti con PD in forma precoce sono stati valutati sia drug-naïve che durante la fase di trattamento, mentre i pazienti con PD in forma avanzata sono stati valutati solamente in fase di trattamento. Utilizzando perlopiù il compito del "faux pas" per la valutazione della ToM cognitiva e il RMET per la valutazione della ToM emotiva, si è potuto concludere che nei pazienti con forma avanzata di PD la disfunzione

della ToM interessa solo il dominio cognitivo, al contrario, nei pazienti con forma di PD precoce si è potuta osservare una preservazione completa della ToM in ambo i domini sia nei pazienti drug-naïve sia nei pazienti in terapia (Péron et al., 2009). A partire da quanto rilevato, gli autori hanno potuto pertanto concludere che le alterazioni della ToM compaiano solo in fase avanzata di malattia e che non possano essere riconducibili ad un'alterazione delle sole vie dopaminergiche nigrostriatali e mesolimbiche in quanto, in primis, non vi è evidenza di un'alterazione della ToM nelle fasi precoci di malattia e, in secondo luogo, in quanto il trattamento dopaminergico non sembra influenzare la performance dei pazienti con forma precoce di PD in trattamento (Freedman & Stuss, 2011).

L'intuizione degli autori è stata pertanto quella di ricercare il deficit che sottende la disfunzione della ToM anche in strutture non dopaminergiche, come, ad esempio, il sistema limbico.

Nel 2010, confrontando 21 pazienti con diagnosi di PD (MMSE>26) con altrettanti controlli sani, Bodden et al. (2010) riportarono, contrariamente a quanto sostenuto precedentemente da Péron et al. (2009), che i pazienti con Malattia di Parkinson mostrano deficit sia nella componente emotiva (valutata mediante RMET), sia nella componente cognitiva della ToM (valutata mediante il compito di falsa credenza di secondo ordine "Yoni Task") (Freedman & Stuss, 2011); Bodden et al., 2010; Zgaljardic et al., 2006).

I dati ottenuti dagli studi di Péron et al. e Bodden et al. (2010) hanno potuto offrire, per la prima volta nella letteratura ad oggi disponibile in tema di ToM e PD, l'evidenza del fatto che la disfunzione della ToM in generale compaia in fase più avanzata di malattia e sia soggetta ad un peggioramento nel corso della malattia e che, in particolare, il deficit cognitivo emerga più precocemente rispetto a quello inerente il dominio emotivo (Bodden et al., 2010). Questi risultati possono essere spiegati prendendo in considerazione il differente coinvolgimento dei circuiti fronto-striatali durante la progressione del PD. Nei primi stadi di malattia, è lo striato dorsale (caudato e putamen) ad essere maggiormente interessato dalla deplezione dopaminergica (Dauer W., Przedborski S., 2003) e, poichè la parte più dorsale dello striato riceve afferenze, oltre che dalla SNc, dalla DLPFC e dMPFC, entrambe aree corticali nodali per il circuito cognitivo della ToM, possiamo comprendere le alterazioni della componente cognitiva già in queste fasi. Soltanto negli stadi successivi di malattia il processo degenerativo coinvolge anche la porzione più ventrale dello striato (es. nucleo accumbens), che riceve afferenze dalla ILFC, dalla OFC e dalla vMPFC, spiegando quindi la tardiva compromissione della componente emotiva della ToM rispetto alla cognitiva nella PD.

Capitolo 2

MALATTIA DI PARKINSON

2.1 Definizione e cenni storici

La malattia idiopatica di Parkinson (*Parkinson's Disease*-PD) è una patologia neurodegenerativa multisistemica a decorso cronico progressivo.

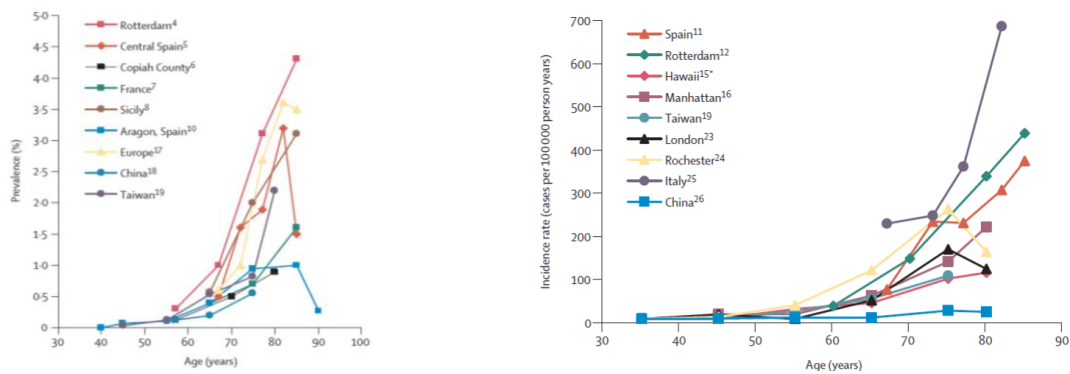
La descrizione di “paralisi agitante” che ne fece James Parkinson nel 1817 rimane tutt’oggi per ampi aspetti ancora valida: “moto tremolante involontario, con forza muscolare ridotta, di parti non in azione, anche quando vengono sorrette, con propensione a piegare il tronco in avanti e a passare da un’ andatura a passo normale alla corsa con assenza di alterazioni sensitive e dell’ intelletto” (“*Essay on the Shaking Palsy*”, 1817)

La malattia di Parkinson risulta di fatto definita clinicamente dall’associazione di quattro sintomi motori cardine: tremore, rigidità, bradi-acinesia ed instabilità posturale, e neuropatologicamente risulta caratterizzata dal depauperamento neuronale della *pars compacta* della sostanza nera e dei nuclei pigmentati del tronco encefalico, con riscontro nei neuroni residui di specifiche inclusioni cellulari di *α-sinucleina* (corpi di Lewy), caratteristica che consente di inserire la malattia di Parkinson nel gruppo delle *synucleinopatie*.

2.2 Epidemiologia

Con una prevalenza a livello globale di 315/100.000 abitanti, la malattia idiopatica di Parkinson rientra tra le forme più comuni di neuropatia degenerativa (Han et al., 2019). La malattia esordisce insidiosamente tra la quinta e la sesta decade d’età, presentando un’incidenza massima negli over 80, una prevalenza maggiore negli uomini rispetto alle donne e in America del Nord, Europa e Australia rispetto all’Asia (**Figura 4**) (Costa & Caltagirone, 2009).

Figura 4: Incidenze e prevalenze specifiche per età della malattia di Parkinson in differenti studi e paesi.



2.3 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della Malattia Idiopatica di Parkinson rimane tutt'ora misconosciuta, nonostante, negli anni, sempre più crescenti attenzioni siano state rivolte al ruolo di tossine esogene o endogene nella deplezione selettiva di neuroni dopaminergici dello striato, tratto distintivo della malattia di Parkinson.

Tra le neurotossine esogene un ruolo di rilievo è stato attribuito negli anni alla **1-metil-4fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina** o **MPTP**, sostanza in grado di riprodurre nell'uomo e in alcune specie animali, un quadro clinico e neuropatologico analogo a quello parkinsoniano (William Langston & Ballard, 1984). La tossicità della MPTP si sviluppa conseguentemente alla sua metabolizzazione ad opera delle monoamino-ossidasi B gliali (MAO-B) con formazione del composto MPP⁺ che, una volta trasportato all'interno dei neuroni dopaminergici, si accumula a livello mitocondriale inibendo il complesso I della catena respiratoria e determinando una deplezione di ATP, cui consegue l'induzione in tali neuroni della morte cellulare.

Tra le neurotossine endogene spicca l'isochinolina **N-methyl(R)salsolinol**, il cui ruolo attivo nella patogenesi del Parkinson è stato avvalorato da studi in vivo che hanno dimostrato la presenza di una tossicità selettiva nei confronti di neuroni dopaminergici murini, nonché dal riscontro di elevati livelli della stessa isochinolina nel liquor di pazienti affetti da Malattia di Parkinson idiopatica (Naoi et al., 2002).

A prescindere da quale sia la causa specifica alla base della patogenesi della Malattia di Parkinson Idiopatica, il modello eziopatogenetico ad oggi maggiormente condiviso prevede la riduzione dei livelli di dopamina centrali di oltre l'80% il valore basale come *primum movens* per la comparsa delle caratteristiche manifestazioni motorie della malattia (Hardiman et al., 2016).

Esiste di fatto uno stretto parallelismo tra entità del depauperamento neuronale, grado di deplezione della dopamina striatale e gravità della sintomatologia clinica (Carlo Loeb, Emilio Favale - Neurologia di Fazio Loeb-SEU, 2003).

Durante la fase preclinica, di durata variabile, la riduzione del numero di neuroni dopaminergici e pertanto della quantità di dopamina striatale risulta compensata da un incremento relativo dell'attività recettoriale dopaminergica, il che spiega come la sintomatologia parkinsoniana si manifesti solo quando il numero di neuroni dopaminergici ed il contenuto di dopamina striatale si sono ridotti di almeno il 75% rispetto ai valori basali e progredisca di pari passo alla riduzione dei neuroni dopaminergici e del numero dei recettori postsinaptici (Carlo Loeb, Emilio Favale - Neurologia di Fazio Loeb-SEU, 2003).

Dal punto di vista anatomopatologico, la perdita dei neuroni dopaminergici risulta interessare prevalentemente la pars compacta mesencefalica ventro-laterale nelle fasi iniziali di malattia per poi successivamente estendersi alla parte ventro-mediale e dorsale nelle fasi successive. Altra caratteristica istopatologica fondamentale a fini diagnostici è il riscontro nei neuroni superstiti di inclusioni citoplasmatiche ialine denominate "corpi di Lewy", nella cui composizione spicca la presenza di polimeri di α -sinucleina (Gibb & Lees, 1988).

Inoltre, il riscontro di alterazioni simili a quelle riscontrate nella pars compacta della sostanza nera mesencefalica anche in corteccia e nelle formazioni pigmentate del tronco encefalico, in particolare nei neuroni noradrenergici del locus coeruleus, nei neuroni colinergici del nucleo basale di Meynert, nei neuroni serotoninergici dei nuclei mediani del rafe, nel nucleo motore dorsale del vago e nel nucleo peduncolo-pontino, spiega come di fatto, allo stato attuale, la Malattia idiopatica di Parkinson debba essere considerata come malattia complessa, conseguente, sul piano biochimico così come su quello anatomopatologico, ad uno squilibrio dei rapporti tra i vari neurotrasmettitori (Carlo Loeb, Emilio Favale - Neurologia di Fazio Loeb-SEU, 2003).

2.4 Criteri diagnostici della Malattia di Parkinson

La diagnosi di PD è prevalentemente clinica, basata sulla ricerca di segni e sintomi caratteristici di malattia. I criteri diagnostici ad oggi più accreditati allo scopo di standardizzare la diagnosi di PD sono quelli proposti dalla Movement Disorders Society (Postuma et al., 2016) che per giungere alla diagnosi corretta di PD, prevede, innanzitutto, un iter trifasico:

- I. **Step 1. Ricerca di elementi per la diagnosi di sindrome parkinsoniana**: riscontro di bradicinesia, associata almeno a un sintomo tra:
 - rigidità muscolare
 - tremore a riposo (4-6 Hz)
- II. **Step 2. Ricerca di criteri di esclusione**:
 1. Segni cerebellari inequivocabili come: atassia cerebellare, dismetria, anomalie oculomotorie cerebellari
 2. Paralisi dei movimenti di verticalità dello sguardo verso il basso, o rallentamento selettivo dei movimenti saccadici rivolti verso il basso
 3. Diagnosi di probabile variante comportamentale di demenza fronto-temporale o di afasia primaria progressiva
 4. Parkinsonismo limitato agli arti inferiori per più di tre anni
 5. Trattamento con farmaci antidopaminergici a dosi e tempo compatibili con parkinsonismo iatrogeno
 6. Mancata risposta clinica ad alte dosi di L-Dopa nonostante un grado moderato-severo di malattia
 7. Inequivocabile perdita di sensibilità corticale, o chiara aprassia ideomotoria agli arti o afasia progressiva
 8. Normale neuroimaging funzionale del sistema dopaminergico presinaptico
 9. Evidenze documentate di altra condizione notoriamente causa di parkinsonismo e compatibile con i sintomi del paziente
- III. **Step 3. Ricerca di elementi a supporto per la diagnosi di PD**:
 1. Buona risposta alla terapia dopaminergica
 2. Presenza di discinesie indotte da levodopa
 3. Obiettività di tremore a riposo ad un arto
 4. Presenza di anosmia o denervazione cardiaca simpatica al MIBG.

A fianco a questi elementi, vengono poi identificati 10 “campanelli di allarme” (“*red flags*”) per altre patologie probabili:

1. Rapida progressione del disturbo della deambulazione tale da richiedere un uso regolare della sedia a rotelle entro 5 anni dall’esordio della malattia
2. Assenza completa di progressione dei sintomi e segno motori dopo 5 o più anni
3. Segni bulbari precoci (grave disartria, disfagia, disfonia)
4. Disfunzione respiratoria in fase inspiratoria
5. Grave disfunzione autonoma nei primi 5 anni di malattia

6. Cadute ricorrenti (>1/anno) dovute ad instabilità durante i primi 3 anni di malattia
7. Comparsa di gravi distonie entro i primi 10 anni di malattia
8. Assenza di tutti i sintomi non motori dopo 5 anni di malattia
9. Segni piramidali non altrimenti spiegabili o chiara iperreflessia patologica
10. Presenza di parkinsonismo simmetrico bilaterale

A partire da questi elementi, è possibile definire dal punto di vista diagnostico forme di *PD clinicamente definito* in presenza di parkinsonismo più almeno due criteri supportivi e assenza di criteri di esclusione assoluti e red flags e *PD clinicamente probabile* in presenza di parkinsonismo, assenza di criteri di esclusione assoluti e presenza, al massimo, di due red flags, controbilanciate da altrettanti criteri supportivi.

Al fine di porre una diagnosi il più possibile corretta è necessario monitorare nel tempo il paziente, poiché di fondamentale importanza è la distinzione tra PD e altre α -sinucleinopatie facenti parte del gruppo dei parkinsonismi “atipici” (una volta noti come *Parkinson Plus* per la presenza di un sintomo o segno ulteriore rispetto alla malattia di Parkinson) come la Paralisi Sopranucleare Progressiva (*Progressive Supranuclear Paralysis- PSP*), l’ Atrofia Multisistemica (*Multi Systemic Atrophy - MSA*), la Degenerazione Cortico-Basale (*Cortico Basal Degeneration - CBD*) e la Demenza a Corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Body - DLB*) che seppur condividano alcuni aspetti motori con la PD soprattutto nelle fasi iniziali, sono caratterizzate da segni, sintomi, risposta alla terapia dopaminergica ed alterazioni di neuroimaging peculiari che ne permettono la distinzione (Clarke et al., 2016).

2.5 Quadro clinico

La malattia idiopatica di Parkinson è stata per lungo tempo definita dalla patognomica presenza di sintomi motori, associati, sul piano istopatologico, alla presenza dei Corpi di Lewy e alla perdita di neuroni dopaminergici della sostanza nera mesencefalica. Ad oggi tuttavia è noto come la Malattia di Parkinson sia di fatto una patologia quanto più eterogenea, pertanto caratterizzata da sintomi motori così come da sintomi non motori di notevole rilevanza clinica (Kalia & Lang, 2015).

Sintomi motori

I segni cardinali della PD sono rappresentati dalla triade: tremore a riposo, acinesia/bradicinesia e rigidità muscolare di tipo plastico, accompagnati più tardivamente da

alterazioni della postura e dell'equilibrio, variamente combinati per intensità e ordine di comparsa (Clarke et al., 2016).

La sintomatologia all'esordio tende ad essere unilaterale o asimmetrica e può rimanere tale per diversi anni anche se minimi segni controlaterali possono essere evidenziati all'esame neurologico (Carlo Loeb, Emilio Favale - Neurologia di Fazio Loeb-SEU, 2003).

Il *tremore* rappresenta la manifestazione neurologica iniziale nell' oltre 80% dei casi, è tipicamente presente a riposo e più frequentemente esordisce a livello delle estremità distali degli arti superiori, con movimenti di abduzione-adduzione del pollice e di flesso-estensione delle altre dita (Jankovic, 2008). Più raramente vengono interessati all' esordio gli arti inferiori con movimenti di flesso-estensione del piede. Nelle fasi più avanzate di malattia, il tremore può interessare anche altri distretti, quali lingua, labbra e mandibola. La frequenza caratteristica di tale tremore è circa di 4-6 scosse al secondo (Hz) (Jankovic, 2008). Tipicamente il tremore tende ad essere soppresso o quantomeno ridotto dall'esecuzione di movimenti volontari e circostanze esterne sono in grado di influenzarlo e modificarlo: fatica, emozioni, calcolo mentale e tutte le situazioni in cui il paziente si sente sotto osservazione sono in grado di determinare un aumento dell'intensità del tremore, che si attenua invece in condizioni di tranquillità, per scomparire completamente durante il sonno.

Acinesia e bradicinesia fanno parte, insieme al tremore, dei segni caratteristici della Malattia di Parkinson e si riferiscono, rispettivamente, ad una globale riduzione della motilità (volontaria, automatica, associata e riflessa) e alla lentezza e faticabilità con cui sono eseguiti i movimenti volontari. Il movimento volontario è quantitativamente ridotto e alterato in tutte le fasi della sua realizzazione e tale alterazione risulta particolarmente evidente all'osservazione del paziente nell'esecuzione di movimenti ritmici e/o alternati.

In particolare, movimenti come aprire e chiudere il pugno, far toccare e allontanare medio e pollice o pronare e supinare l'avambraccio sono eseguiti lentamente e con una graduale riduzione in ampiezza ed in completezza. I movimenti associati ed automatici come, ad esempio, l'uso spontaneo delle mani per gesticolare durante una conversazione, risultano ridotti o assenti. Tali aspetti risultano particolarmente evidenti nella deambulazione che viene avviata con particolare difficoltà da parte del paziente e che avviene lentamente e a piccoli passi con una notevole riduzione o abolizione dei movimenti pendolari degli arti superiori.

Un altro aspetto particolare della deambulazione nel paziente con Malattia di Parkinson è il fenomeno del "freezing" o "acinesia paradossa" che si presenta a marcia avviata ogni

qualvolta il paziente incontri un ostacolo o debba cambiare direzione con un arresto della deambulazione stessa. Nelle fasi più avanzate di malattia altro fenomeno tipicamente associato al Parkinson è la “festinazione”, descritta come progressiva accelerazione dell’andatura, conseguente all’atteggiamento spontaneo in flessione del tronco che favorisce una tendenza spontanea all’anteropulsione.

La globale riduzione della motilità, incluse quella automatica, associata e riflessa, risulta evidente anche nella perdita della mimica facciale (*ipo- amimia*) che costituisce spesso un segno precoce di malattia e nel linguaggio che appare monotono, lento, privo di inflessione; il discorso perde la sua normale prosodia, l’articolazione è irregolare ed intercisa e la voce ipofonica.

Analogamente a quanto si può osservare nella deambulazione, anche il discorso può mostrare una tendenza all’accelerazione paradossa, fenomeno noto come “festinazione del discorso”. Più raramente, nelle forme avanzate, compare *palilalia*, ossia reiterazione multipla di una parola, di una sillaba o di un frammento sillabico.

Anche la scrittura, spesso precocemente, può essere soggetta a modifiche significative: i caratteri grafici sono irregolari, ineguali, disturbati dal tremore e vanno facendosi sempre più piccoli, realizzando la tipica micrografia del parkinsoniano fino a giungere, nelle fasi più avanzate della malattia, ad una completa intellegibilità della scrittura.

La *rigidità*, segno caratteristico e costante dei pazienti con Malattia di Parkinson, può costituire per lungo tempo il solo segno clinico della malattia (Jankovic, 2008). Consiste in un aumento del tono muscolare apprezzabile come “irrigidimento” evidenziabile, mediante esame obiettivo, come resistenza continua al movimento passivo, d’intensità analoga in gruppi muscolari antagonisti, costante per tutto l’ambito della manipolazione e definita pertanto “plastica”.

La rigidità colpisce tutti i gruppi muscolari, localizzandosi inizialmente alla muscolatura assiale, cervicale e prossimale degli arti e successivamente alle estremità distali con prevalenza nei gruppi muscolari flessori e adduttori da cui deriva il particolare atteggiamento posturale del paziente con Malattia di Parkinson, definito “*camptocormia*” : capo e tronco in lieve flessione, spalle in avanti, braccia aderenti al torace, avambracci semiflessi ed intraruotati, cosce addotte e in modesta flessione rispetto al tronco, gambe leggermente flesse e piedi in posizione d’iniziale varismo. L’atteggiamento camptocormico può associarsi in alcuni casi, col tempo, ad alterazioni scheletriche come cifo-scoliosi, alterazioni delle mani con flessione delle articolazioni metacarpo-falangee ed iperestensione delle articolazioni interfalangee e alterazioni dei piedi con atteggiamento “a martello” delle dita.

Col progredire della malattia alle deformazioni sopra descritte si associa una progressiva compromissione dei meccanismi riflessi di fissazione posturale, evidenziabile semeiologicamente con la “prova della spinta”. Tale instabilità posturale può divenire col tempo responsabile di antero-retropulsione e di cadute a terra, comportando una netta limitazione dell’autonomia del paziente.

Sintomi non motori

I sintomi non motori nella Malattia di Parkinson possono comparire a partire dalle fasi precoci di malattia e possono talora precedere del tutto la comparsa delle manifestazioni motorie (Husain & Schott, 2016). Grazie ai progressi nell’ambito del trattamento della sintomatologia motoria e all’aumento dell’aspettativa di vita, questi possono essere identificati, ad oggi, in un numero sempre più crescente di pazienti.

Demenza

Dalla definizione che James Parkinson diede della malattia che tutt’oggi porta il suo nome emerge un aspetto decisamente rilevante in quanto confutato dalle attuali evidenze scientifiche, ossia quello dell’ “... assenza di alterazioni sensitive e dell’ intelletto” (“*Essay on the Shaking Palsy*”, 1817), aspetto che ad oggi sappiamo essere di notevole rilevanza nella variegata clinica della Malattia di Parkinson.

L’errore di James Parkinson deriva probabilmente dal fatto che le sue affermazioni muovessero dall’osservazione di un gruppo ristretto di pazienti: sei in tutto, di cui due “incontrati casualmente per strada” (*James Parkinson “Essay on the Shaking Palsy”, 1817, s.d.*) vennero da Parkinson valutati una sola volta e di un terzo caso, riferisce lo stesso Parkinson nel suo trattato (*‘the particulars of which could not be obtained, and the gentleman, the lamented subject of which was only seen at a distance’ - “I particolari non poterono essere indagati dal momento che il gentiluomo fu esaminato solo a distanza”- .(James Parkinson “Essay on the Shaking Palsy”, 1817, s.d.)*), egli non fu in grado di riportarne i particolari in quanto il soggetto poté essere valutato solo a distanza. Parkinson personalmente fu pertanto in grado di valutare e seguire solo tre pazienti su sei e di questi, due avevano un’età vicina ai 50 anni e il rimanente aveva all’epoca della prima valutazione 72 anni, con una durata media della malattia di 5-12 anni (Emre, 2015). Di questi sei pazienti uno solo venne valutato da Parkinson fino allo stadio terminale di malattia e cinque avevano di fatto un’età relativamente giovane, il che costituisce un elemento non trascurabile se si considera che il fattore di rischio ad oggi ritenuto il più importante per lo sviluppo di

demenza associata alla Malattia di Parkinson è l'età e che raramente questa si manifesta prima dei 60 anni (Emre, 2015). Oltre all'età, un altro fattore di rischio per lo sviluppo di demenza è la severità di malattia. In uno studio su soggetti con Malattia di Parkinson di varie età si è potuto valutare come soggetti più anziani (età media: 79 anni) con una severità di malattia maggiore avessero un rischio di sviluppare demenza di 12 volte maggiore rispetto a soggetti più giovani con una malattia di gravità intermedia (Levy et al., 2002).

Si è inoltre potuto osservare come disabilità motoria, lunga durata di malattia, caratteristiche neurologiche atipiche come una precoce disfunzione autonoma, presentazione asimmetrica e un'insoddisfacente risposta a trattamento dopaminergico possano considerarsi fattori di rischio aggiuntivi (Levy et al., 2002).

Correlati neuropsicologici e comportamentali

Bassi score ai test di efficienza cognitiva (MMSE e MoCa test) già agli stadi iniziali della malattia, sviluppo precoce di confusione o allucinazioni secondari al trattamento sostitutivo dopaminergico, coinvolgimento assiale, alterazioni del linguaggio e dell'equilibrio posturale ed un'eccessiva sonnolenza diurna potrebbero inoltre essere associati ad un elevato rischio di sviluppare demenza nei pazienti con Malattia di Parkinson (Husain & Schott, 2016).

In linea di massima, si può affermare che la demenza nella PD abbia le caratteristiche di un coinvolgimento sottocorticale, presentandosi come sindrome disesecutiva progressiva a esordio insidioso caratterizzata da un deficit dell'attenzione spiccato e fluttuante e da decadimento delle capacità di pianificazione, di organizzazione e regolazione del comportamento finalizzato, nonché delle funzioni visuo-spaziali (prassia costruttiva), accompagnata da moderate alterazioni della memoria episodica e da alterazioni neuropsichiatriche che includono apatia, depressione, ansia e allucinazioni (Husain & Schott, 2016).

Nonostante quello della sindrome disesecutiva costituisca il profilo più tipico della demenza nei pazienti con Malattia di Parkinson, si è visto come alcuni pazienti possano presentare un pattern che devia dal profilo di demenza più tipico (Emre, 2015). Gran parte dei pazienti mostra infatti un pattern di deterioramento mnesico caratterizzato dal risparmio relativo dell'immagazzinamento di nuove informazioni. Altri pazienti, al contrario, presentano invece un pattern di tipo "corticale" Alzheimer-simile, caratterizzato da deficit mnesico di origine limbica in cui spicca l'assenza di immagazzinamento di nuove informazioni, caratteristica più tipica dei pazienti con demenza associata a Malattia di Alzheimer (Emre, 2015).

A prescindere da quale sia la forma caratterizzante la demenza, per poter porre diagnosi di Demenza associata a Malattia di Parkinson (PDD) è necessario inquadrare innanzitutto le principali caratteristiche cliniche della PDD, indicate in **Tabella 2**:

Tabella 2 Caratteristiche cliniche PDD. Riprodotto da Emre M, Aarsland D, Brown R, et al, Mov Disord.

I. Caratteristiche “core”	
1.	Diagnosi di PD secondo i criteri del Queen Square Brain Bank
2.	Una sindrome dementigena con esordio insidioso e progressione lenta, che si sviluppi nel contesto di una già stabilità PD, che sia diagnosticata attraverso anamnesi, esame obiettivo e test neuropsicologici, e che sia definita come: <ul style="list-style-type: none"> • La compromissione in almeno più di 1 dominio cognitivo • Il declino rispetto ad un livello pre-esistente • Deficit di entità tale da interferire con la funzionalità quotidiana (sociale, lavorativa, della cura personale), indipendentemente dalla compromissione ascrivibile a sintomi motori o disautonomici
II. Caratteristiche cliniche associate	
1.	Caratteristiche cognitive: <ul style="list-style-type: none"> • Attenzione: compromessa. Compromissione dell’attenzione spontanea e focalizzata; scarsa performance nelle prove attentive con possibili fluttuazioni durante il giorno e da giorno a giorno • Funzioni Esecutive: compromesse. Compromissione nei compiti che richiedono iniziazione, pianificazione, formazione dei concetti, inibizione, “set-shifting” • Funzioni visuo-spaziali: compromesse. Compromissione nei compiti che richiedono orientamento, percezione e costruzione visuo-spaziale • Memoria: compromessa. Compromissione nel richiamo spontaneo di eventi recenti o in compiti che richiedano l’apprendimento di nuovo materiale; di solito migliora in presenza di “cue” e il riconoscimento è in generale più conservato nella memoria di richiamo spontanea • Linguaggio: funzioni core ampiamente preservate. Possono essere presenti difficoltà nel richiamo di una parola o nella comprensione di frasi complesse
2.	Caratteristiche comportamentali: <ul style="list-style-type: none"> • Apatia: ridotta spontaneità, perdita di motivazione, interesse e comportamento forzato • Alterazioni di personalità e umore • Allucinazioni: perlopiù visive, usualmente complesse, strutturate visioni di persone, animali od oggetti • Deliri: solitamente paranoidei (es. infedeltà o convinzione di presenze immaginarie) • Eccessiva sonnolenza diurna
III. Caratteristiche che non escludono una PDD ma la rendono incerta	
1.	Coesistenza di una qualsiasi alterazione che possa di per sé causare disturbi cognitivi anche se non giudicata la causa della demenza (es. evidenza ad imaging di un’importante malattia cerebrovascolare)
2.	Intervallo temporale tra sviluppo dei sintomi motori e cognitivi non noto
IV. Caratteristiche che suggeriscono altre condizioni o malattie quali cause del deterioramento cognitivo, con impossibilità di diagnosi affidabile di PDD	

1. Sintomi cognitivi o comportamentali che compaiono esclusivamente nel contesto di altre condizioni quali:
 - Stato confusionale acuto dovuto a:
 - a. Malattie o alterazioni sistemiche
 - b. Intossicazione da farmaci
 - Depressione maggiore (secondo il DSM IV)
2. Caratteristiche compatibili con una “Probabile Demenza Vascolare”, secondo i criteri NINDS-AIREN (demenza nel contesto di una malattia cerebrovascolare come suggerito da segni focali all’esame neurologico quali: emiparesi, disturbi sensitivi e all’imaging, con una relazione tra le due dimostrabile tramite il riscontro di uno o più dei seguenti segni : esordio della demenza entro i 3 mesi da uno stroke riconosciuto, improvviso deterioramento delle funzioni cognitive e fluttuante progressione “a gradino” dei disturbi cognitivi

A partire da queste è possibile fare diagnosi di PDD nel rispetto dei criteri indicati in **Tabella 3**

Tabella 3: Criteri clinici diagnostici per PDD. Riprodotto da Emre M, Aarsland D, Brown R, et al, Mov Disord.

PDD Probabile
<p>A. Caratteristiche “core”: entrambe devono essere presenti</p> <p>B. Caratteristiche cliniche associate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipico profilo cognitivo ad includere la compromissione in almeno 2 dei 4 domini cognitivi core (compromissione dell’attenzione con fluttuazioni, delle funzioni esecutive, delle funzioni visuo-spaziali, della memoria di richiamo spontanea con tendenza in genere al miglioramento con il “cue”) • La presenza di almeno 1 sintomo comportamentale (apatia, umore depresso o ansioso, allucinazioni, deliri, eccessiva sonnolenza diurna) supportano la diagnosi di PDD probabile; la mancanza di alterazioni comportamentali, tuttavia, non esclude la diagnosi. <p>C. Assenza di caratteristiche del gruppo III</p> <p>D. Assenza di caratteristiche del gruppo IV</p>
PDD Possibile
<p>A. Caratteristiche “core”: entrambe devono essere presenti</p> <p>B. Caratteristiche cliniche associate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipico profilo cognitivo di compromissione in 1 o più domini, come una prominente afasia di tipo recettivo (fluente) o un’amnesia con disturbo puro della fase dell’immagazzinamento (la memoria non migliora con il “cue” o nei compiti di riconoscimento) con attenzione preservata. • I sintomi comportamentali possono o meno essere presenti <p>C. Presenti una o più delle caratteristiche del gruppo III</p> <p>D. Assenza di caratteristiche del gruppo IV</p>

Declino cognitivo

Studi epidemiologici suggeriscono che l'attuale prevalenza della demenza nei pazienti con PD sia attorno al 40% (Aarsland et al., 2005).

Tuttavia, prima che i sintomi di una demenza franca si rendano manifesti al paziente e ai suoi familiari, nella stragrande maggioranza dei casi i pazienti passano attraverso uno stadio di *mild-cognitive-impairment* (MCI), che interessa circa il 20-50% dei pazienti con PD senza diagnosi di demenza. Diversi studi suggeriscono che lo stadio di PD-MCI possa rappresentare la più precoce espressione di un declino cognitivo, nonché possa costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza nella PD (Williams-Gray et al., 2007) (Janvin et al., 2006).

A testimonianza di tale correlazione, in uno studio del 2006 condotto su una coorte di 29 soggetti con PD-MCI è stato dimostrato come il 62% dei pazienti (18/29) che avevano completato il follow-up a 4 anni si sia convertito in PDD (Janvin et al., 2006).

Le forme di MCI associate alla Malattia di Parkinson presentano generalmente caratteristiche qualitative analoghe a quelle della PDD, da cui differiscono in termini di severità sintomatologica (Emre, 2015).

I deficit di più comune riscontro nelle forme di PD-MCI interessano le funzioni esecutive e visuo-spaziali e l'attenzione. Data tuttavia l'eterogeneità di presentazione, sono possibili forme di MCI dominate dal deficit mnesico, interessante perlopiù la memoria episodica. In generale, la forma più comune di MCI nei pazienti con PD prevede l'interessamento di un solo dominio cognitivo non-mnesico, perlopiù quello frontale/esecutivo (Emre, 2015). Tuttavia, accanto al pattern più tipico di MCI sono stati descritti sottotipi di MCI caratterizzati dal coinvolgimento di un solo dominio mnesico oppure di plurimi domini non mnesici o mnesici (Caviness et al., 2007).

La forma tipica di PD-MCI differisce dai sottotipi di PD-MCI anche in termini di fattori di rischio, mostrando, rispetto ai sottotipi un'associazione più evidente con: età avanzata, insorgenza tardiva di PD, sesso maschile, sintomi motori più marcati, stadio avanzato di malattia e depressione (Aarsland et al., 2005), dato, quest'ultimo avvalorato dal riscontro nei pazienti che a partire da uno stadio di PD-MCI abbiano poi sviluppato PDD, di *Beck Depression Inventory scores* più alti (Janvin et al., 2006). Il modello ad oggi più utilizzato per la diagnosi di PDI-MCI è quello proposto dalla la *Movement Disorder Society*. (**Tabella 4**)

Tabella 4 Criteri diagnostici per PD-MCI. Riprodotto da Emre M, Aarsland D, Brown R, et al., Movement Disorder, No.3,2012

I. Criteri di inclusione	II. Criteri di esclusione
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi di PD basata sui criteri della Queen Square Brain Bank • Declino graduale, in un contesto di stabilito PD, nelle abilità cognitive riferito dal paziente o dal caregiver, oppure osservato dal medico stesso • Deficit cognitivi evidenziati ai test neuropsicologici o tramite una scala di abilità cognitive globali • Deficit cognitivi di per sé non sufficienti ad interferire sull'indipendenza funzionale del soggetto, nonostante possano essere presenti evidenti difficoltà nell'esecuzione di compiti funzionali complessi 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi di PDD (vedi sopra) • Diagnosi di altra condizione primaria che spieghi il declino cognitivo (delirium, ictus, depressione maggiore, anomalie metaboliche, trauma cranico) • Presenza di altre condizioni comorbide associate a PD (es. disfunzione motoria o ansia severa, depressione, eccessiva sonnolenza diurna, psicosi) che, a opinione del clinico, possano inefficiare significativamente l'esito dei test neuropsicologici.

Disturbi del ciclo del sonno e RBD

Disturbi del sonno possono comparire precocemente, manifestandosi, nella maggior parte dei casi, come eccessiva sonnolenza diurna (EDS) e scarsa qualità del sonno o come disturbi della fase REM del sonno (RBD).

I disturbi della fase REM del sonno rientrano nel gruppo delle parasonnie e sono espressione di una deficitaria inibizione motoria durante il sonno REM cui consegue la comparsa di un comportamento di attuazione del sogno che, nella maggior parte dei casi, diventa vivido e/o violento, portando molto spesso il paziente a ledere a persona altrui o a sé stesso.

Nonostante si tratti di disturbi evidenziabili anche nelle forme di MD non associate a demenza, nella stragrande maggioranza dei casi la comparsa di tali disturbi è indicatore precoce di una probabile evoluzione verso PDD.

La comparsa di disturbi della fase REM del sonno, nello specifico, è da ritenersi predittiva di un declino cognitivo nei pazienti con PD senza demenza, specialmente se la sua comparsa si accompagna all'insorgenza di allucinazioni (Sinforiani et al., 2008).

Le allucinazioni possono inoltre presentarsi per dosi relativamente basse di levodopa precedentemente ben tollerate dal paziente.

Disautonomie

Le disautonomie nella Malattia di Parkinson tendono a comparire negli stadi avanzati di malattia, specialmente nelle forme associate a demenza e includono: costipazione, incontinenza urinaria, eccessiva diaforesi, disfunzione sessuale e ipotensione ortostatica post-prandiale seguita da cadute ricorrenti ed episodi sincopali, bradicardia e comparsa di aritmie ventricolari.

2.6 Trattamento

Poiché ad oggi non abbiamo a disposizione né una terapia eziologica né una mirata a bloccare l'evoluzione, le possibilità terapeutiche attuabili per la PD sono quindi solo sintomatiche e si distinguono in farmacologiche e chirurgiche.

Trattamento farmacologico sintomatico

A partire dalla sua introduzione avvenuta negli anni '60, Levodopa (L-Dopa) si è rivelato il farmaco più efficace nel trattamento dei sintomi motori correlati alla Malattia di Parkinson (Reich & Savitt, 2019). Levodopa è un precursore della dopamina e grazie alle sue caratteristiche cinetiche riesce ad attraversare la barriera emato-encefalica (BEE), ristabilendo i normali livelli di dopamina nel sistema nervoso centrale.

La Levodopa viene attualmente somministrata in associazione con inibitori periferici della decarbossilasi (enzima implicato nel catabolismo di L-Dopa) come Carbidopa o Benserazide in modo da prevenire la distribuzione periferica di Levodopa e pertanto i possibili effetti collaterali gastro-enterici (come nausea e vomito) e cardiocircolatori (come ipotensione ortostatica e turbe del ritmo).

Negli anni si è potuto osservare come la Levodopa induca nella stragrande maggioranza dei pazienti un rapido e significativo miglioramento della sintomatologia (Reich & Savitt, 2019). Tuttavia, il grande limite della terapia con L-Dopa è rappresentato dal fatto che una larga percentuale di pazienti vada incontro, dopo circa 5-10 anni di trattamento, allo sviluppo di complicanze motorie come fluttuazioni cliniche a tipo “*wearing-off*” (acinesia di fine dose), “*delayed-on*” (ritardo nell'entrata in azione del farmaco) o “*on-off*” (non correlate con la somministrazione) e discinesie, particolarmente evidenti in quei pazienti che siano stati

sottoposti fin dal principio ad un regime terapeutico con L-Dopa ad alte dosi (Reich & Savitt, 2019).

Per questo motivo è idea ad oggi sempre più condivisa ritardare quanto più possibile l'inizio della terapia sostitutiva di dopamina. Pertanto, specie nelle fasi iniziali di malattia, si tende a preferire l'uso di agonisti dopaminergici (DA) come Pramiprexolo e Ropinirolo (Reich & Savitt, 2019). Tuttavia, per quanto associati ad un minor rischio di fluttuazioni cliniche o discinesie, tali farmaci dimostrano un'efficacia sicuramente inferiore a quella della Levodopa se utilizzati in monoterapia. Per questo motivo è possibile considerare una strategia terapeutica basata sull'associazione precoce di Levodopa e agonisti dopaminergici, il cui ruolo sarebbe proprio quello di diminuire e ritardare l'insorgenza di eventuali sintomi motori (Reich & Savitt, 2019).

Tuttavia, anche gli agonisti dopaminergici non sono privi di effetti collaterali; tra tutti si ricordano: nausea, ipotensione ortostatica, turbe psichiche, edemi degli arti inferiori.

Un'altra categoria di farmaci largamente utilizzata specie al momento della comparsa delle fluttuazioni motorie è rappresentata dagli inibitori della catecol-O-metil trasferasi (I-COMT), enzima responsabile della degradazione delle catecolamine, perché aumentando l'emivita della L-Dopa, ne aumentano la durata d'azione.

Farmaci disponibili per il controllo del tremore e delle distonie e per il controllo dei movimenti involontari sono gli anticolinergici e l'amantadina. Quest'ultima in particolare è dotata di una modesta azione anticolinergica e di un parziale effetto dopamino-agonista indiretto che facilita la liberazione di dopamina dai siti di accumulo (Thomas et al., 2004). Nonostante l'effetto sia di fatto precoce, questo risulta di entità e durata limitate. Per questo motivo il suo impiego attuale è legato alla dimostrazione di un netto effetto antidiscinetico (Reich & Savitt, 2019).

Trattamento farmacologico neuroprotettivo

La neuroprotezione è un intervento terapeutico finalizzato a rallentare o bloccare la progressione della degenerazione neuronale agendo sui meccanismi patogenetici. Ad oggi, numerosi farmaci sono a questo proposito stati proposti o sperimentati e vengono impiegati nelle fasi precoci di malattia. Tra questi spiccano gli Inibitori delle monoamino ossidasi B (I-MAO-B), enzimi con funzione di degradazione della dopamina, che consentono di aumentare la disponibilità della dopamina endogena nel vallo sinaptico, modificando la

naturale evoluzione della malattia e pertanto consentendo di ritardare l'impiego della Levodopa (Reich & Savitt, 2019).

Trattamento chirurgico

L'approccio chirurgico alla Malattia di Parkinson venne proposto per la prima volta da alla fine degli anni '80 da Benabid et al. (Benabid A.L. et al., 1987) e viene ad oggi riservata ad un gruppo molto selezionato di pazienti in stadi avanzati di malattia in cui la terapia farmacologica non consenta più un adeguato compenso motorio.

Tale metodica, nota come *Deep Brain Stimulation* (DBS) consta di una stimolazione elettrica generalmente ad alta frequenza (>100 Hz) di target intracerebrali implicati nella fisiopatologia della sintomatologia parkinsoniana. I tre principali target della DBS sono: globus pallidus interno (GPi), talamo (ventrale, perlopiù) e nucleo subtalamico di Luys (NTS). Nonostante l'esatto meccanismo d'azione alla base della DBS rimanga sconosciuto, sono state proposte negli anni tre principali ipotesi sul funzionamento della DBS (Goodman, 2019):

Teoria del blocco depolarizzante: i neuroni verrebbero depolarizzati massivamente e non sarebbero più in grado di condurre un potenziale per tempi prolungati.

Teoria del neural jamming: la stimolazione cronica disturberebbe la rete neurale, interferendo con i circuiti sinaptici e modificando gli assetti recettoriali dei neurotrasmettitori.

Teoria della stimolazione di circuiti neuronali e dendritici locali: l'impulso fornito sarebbe in grado di attivare preferenzialmente circuiti inibitori. (Goodman,2019) (Goodman, 2019)

A prescindere dalla conoscenza del preciso meccanismo d'azione della DBS, è stato dimostrato negli anni come tale tecnica comporti una riduzione significativa dei sintomi di malattia e un miglior controllo delle complicanze motorie (Goodman, 2019).

Capitolo 3

NEUROIMAGING NELLA MALATTIA DI PARKINSON

3.1 Studio del sistema dopaminergico: introduzione e principali tecniche

Per comprendere quali tecniche di neuroimaging siano più indicate per lo studio del PD, si rende opportuno un breve richiamo a sintesi e funzioni della dopamina, la cui carenza a livello del sistema nigrostriatale rappresenta una delle caratteristiche definitive del PD, specialmente all'esordio della malattia.

La sintesi della dopamina avviene a livello dei terminali sinaptici dei neuroni dopaminergici a partire dalla conversione della tirosina in L-3,4 diidrossifenilalanina (L-dopa) ad opera dell'enzima *tirosina idrossilasi*. L-dopa viene poi convertita ad opera dell'enzima *DOPA decarbossilasi* in dopamina. La dopamina viene internalizzata nelle vescicole presinaptiche grazie al trasportatore VMAT2 e rilasciata nel vallo sinaptico in risposta alla depolarizzazione prodotta da un potenziale d'azione presinaptico. Una volta espletata la propria funzione, la dopamina può andare incontro a tre destini differenti:

- a. Conversione mediata dall'enzima catecol-O-metiltransferasi (COMT)
- b. Catabolismo mediato dall'enzima monoamino ossidasi (MAO)
- c. Reuptake nel terminale presinaptico ad opera del trasportatore DAT

La dopamina che sia andata incontro a re-uptake può a questo punto essere riutilizzata o catabolizzata ad opera della MAO intracellulare in acido 3,4 diidrofenoilacetico, poi convertito dalla COMT in acido omovanillico (Eidelberg, 2012).

Per quanto riguarda le sue funzioni, come già ampiamente discusso nei capitoli precedenti, la dopamina sembrerebbe rivestire un ruolo fondamentale in molteplici funzioni del cervello umano. Tra queste, è responsabile della modulazione dell'attività motoria diretta e indiretta a livello del circuito motorio dei gangli della base; nonché, stando a quanto si può evincere dal suo ruolo nella modulazione delle vie mesolimbica e mesocorticale, è coinvolta nell'elaborazione degli stati mentali e nel *decision making*.

Le tecniche di neuroimaging ad oggi più utilizzate nell'iter diagnostico di PD, al fine di delineare più accuratamente il grado di severità della malattia sul piano fisiopatologico e contribuire all'esclusione di possibili alternative diagnostiche, sono la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) (Eidelberg, 2012).

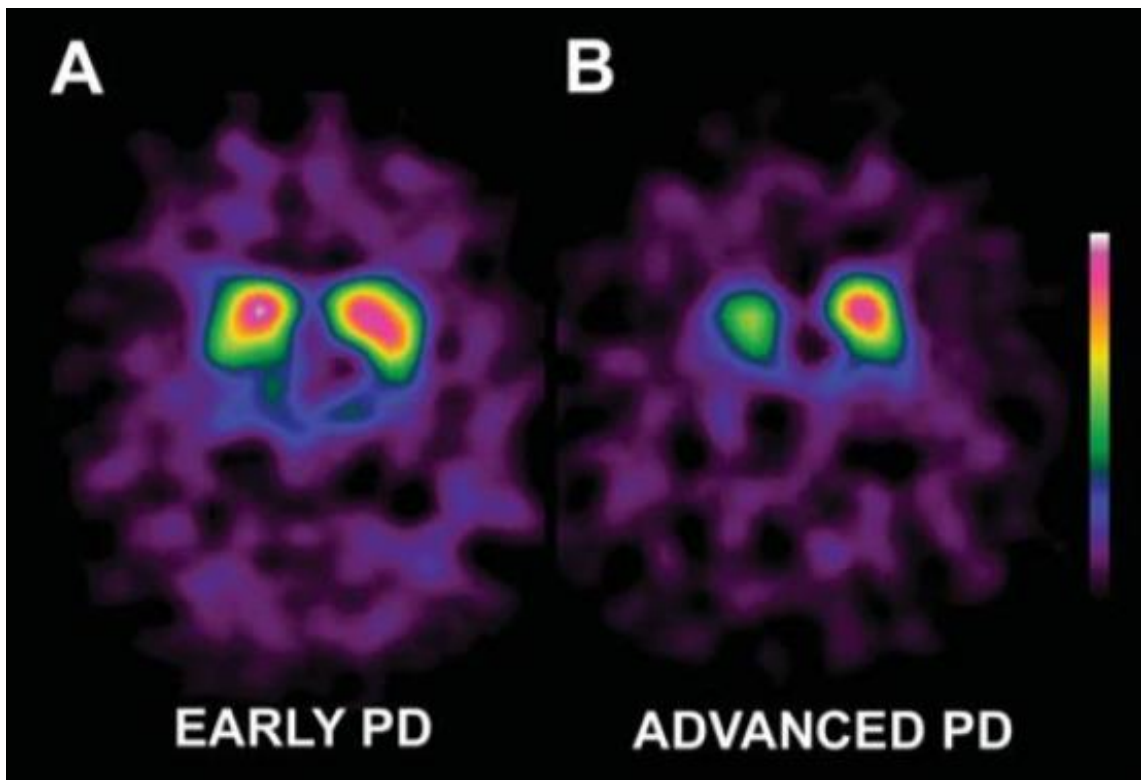
3.3 SPECT

La SPECT è ad oggi lo strumento maggiormente impiegato nell'iter diagnostico del PD in quanto, non solo consente di effettuare una più accurata diagnosi differenziale tra PD e patologie dai tratti simili, ma consente oltremodo di monitorare la progressione della malattia. Tra le varie metodiche SPECT, quella più impiegata nell'ambito del PD è la [¹²³I]Iofluopane-DAT-SPECT (¹²³I-FP-CIT SPECT) o DAT-SCAN, che consente di valutare densità e attività dei canali Na-Cl dipendenti DAT, recettori presinaptici responsabili del re-uptake della dopamina dal vallo sinaptico.

La disponibilità di DAT misurata mediante SPECT riflette il declino dei livelli di dopamina striatale, che si sa associarsi ad una sintomatologia franca solo quando venga perso circa l'80% della dopamina striatale e il 50% circa della dopamina della sostanza nera (Bezard et al., 2001; Scherfler et al., 2002; Uhl et al., 1994). Per tale ragione, l'imaging ottenuto mediante DAT-SCAN risulta utile non solo a patologia già clinicamente conclamata, bensì anche nelle fasi precliniche o subcliniche di PD (Eidelberg, 2012).

I tipici quadri DAT-SCAN associati a PD mostrano una deplezione quantitativa di DAT che esordisce a livello del putamen posteriore per poi estendersi, con il progredire della malattia, a putamen anteriore e caudato (**Figura 5**) con una severità di malattia tanto più elevata quanto più marcata è la perdita di DAT a livello del nucleo caudato (Rispoli et al., 2018).

Figura 5 Declino della disponibilità di DAT striatali in fase precoce (1 anno;A) e avanzata (10 anni;B) di PD. Riprodotto da Eidelberg, 2011.



3.2 PET

La PET viene prevalentemente impiegata nello studio dell'attività neuronale di determinate regioni encefaliche valutando quantitativamente, mediante [18 F]-fluorodesossiglucosio (FDG), il metabolismo del glucosio a riposo in tali regioni, oppure valutando l'entità del flusso ematico cerebrale in tali aree mediante [¹⁵O]H₂O (Eidelberg, 2012).

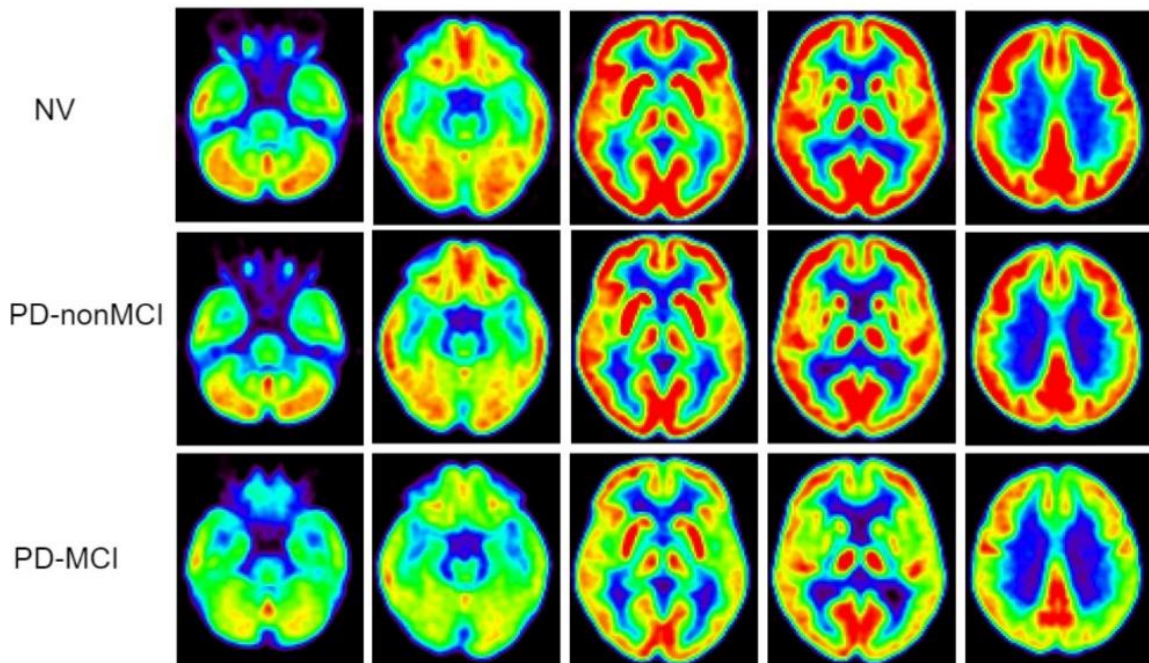
Dal momento che la stima quantitativa del metabolismo del glucosio riflette l'attività sinaptica locale, tra tutte le metodiche elencate, la FDG- PET è, ad oggi, quella generalmente più utilizzata per lo studio delle anomalie funzionali presenti nei pazienti con PD (Eidelberg, 2012).

I principali quadri di FDG- PET correlati al PD variano con il progredire della patologia. In particolare, anche grazie alla valutazione incrociata con studi di [¹⁵O]H₂O-PET, è stato possibile rilevare che: il metabolismo risulta localmente aumentato a livello di putamen e pallido all'esordio della malattia nei pazienti drug naïve (Powers et al., 2008), così come risulta aumentato a livello cerebellare sia in pazienti in fase precoce di malattia, sia in pazienti in fase avanzata esitando clinicamente in entrambi i casi nella comparsa di rigidità acinetica (Ghaemi et al., 2002). A fronte di un'attività metabolica aumentata o normale a livello di cervelletto, ponte, talamo e nucleo lentiforme, nei pazienti in fase avanzata di

malattia ma senza diagnosi di PDD è poi frequente il riscontro all' FDG-PET di un ipometabolismo interessante la corteccia parieto-occipitale e premotoria (Matthews et al., 2018). In particolare, l'ipometabolismo occipitale risulta più spiccato nell'emisfero controlaterale all'emispazio in cui predominano i sintomi associati a PD (Eidelberg, 2012). Infine, appare di fondamentale importanza ai fini dell'inquadramento del nostro studio, riportare che molti negli anni hanno potuto dimostrare una correlazione tra disfunzione corticale posteriore e deficit cognitivo nel PD.

In particolare, si è potuto osservare come pazienti con PD-MCI presentino un marcato ipometabolismo a livello delle regioni corticali posteriori, inclusi: giunzione temporo-parietooccipitale, precuneo e corteccia temporale inferiore (**Figura 6**) (Eidelberg, 2012; Hosokai et al., 2009) e come tale ipometabolismo si accentui con il progredire della malattia verso lo stadio di PDD (Eidelberg, 2012).

Figura 6: Immagini FDG-PET di soggetti controllo (NV), con Parkinson senza declino cognitivo lieve (PD non-MCI) e con Parkinson associato a declino cognitivo lieve (PD-MCI)



L'imaging PET risulta tuttavia anche particolarmente utile nello studio della distribuzione e del metabolismo della dopamina, nonché della sua attività presinaptica, valutata mediante l'uso di traccianti specifici, quali: (1) [18F]-fluoro- L- dopa, usata per lo studio dell'uptake della levopoda, della sua conversione a dopamina (in questo caso, fluorodopamina, FDA) e del conseguente immagazzinamento nelle vescicole sinaptiche; (2) antagonisti dei recettori DAT marcati con [18F] e [11 C], usati per valutare la densità di recettori DAT; e (3) [11 C]-diidrotetrabenzanina (DTBZ), usata per valutare la densità di VMAT2 (Eidelberg, 2012). Per la valutazione del legame postsinaptico, i principali traccianti utilizzati sono [11 C]-SCH23390 per i recettori D1 e [11 C]-raclopride o [18 F]-fallypride per i recettori D2 (Au et al., 2005).

3.4 Studio del sistema noradrenergico e colinergico

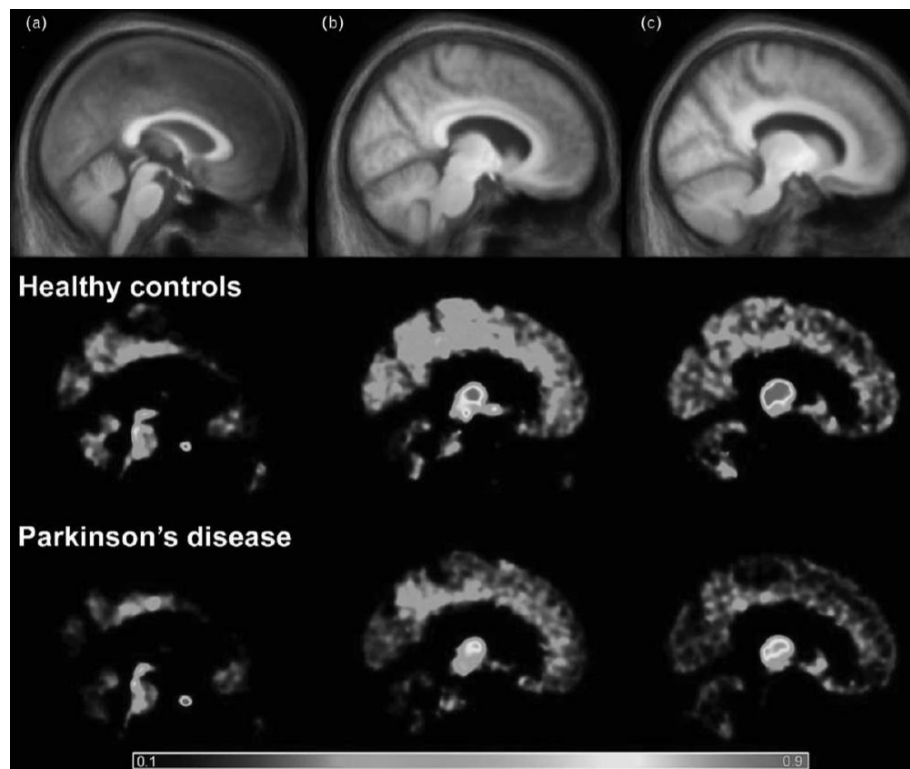
In conclusione a questo capitolo, è necessario specificare come crescenti attenzioni siano attualmente rivolte non solo al ruolo del sistema dopaminergico nella patogenesi del PD ma anche a sistema noradrenergico e colinergico, il cui studio mediante neuroimaging può essere realizzato mediante tecniche di PET così come di MRI.

In particolare, a proposito del sistema noradrenergico, le cui proiezioni traggono quasi esclusivamente origine dal locus coeruleus giocando un ruolo preponderante nel mantenimento dell'attenzione cognitiva, nella regolazione del ciclo sonno-veglia e nel

funzionamento del sistema autonomico, le principali tecniche di neuroimaging impiegate sono [^{11}C]MeNER PET e sequenze di MRI sensibili alla neuromelanina, rispettivamente in grado di quantificare l'espressione dei trasportatori di NA e di individuare le cellule pigmentate del locus coeruleus (Nahimi et al., 2018; Sommerauer et al., 2018).

Diversi studi condotti attraverso l'impiego di queste metodiche hanno risaltato il fatto che la riduzione nel contenuto di neuromelanina possa essere maggiore nel locus coeruleus rispetto alla sostanza nera (**Figura 7**), suggerendo che l'alterazione del sistema noradrenergico in PD origini dal locus coeruleus per poi estendersi solo in un secondo momento alla sostanza nera (Isaias et al., 2016; Rispoli et al., 2018).

Figura 7 Sistema noradrenergico valutato mediante [^{11}C]MeNER PET. Colonna A: sezione includente nucleo del rafe; Colonne B e C: sezioni includenti nucleo rosso, ipotalamo e talamo. Riprodotto da Rispoli et al., 2018



Per quanto riguarda il sistema colinergico, partendo da studi PET è stato dimostrato come l'interazione tra denervazione dopaminergica a livello del nucleo caudato e colinergica a livello corticale possa spiegare la comparsa di MCI-PD e PDD (Braak et al., 2003; Kehagia et al., 2013). In particolare, tale correlazione sarebbe da ricercare nel fatto che l'iperattività del sistema colinergico corticale compensatoria della degenerazione dopaminergica che si verifica a malattia conclamata a livello del nucleo caudato, tuttavia, esiterebbe col progredire del deficit dopaminergico in una deplezione colinergica più rapida (Rispoli et al., 2018).

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Nel nostro studio abbiamo deciso di indagare alcune delle basi neuroanatomiche e neurochimiche che sottendono la disfunzione della ToM nei pazienti PD drug-naïve.

La malattia di Parkinson rappresenta di fatto un valido modello per lo studio delle basi neurochimiche della ToM vista la sua compromissione (Bora et al., 2015; Roca et al., 2010) e quella delle vie monoaminergiche presenti in tale popolazione di pazienti (Ahmad Abu-Akel, 2011).

A questo fine, abbiamo combinato l'imaging FDG-PET (usata per indagare la componente topografica e il grado della neurodegenerazione associata a PD), con ^{123}I -FP-CIT SPECT (usata come marker di degenerazione dopaminergica nei gangli della base e nella corteccia; e della deafferentazione serotoninergica nei talami) e con markers indiretti della deafferentazione colinergica, ricavati attraverso EEG quantitativo (qEEG) (nella **Tabella 5** è presente un sommario dei parametri usati nello studio).

Infatti, mentre la ^{123}I -FP-CIT SPECT viene usata nella pratica clinica come marker della degenerazione nigrostriatale, in virtù dell'affinità del tracciante con il trasportatore della dopamina (DAT) nei gangli della base, può essere anche usata come marker per la valutazione della deafferentazione dopaminergica corticale (Pilotto et al., 2019) e per lo studio della neurodegenerazione serotoninergica, grazie alla sua affinità ai trasportatori per la serotonina (SERT) (Roselli et al., 2010) a livello delle regioni prive di una significativa espressione di DAT, quali i talami (Arnaldi et al., 2015; Koch et al., 2014).

Mentre la scelta dell'utilizzo di qEEG affonda le sue radici in studi che hanno potuto dimostrare come il tono colinergico moduli l'attività EEG (Prichep et al., 2006; Wink et al., 2006). In soggetti anziani sani e in soggetti con diagnosi di Malattia di Alzheimer (Babiloni et al., 2006; Moretti et al., 2004), ad esempio, è stato dimostrato che la disfunzione colinergica è correlata alla potenza della frequenza EEG dominante e ad un aumento della potenza delle basse frequenze (Moretti et al., 2008), mentre per la Malattia di Parkinson è stato proposto che alcune caratteristiche della qEEG, che tipicamente segnalano la disfunzione colinergica, fungano da marker di rischio per lo sviluppo di declino cognitivo.

Tabella 5: Indice dei parametri usati nello studio (SBR= Specific Binding Ratio, quota di legame specifico; qEEG= EEG quantitativo)

Oggetto della valutazione	Parametro
Serotonina	SBR talamo
Dopamina	SBR di putamen e caudato
Dopamina Corticale	SBR corticale regionale
Acetilcolina	qEEG regioni corticali posteriori (P3, P4, T5, T6, O1, O2) e anteriori (F3, F4)
Metabolismo encefalico	FDG-PET

PARTECIPANTI E METODI

Reclutamento dei pazienti

Nell'arco di tre anni, abbiamo esaminato 30 pazienti con *Malattia di Parkinson drug-naïve* (età: 73.39±8.93 anni; intervallo: 50-81; 11 donne e 19 uomini; scolarità: 11.0±3.54 anni) che nell'iter diagnostico si sono sottoposti a valutazione neuropsicologica, FDG-PET, ¹²³I-FP-CIT SPECT e registrazione EEG. Come criteri di inclusione abbiamo considerato la presenza di Malattia di Parkinson diagnosticata secondo gli attuali criteri (Postuma et al., 2016) e confermata dall'evidenza a ¹²³I-FP-CIT-SPECT di deficit dopaminergico e la presenza di almeno due anni di follow-up.

In **Tabella 6** vengono illustrate nel dettaglio le caratteristiche cliniche e demografiche del gruppo di pazienti con Malattia di Parkinson preso in esame.

Come criteri di esclusione abbiamo considerato invece la presenza di una terapia dopaminergica, colinergica, serotoninergica, di comorbidità internistiche o di interesse neuropsichiatrico, presenza di demenza e assenza di consenso informato.

Tutti i soggetti sono stati informati in merito allo scopo dello studio e hanno firmato un consenso scritto. Lo studio ha ricevuto l'approvazione del comitato etico locale ed è stato condotto nel rispetto delle regole stabilite dalla dichiarazione di Helsinki.

Controlli sani

Ad un gruppo di controllo di 60 soggetti sani è stato somministrato il test della ToM (41 maschi, 19 femmine, età media 70.1±10.9 anni).

Le caratteristiche cognitive sono riportate nella **Tabella 6**.

Tutti i soggetti erano esenti da disturbi neurologici attuali o passati, da disturbi psichiatrici primari o comorbidità internistiche, nonché da disturbi neurologici. Gli esami medici e neurologici erano normali.

Tabella 6: Caratteristiche demografiche e cliniche del gruppo PD e del gruppo di controllo di soggetti sani usati per il confronto di RMET (M = maschio; F = femmina; HC = Healthy Controls, soggetti sani; MMSE = Mini Mental State Examination; RMET = Reading the Mind in the Eyes Test; UPDRS-II I = Movement Disorders Unfield Parkinson's Disease Rating Scale, motor section; GDS = 15-item Geriatric Depression Scale; n.s = non significativo; n.d = non disponibile). I valori sono mostrati come \pm deviazione standard.

	PD (n=30; mean \pm sd)	HC (n=60)	p value
Età (anni)	73.39 \pm 8.93	70.1 \pm 10.	n.s
Educazione (anni)	11 \pm 3.54	9.5 \pm 5.4	n.s
Genere (M:F)	19:11	41:19	n.s
Score MMSE	28.0 \pm 2.58	29.5 \pm 3.9	n.s
Score totale RMET	20.7 \pm 5.5	27.5 \pm 3.0	p=0.001
Score UPDRS-III	20.65 \pm 7.6	n.a.	n.a.
Score GDS-15	2.80 \pm 2.90	2.1 \pm 3.50	n.s

Valutazione della ToM

La Teoria della Mente è stata valutata tramite il compito “*Reading the mind in the eyes*” sviluppato da Baron-Cohen e colleghi (2001) e rivisto da Harkness et al. (2005), che consiste nel mostrare ai soggetti un set di 36 immagini in bianco e nero raffiguranti la regione orbitaria di persone diverse. A partire da tali immagini, il soggetto deve riconoscere lo stato emotivo rappresentato nell'immagine e scegliere tra quattro aggettivi quello più adeguato; nella versione rivista, già utilizzata nella popolazione italiana (Pardini e Nichelli, 2009), il significato di ogni parola è stato classificato come positivo, negativo o neutro. Viene assegnato 1 punto se la risposta è corretta, 0 se la risposta è errata (intervallo 0-36).

Acquisizione di FDG-PET

Le immagini FDG-PET saranno acquisite secondo le linee guida dell'Associazione Europea di Medicina Nucleare [Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, et al. Linee guida sulla procedura EANM per l'imaging cerebrale PET utilizzando [18F] FDG, versione 2. EJNMMI. 2009; 36: 2103 -2110].

I soggetti saranno a digiuno per almeno sei ore. Prima dell'iniezione del radiofarmaco, la glicemia verrà controllata. Dopo 10 minuti di riposo in una stanza silenziosa e oscurata, con gli occhi chiusi e le orecchie scollegate, i soggetti saranno iniettati con circa 200 MBq di 18F-FDG tramite una cannula venosa. Rimarranno poi nella stanza per 30 minuti dopo l'iniezione e poi si trasferiranno nella stanza PET dove la scansione inizierà circa 45 minuti dopo l'iniezione. Un supporto per la testa in policarbonato sarà utilizzato per ridurre i movimenti della testa durante la scansione. Le immagini verranno acquisite per mezzo di un'apparecchiatura PET / CT SIEMENS Biograph 16 con un campo visivo assiale totale di 15 cm. Le immagini verranno poi esportate come file Dicom e trasformate per analizzare i file per la successiva post-elaborazione.

Acquisizione di ¹²³I-FP-CIT SPECT

I dati SPECT ¹²³I-FP-CIT sono stati acquisiti tramite una camera VG Millennium a 2 teste (G.E. Healthcare). L'acquisizione è iniziata tra i 180 e i 240 minuti dopo l'iniezione di ¹²³I-FP-CIT SPECT ed è durata 40 minuti. È stato applicato un protocollo “*step and shoot*” con un raggio di rotazione < 15 cm. e sono state generate 120 proiezioni uniformemente spaziate su 360°. I conteggi totali variavano tra 2,0 e 2,5 milioni. La dimensione in pixel della matrice di acquisizione è stata di 2,4 mm, grazie ad uno zoom elettronico (fattore di zoom = 1,8) applicato in fase di raccolta dati. Nella fase di ricostruzione è stato utilizzato anche uno zoom digitale e le immagini risultanti sono state campionate da voxel isotropi con lati di 2,33 mm. Non è stato effettuato alcun compenso per la dispersione. L'approssimazione 2D+1 è stata applicata nella simulazione della sfocatura del collimatore di variante spaziale, mentre l'attenuazione fotonica è stata modellata con l'approssimazione di un coefficiente lineare uniforme all'interno del cranio e pari a 0,11 cm⁻¹. I dati sono stati esportati in formato di analisi per l'ulteriore post-elaborazione.

Lateralità dell'immagine

Tenendo conto della presentazione asimmetrica clinica e biologica della malattia di Parkinson, 11 delle immagini FDG-PET e ^{123}I -FP-CIT SPECT sono state capovolte (flip) tenendo in considerazione quale fosse il lato più colpito dalla malattia a livello degli arti, in modo tale da avere così l'emisfero più colpito sul lato destro di ogni immagine. Inoltre, per aumentare l'affidabilità dei nostri risultati, tutte le analisi sono state ripetute utilizzando tutte le immagini native (ossia senza flip) e riportate nella sezione dei risultati supplementari.

Registrazione EEG

Le registrazioni EEG sono state ottenute da pazienti seduti su una comoda sedia con gli occhi chiusi. Gli elettrodi EEG sono stati posizionati utilizzando il sistema internazionale standard 10-20 (Fp1, Fpz, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, Oz, O2, T3, T4). Le registrazioni sono state riferite all'elettrodo Fpz, mentre l'elettrodo Oz è stato preso come elettrodo di terra. Le impedenze degli elettrodi sono state strettamente monitorate e mantenute sotto i 5 kOhm. I dati sono stati acquisiti utilizzando il sistema LTM (Ebneuro, Firenze, IT) ad una frequenza di campionamento di 512 Hz e un pass di banda di 0,3 p.m.70 Hz. Per monitorare i movimenti degli occhi, è stato registrato simultaneamente l'elettro-oculogramma orizzontale con gli stessi parametri di registrazione dell'EEG. Le registrazioni EEG sono state eseguite in tarda mattinata per minimizzare la sonnolenza. Un tecnico EEG era presente durante l'intera sessione di registrazione per mantenere costante il livello di vigilanza e monitorare la qualità del segnale. Per l'analisi è stato utilizzato un montaggio bipolare longitudinale standard.

I dati dell'EEG sono stati analizzati manualmente off-line per scartare gli artefatti. Un minuto di dati EEG privi di artefatti è stato poi utilizzato per ulteriori analisi.

Analisi FDG-PET

Le immagini FDG-PET saranno sottoposte a normalizzazione spaziale affine e non lineare nello spazio Talairach e Tournoux utilizzando SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Tutte le scelte predefinite di SPM verranno seguite con l'eccezione della normalizzazione spaziale. Per questo studio il modello predefinito di $^{15}\text{H}_2\text{O}$ SPM è stato sostituito da un modello FDG-PET cerebrale ottimizzato per la demenza come descritto da Della Rosa e colleghi. L'insieme di immagini spazialmente normalizzate

sarà poi livellato con un filtro gaussiano isotropico di 10 mm per sfocare le singole variazioni dell'anatomia giroscopica e aumentare il rapporto segnale / rumore.

Nel gruppo di pazienti con PD la correlazione whole-brain voxel-wise tra uptake locale di FDG e score totale RMET è stata effettuata utilizzando un'altezza di soglia $p < 0.001$ (non corretta) e una dimensione minima del cluster di 100 voxel per cluster significativi. A livello di cluster, la soglia accettata di significatività statistica era $p < 0.05$, family-wise error corretto per confronti multipli. Il segnale FDG nelle regioni significativamente correlate con l'RMET è stato poi normalizzato su tutto l'encefalo e utilizzato come covariata nelle successive analisi del VOI correlato all'RMET corticale. Con questa scelta, abbiamo voluto esplorare l'attività corticale dopaminergica proprio in quelle regioni che mostrano una significativa correlazione diretta tra RMET e metabolismo cerebrale con l'ipotesi che i livelli metabolici in quelle aree possano essere modulati dal tono dopaminergico nei pazienti con Malattia di Parkinson.

Valutazione dell'uptake $^{123}\text{I-FP-CIT}$ SPECT in putamen e caudato come marker dell'attività dopaminergica

Le immagini $^{123}\text{I-FP-CIT}$ SPECT ricostruite sono state esportate in formato di analisi ed elaborate dall' algoritmo automatico Basgan versione 2 basato su un modello striatale 3D ad alta definizione, derivato dall'atlante di Talairach (Nobili et al., 2013). Grazie a questo approccio, un protocollo di ottimizzazione elabora automaticamente perfezionamenti nel posizionamento di modelli sfocati in modo da ottenere una migliore corrispondenza con i conteggi radioattivi e individua una regione occipitale di interesse come area di background per la valutazione. Usando questo approccio, un protocollo ottimizzato attua automaticamente degli aggiustamenti nel posizionamento dei template sfocati, così da combaciare al meglio i count radioattivi, e localizzare la regione occipitale d'interesse per la valutazione di fondo. La correzione dell'effetto di volume parziale (*Partial volume effect*, PVE) viene inclusa nel processo di calcolo dell'uptake di caudato, putamen e dell'area di background. La correzione parziale dell'effetto volume eseguita con il metodo consiste nell'assegnazione di un livello di attività assegnato sulla base del modello relativo ai gangli della base a tre compartimenti derivato dall'atlante di Talairach-Tornoux. L'uptake di background è stato sottratto dall'uptake di putamen come segue: (uptake di caudato o

putamen – uptake di background) / uptake di background, in modo tale da generare valori di quota di legame irreversibile specifici (*Specific binding ratio*, SBR).

Valutazione dell'uptake ^{123}I -FP-CIT SPECT in talamo e mesencefalo come marker dell'attività serotoninergica

Oltre al DAT, ^{123}I -FP-CIT mostra anche un'alta affinità per il trasportatore della serotonina SERT (KI 9.73), con una selettività DAT/SERT di 2.8 (Roselli et al., 2010; Pilotto et al., 2019). DAT e SERT mostrano una distribuzione non sovrapposta nel cervello: i livelli di DAT sono più alti nei gangli basali, mentre il SERT è altamente espresso nel talamo. Come riportato in precedenza, il segnale ^{123}I -FP-CIT-SPECT nel talamo costituisce marker indiretto della disponibilità di SERT (Arnaldi et al., 2015; Koch et al., 2014). Pertanto, studiare la disponibilità di SERT a livello talamico, dove la densità di SERT è la più alta in assoluto (Takano et al., 2011), potrebbe fornire una misura indiretta del livello di attività del sistema serotoninergico, dal momento che i livelli di DAT in tale sede non sono significativi (Sun et al., 2012). Come analisi di conferma abbiamo preso in esame anche il segnale ^{123}I -FP-CIT-SPECT a livello mesencefalico, vista l'elevata espressione di SERT e la scarsità di DAT in tale sede, come prova secondaria e indipendente di alterazioni del sistema serotoninergico. Al fine di studiare il legame a SERT, le immagini ^{123}I -FP-CIT-SPECT sono state analizzate usando il pacchetto SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) aggiunto a Matlab R2018b (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA). Partendo da 20 MRI e SPECT encefaliche di soggetti sani non inclusi nel gruppo di controllo del presente studio, è stato costruito un modello di encefalo personalizzato in ^{123}I -FP-CIT-SPECT (Arnaldi et al., 2015). Le immagini SPECT sono state poi normalizzate nello spazio MNI tramite SPM12 e smoothate (filtro gaussiano 3D con profondità massima 10mm) (Pilotto et al., 2019). Dopodichè, grazie al toolbox WFUPickAtlas, sono state create le regioni di interesse (*Region of interest*, ROIs) per talamo e mesencefalo. L'uptake del background è stato sottratto a tali ROI come segue: (ROI- uptake di background) / uptake di background, in modo tale da generare valori SBR per ogni ROI.

Valutazione dell'uptake corticale di ^{123}I -FP-CIT SPECT come marker di deafferentazione corticale dopaminergica

Come descritto in precedenza (Pilotto et al., 2019), utilizzando le immagini SPECT di ciascun soggetto in versione normalizzata e smoothata, abbiamo estratto l'uptake ^{123}I -FP-CIT SPECT a partire dai volumi di interesse (*Volume of Interest*, VOI) corticali correlati a RMET. L'uptake di background è stato poi sottratto ai clusters corticali come segue: (uptake del cluster corticale – uptake di background) / uptake di background, in modo tale da generare valori SBR.

EEG quantitativo: coefficiente del rapporto Theta/Alpha posteriore e anteriore come indicatore del tono colinergico

Lo spettro EEG è stato in seguito suddiviso nelle seguenti bande di frequenza: delta (2.25-4 Hz), theta (4.25-8 Hz), alpha (8.25-12 Hz), sigma (12.25-16 Hz) e beta (16.25-32 Hz) e la potenza relativa è stata calcolata per ogni banda come normalizzata alla potenza totale dell'EEG. A partire da ciò, abbiamo calcolato un indice come indicatore indiretto del tono colinergico, cioè il rapporto di potenza theta/alpha, sia nella regione corticale posteriore (P3/O1, P4/O2, T5/O1, T6/O2) che anteriore (F3/C3, F4/C4).

Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando IBM SPSS Statistics 25 (Armonk, NY). Le analisi statistiche univariate (t-test) sono state utilizzate per confrontare le prestazioni di ToM di pazienti con Malattia di Parkinson con quelle dei controlli sani. Nel gruppo di pazienti con Malattia di Parkinson sono state eseguite correlazioni parametriche tra l'RMET totale e i sovraccitati quadri di imaging e di qEEG, misure indicative, rispettivamente, della degenerazione metabolica dopaminergica, serotoninergica e colinergica. Tutte le analisi sono state inoltre condotte utilizzando un approccio di correlazione parziale, correggendo per età, score MMSE (Mini Mental State Examination; Folstein *et al.*, 1983), per score GDS-

15 (Geriatric Depression Scale; Yesavage *et al.*, 1988) e per VOI corticale correlato a RMET.

Inoltre, al fine di stabilire la specificità delle correlazioni osservate tra ToM e le differenti misure utilizzate nello studio, abbiamo correlato lo score MMSE (come misura indicativa della cognizione generale) con i parametri ^{123}I -FP-CIT SPECT ed EEG. La soglia statistica è stata fissata a 0,05 e i valori p sono stati riportati sia in forma non corretta che corretta per confronti multipli usando la tecnica del false discovery rate (FDR).

RISULTATI

ToM performance:

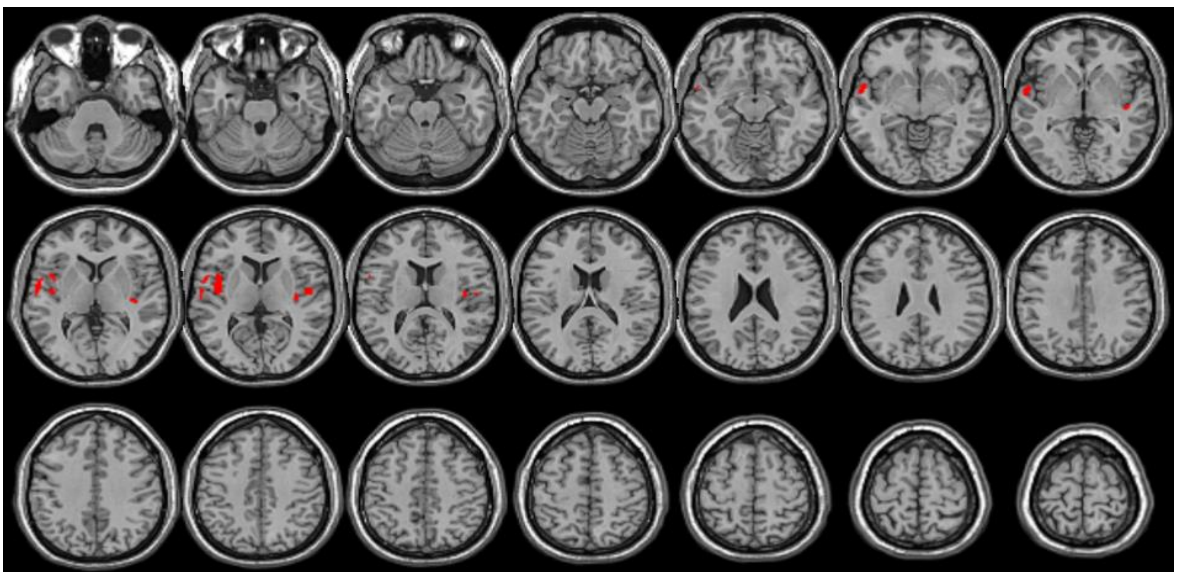
I pazienti con Malattia di Parkinson si sono presentati con scores RMET significativamente peggiori rispetto a quelli dei controlli (20.7 ± 5.5 vs. 27.5 ± 3.0 $p=0.001$, $t=7.6$), mentre non vi è stata una differenza significativa tra i due gruppi in termini di età, educazione o score MMSE.

FDG-PET

FDG-PET: ToM e metabolismo cerebrale:

La correlazione voxel-wise tra lo score RMET totale e il metabolismo regionale ha mostrato la presenza di un cluster di correlazione positiva significativa nella circonvoluzione temporale superiore dell'emisfero meno colpito dalla patologia (Less Affected Hemisphere, LAH) e uno localizzato nell'insula dell'emisfero più colpito dalla patologia (More Affected Hemisphere, MAH). I risultati sono stati riportati in **Figura 8**.

Figura 8: Risultati della correlazione voxel-wise tra RMET totale e metabolismo regionale dimostrante la presenza di un cluster di correlazione positiva con localizzazione focale nella circonvoluzione temporale dell'emisfero meno colpito (LAH) (coordinate del picco: -56, 2, -4; $p=0.0001$, dimensioni del cluster=329; analisi corretta per età e score MMSE) e un cluster di correlazione positiva con localizzazione focale nell'insula dell'emisfero più colpito (MAH) (coordinate del picco: 40, -10, 12, dimensioni del cluster=152; analisi corretta per età e score MMSE)



¹²³I-FP-CIT-SPECT

¹²³I-FP-CIT-SPECT: ToM e funzione subcorticale serotoninergica:

I risultati ottenuti dalle ¹²³I-FP-CIT-SPECT sono riportati in **Tabella 7a**.

Abbiamo osservato una correlazione negativa significativa tra score totale RMET e l'SBR del talamo nel LAH ($p=0.004$, $r= -0.620$), mentre non è stata osservata alcuna correlazione tra score totale RMET e SBR del talamo nel MAH ($p=0.917$, $r= -0.026$). Non è stata individuata alcuna correlazione tra SBR mesencefalico e score RMET totale ($p=0.090$, $r= -0.398$).

¹²³I-FP-CIT-SPECT: ToM e funzione dopaminergica dei Gangli della base:

Come riportato in **Tabella 7a**, non abbiamo riscontrato alcuna correlazione tra score RMET e SBR nel putamen e nel nucleo caudato.

¹²³I-FP-CIT-SPECT: ToM e funzione dopaminergica nel VOI corticale correlato a RMET:

Non è stata individuata alcuna correlazione significativa tra SBR del VOI corticale correlato a RMET e performance della ToM.

EEG quantitativo: ToM e funzione colinergica:

Come riportato in **Tabella 7b**, non abbiamo riscontrato alcuna correlazione tra performance della ToM e misurazioni EEG.

Correlazione tra MMSE e misure serotoninergiche, dopaminergiche e colinergiche:

Abbiamo riscontrato una correlazione negativa tra MMSE e rapporto Theta/Alpha delle derivazioni posteriori ($r = -0.658$, $p = 0.002$). I risultati sono mostrati in **Tabella 8a** e **8b**. Non sono state riscontrate altre significative correlazioni tra indici serotoninergici e dopaminergici.

Tabella 7a: Correlazione tra score RMET totale e ^{123}I -FP-CIT SPECT SBR (MAH= More Effected Hemisphere, emisfero più colpito; LAH= Less Affected Hemisphere, emisfero meno colpito; MMSE= Mini Mental State Examination; GDS=Geriatric Depression Scale). NB: La correzione per l'ipometabolismo si riferisce alla correzione per l'uptake FDG nei cluster per cui è stata dimostrata un'associazione significativa con gli score RMET (riportati in *Figura 8*), normalizzata per l'intero encefalo.

	Mean \pm Standard deviation MAH	MAH (correzione per età, ipometabolismo, MMSE e GDS)			Mean \pm Standard deviation LAH	LAH (correzione per età, ipometabolismo, MMSE e GDS)		
		r values	p values (unc.)	FDR		r values	p values (unc.)	FDR
SBR Talamo	1.44 \pm 0.15	$r = -0.026$	$p = 0.917$	$p = 0.913$	1.45 \pm 0.18	$r = -0.620$	$p = 0.004$	$p = 0.036$
SBR Mesencefalo	1.41 \pm 0.18	$r = -0.398$	$p = 0.090$	$p = 0.242$	1.41 \pm 0.18	$r = -0.398$	$p = 0.090$	$p = 0.242$
SBR Putamen	1.41 \pm 0.74	$r = 0.064$	$p = 0.794$	$p = 0.907$	1.91 \pm 0.83	$r = 0.079$	$p = 0.746$	$p = 0.907$
SBR Caudato	2.95 \pm 0.94	$r = 0.180$	$p = 0.458$	$p = 0.734$	3.38 \pm 1.04	$r = 0.175$	$p = 0.475$	$p = 0.791$

Tabella 8b: Correlazione tra score RMET totale e parametri qEEG (derivazioni anteriori: F3/C3, F4/C4; derivazioni posteriori: P3/O1, P4/O2, T5/O1, T6/O2)

	Risultati dopo correzione per età, ipometabolismo, MMSE, GDS			
	Mean \pm sd	r values	p values (unc.)	FDR
Potenza del rapporto Theta/Alpha; derivazioni anteriori	0.99 \pm 0.69	$r = -0.251$	$p = 0.331$	$p = 0.791$
Potenza del rapporto Theta/Alpha; derivazioni posteriori	0.92 \pm 0.88	$r = -0.198$	$p = 0.445$	$p = 0.734$

Tabella 9a: correlazione tra score MMSE e ^{123}I -FP-CIT SPECT SBR (MAH = More Affected Hemisphere, emisfero più colpito; LAH = Less Affected Hemisphere, emisfero meno colpito)

	MAH (correzione per età e GDS)			LAH (correzione per età e GDS)		
	r values	p values (unc.)	FDR	r values	p values (unc.)	FDR
SBR Talamo	r= -0.014	p= 0.950	p=0.950	r= 0.167	p= 0.468	p=0.535
SBR Putamen	r= 0.381	p= 0.087	p=0.175	r= 0.225	p= 0.326	p=0.435
SBR Caudato	r= 0.397	p= 0.074	p=0.175	r= 0.458	p= 0.032	p=0.11

Tabella 10b: Correlazione tra score MMSE e parametri qEEG (derivazioni anteriori F3/C3, F4/C4; derivazioni posteriori: P3/O1, P4/O2, T5/O1, T6/O2)

	Risultati dopo correzione per età e GDS			
	Mean \pm sd	r values	p values (unc.)	FDR
Theta/Alpha power ratio; anterior leads	0.99 \pm 0.69	r= -0.375	p= 0.103	p=0.206
Theta/Alpha power ratio; posterior leads	0.92 \pm 0.88	r= -0.658	p= 0.002	p=0.137

DISCUSSIONE

Panoramica dei risultati ottenuti:

In questo lavoro abbiamo valutato le basi neurali dell'abilità di ToM in un gruppo di pazienti non farmacologicamente trattati con una diagnosi recente di malattia di Parkinson. Abbiamo dimostrato che la performance in un test avanzato ToM (ossia il RMET) è peggiore nei pazienti con malattia di Parkinson de novo rispetto ai controlli sani e che è associata ad una riduzione del metabolismo corticale nella circonvoluzione temporale superiore e nell'insula, nonché ad un tono serotoninergico subcorticale più elevato.

Performance al test RMET:

Il nostro gruppo di pazienti ha mostrato performance RMET significativamente ridotte rispetto ai controlli sani.

Deficit di mentalizzazione sono stati precedentemente descritti in soggetti con malattia di Parkinson e associati a deficit cognitivi e motori (De Ferrari et al., 2015) più gravi (Nobis et al., 2017). L'attenzione di studi precedenti, tuttavia, era principalmente rivolta alle fasi più avanzate della malattia, dove la presenza di terapie a lungo termine e le difficoltà di adattamento psicosociale correlate ad una maggiore disabilità e ad un franco declino cognitivo rappresentano possibili fattori confondenti nella valutazione della ToM.

Per quanto riguarda le fasi precoci della malattia, sono stati pubblicati risultati contrastanti sulla presenza di deficit di ToM. Peron e colleghi (2009) non hanno mostrato differenze tra i pazienti con Malattia di Parkinson non trattati e i controlli nelle abilità relative alla ToM, mentre Roca (2010) ha dimostrato la presenza di un deficit della ToM di tipo cognitivo ma non affettivo nei pazienti con malattia di Parkinson non trattati rispetto ai controlli. Tali gruppi di studio, tuttavia, hanno utilizzato diverse strategie di reclutamento dei pazienti, cosa che potrebbe spiegare l'eterogeneità dei risultati.

Infatti, mentre nel nostro studio si assume la precocità della malattia sulla base della comparsa dei soli sintomi motori, Peron ha definito come precoce la fase di malattia caratterizzata dalla mancanza di deficit cognitivi, mentre Roca ha utilizzato come criterio di inclusione uno score MMSE relativamente basso (24) e non ha considerato come criterio esplicito di esclusione l'uso di farmaci psicoattivi o la presenza di storia clinica di depressione.

La presenza di deficit di ToM nella nostra coorte di pazienti (in fase iniziale della malattia) è in linea con i risultati riscontrati in altre condizioni neurodegenerative quali la demenza

frontotemporale (Orso et al., 2019; Pardini et al., 2013) dimostrando di poter attribuire alla valutazione della mentalizzazione un possibile ruolo come strumento per monitorare la cognizione nelle prime fasi di alcune patologie neurodegenerative e possibilmente come indicatore di esito finale in sperimentazioni cliniche per terapie sintomatiche (Pardini et al., 2015).

ToM e metabolismo cerebrale

Abbiamo dimostrato che le prestazioni al RMET sono correlate positivamente con il metabolismo corticale nell'insula e nella circonvoluzione temporale superiore.

Questi risultati sono in linea con il ruolo svolto dall'insula nel processamento delle emozioni sociali (Kanske et al., 2015) e dall'inclusione del giro temporale superiore nel network di cognizione sociale (Specht et al. 2018).

Gli ultimi anni hanno visto un aumento della consapevolezza del ruolo svolto dall'insula in una serie di processi legati al costrutto della ToM, quali la consapevolezza di sé e l'elaborazione di stimoli sociali multimodali (Uddin et al., 2017). Infatti, le lesioni nell'insula sono state associate ad una ridotta prestazione alla ToM in soggetti colpiti da ictus (Nott et al., 2019), mentre i soggetti con schizofrenia presentano una ridotta attività nell'insula durante lo svolgimento di compiti della ToM vista in fMRI.

Risultati convergenti in diverse condizioni neurologiche e psichiatriche individuano nella circonvoluzione temporale superiore un possibile ruolo nella ToM. Nella schizofrenia, ad esempio, Koelkebeck e colleghi (2013), hanno dimostrato la presenza di un'associazione tra la perdita di volume di materia grigia e la ToM, mentre nell'ictus il danno focale di quest'area è stato associato a prestazioni RMET ridotte (Nott et al., 2019).

Inoltre, Nell'autismo, le attivazioni della circonvoluzione temporale superiore sono state associate a deficit di elaborazione di stimoli sociali rilevanti, come quelli derivanti dal riconoscimento dei volti Baron-Cohen et al. (1999).

Stando a quanto abbiamo potuto apprendere, nessuno studio ha usato l'FDG-PET per indagare il substrato neurale della ToM nella Malattia di Parkinson, mentre diversi gruppi hanno usato per questo scopo la fMRI, la quale indica un coinvolgimento della corteccia orbitofrontale (Ibarretxe-Bilbao et al., 2009) e i poli temporali (Poletti et al., 2011) come aree chiave per la ToM nel morbo di Parkinson.

Tali studi, tuttavia, si sono focalizzati su pazienti sottoposti a trattamento L-DOPA e in una fase avanzata della malattia e quindi non sono facilmente confrontabili con i nostri risultati.

Inoltre, è indispensabile prestare prudenza nella comparazione tra risultati ottenuti mediante FDG-PET e risultati ottenuti mediante fMRI, specialmente in virtù delle differenze metodologiche esistenti tra le due tecniche.

ToM e funzione serotoninergica

Usando ^{123}I -FP-CIT SPECT, abbiamo riscontrato un'associazione inversa tra SBR del talamo e performance della ToM nell'emisfero meno colpito, indipendentemente dai livelli metabolici. Tenendo conto dell'affinità di ^{123}I -FP-CIT non solo per il DAT ma anche per il SERT, nonché della mancanza di espressione di DAT nel talamo (Roselli et al., 2010; Pilotto et al., 2019), questa correlazione inversa suggerisce che i soggetti affetti da malattia di Parkinson con un sistema serotonergico aumentato si presentino con capacità di mentalizzazione inferiori.

L'associazione di un marcatore serotoninergico con la ToM è in linea con il ruolo svolto dal sistema serotoninergico nella cognizione sociale (Kiser et al., 2012). Infatti, si pensa che la serotonina abbia un impatto sulle nostre capacità di percepire gli stimoli sociali, come dimostrato sia dagli studi sulla deplezione di triptofano (Beacher et al., 2011) che dalla somministrazione acuta di antidepressivi serotoninergici (Crockett et al., 2010).

La correlazione tra la funzione serotoninergica e la cognizione non è lineare e -come con altri neurotrasmettitori quali dopamina e noradrenalina- si pensa segua un andamento ad U invertita, come dimostrato ad esempio dalla modulazione dell'impatto della serotonina sulla memoria di lavoro (Cano-Colino et al., 2014).

La prova che la correlazione tra serotonina e prestazione segua un andamento ad U invertita è data anche da studi sulle curve dose-risposta degli antidepressivi che hanno messo in evidenza una riduzione degli effetti positivi sull'umore all'estremità alta della curva di dosaggio sia per gli inibitori della ricaptazione selettiva della serotonina che per la Mirtazapina (Furukawa et al., 2019) nonché da uno studio relativo all'impatto dell'assunzione di triptofano sulla cognizione dal quale è emersa l'evidenza di prestazioni ridotte alle estremità basse e alte della curva dose/risposta (Hulsken et al., 2013).

I nostri dati puntano pertanto a mettere in evidenza un tono serotoninergico più elevato come predittore delle ridotte capacità della ToM nei pazienti affetti da malattia di Parkinson.

È interessante notare che questa correlazione era indipendente dal metabolismo corticale FDG suggerendo che, nelle fasi precoci della malattia, il tono serotoninergico influisce sulla ToM indipendentemente dall'entità del danno corticale. La modulazione del sistema

serotonergico potrebbe quindi rappresentare un approccio ragionevole per gestire i deficit della ToM nella malattia di Parkinson.

ToM e funzione dopaminergica

Non abbiamo trovato alcuna correlazione tra i marker della degenerazione dopaminergica e ToM.

Tuttavia, è necessario ricordare che l'ipotesi di una possibile partecipazione del sistema dopaminergico nella ToM deriva dal ruolo svolto dalla dopamina nella previsione degli eventi (Schultz, 2016), compresi gli stimoli sociali rilevanti, e dall'uso di queste previsioni per modificare la concettualizzazione degli stati mentali altrui (Abu-Akel et al., 2011).

Inoltre, è stato dimostrato che le performance della ToM nei bambini in età prescolare sono associate ai polimorfismi del gene COMT e del gene del recettore D4 della dopamina (DRD4), suggerendo che DRD4 sia di fondamentale importanza per la regolazione dello sviluppo della ToM (Lackner et al., 2011).

Mentre i suddetti studi indicano un ruolo per il sistema dopaminergico nello sviluppo di ToM, la mancanza di associazione tra marker dopaminergici e ToM, osservata in questo studio, così come la mancanza di un impatto della terapia dopaminergica sulla ToM in soggetti una forma più avanzata della malattia (Abu-Akel et al., 2011), suggeriscono la presenza di un meccanismo specifico nello sviluppo di deficit di ToM nella Malattia di Parkinson.

ToM e funzione colinergica

Mentre per la cognizione generale, valutata con il MMSE, è stata descritta una correlazione con un marker indiretto di deafferentazione colinergica (il rapporto theta/alfa posteriore) come già descritto in letteratura (Arnaldi et al., 2017), tale correlazione non è stata individuata tra il nostro marker colinergico e ToM.

I nostri risultati sono rilevanti per quanto riguarda l'indipendenza almeno parziale della ToM da altri domini cognitivi. La relazione tra cognizione generale, funzioni esecutive e ToM è complessa. Infatti, mentre nell'infanzia le traiettorie dello sviluppo della ToM e delle funzioni esecutive passano verosimilmente per il medesimo percorso (Wade et al., 2018), queste tendono a dividersi nel corso dello sviluppo (Giovagnoli, 2019). A testimonianza di ciò sono stati descritti deficit selettivi della ToM senza anomalie delle funzioni esecutive,

per esempio, nelle prime fasi della demenza frontotemporale o negli studi di lesione (Spikman et al., 2012).

In effetti, i nostri risultati indicano una chiara differenza nelle basi neurochimiche della cognizione generale e dei deficit della ToM, quanto meno nella Malattia di Parkinson, suggerendo così possibili vie terapeutiche per la gestione selettiva di tali disfunzioni nelle fasi precoci della malattia. Studi futuri sono necessari per estendere queste osservazioni ad altre condizioni neurodegenerative.

Peculiarità e limitazioni dello studio

Questo studio rappresenta una verifica concettuale dei diversi ruoli svolti dalla degenerazione della materia grigia e dai sistemi di proiezione diffusa di tipo serotoninergico, dopaminergico e colinergico sulle abilità della ToM nei pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson.

Alle nostre attuali conoscenze, questo è il primo studio che combina l'imaging molecolare a traccianti multipli con l'EEG quantitativo per far luce sul contributo di diversi sistemi a proiezione diffusa nello sviluppo dei deficit della ToM.

I pazienti affetti da Malattia di Parkinson in fase precoce rappresentano un buon modello per far luce su tale argomento di ricerca, in primo luogo in quanto l'insorgenza di difficoltà nei compiti della ToM potrebbe contribuire allo sviluppo di una parte della loro sintomatologia e, di conseguenza, la messa a punto di una terapia target potrebbe avere notevole rilevanza clinica.

Inoltre, i pazienti agli stadi iniziali di Malattia di Parkinson presentano deficit dei sistemi di proiezione diffusa multipla senza però l'evidenza di un'atrofia corticale marcata, permettendo così di dissociare facilmente il contributo della disfunzione corticale da quello delle differenti vie neurotrasmettitoriali (Grosh et al., 2016).

Abbiamo utilizzato le i parametri SPECT ¹²³I-FP-CIT per valutare le funzioni dopaminergiche e serotoninergiche. Rispetto alla PET, la SPECT ha una risoluzione spaziale relativamente bassa, e questo quindi non ha permesso di studiare separatamente lo striato ventrale, ovvero il circuito dei gangli basali più coinvolto nella cognizione sociale (Whits, 2001). Studi futuri, basati sull'uso di traccianti PET, sono necessari per chiarire il possibile ruolo della denervazione dopaminergica dello striato ventrale nei deficit della ToM nella Malattia di Parkinson.

Inoltre, non abbiamo utilizzato un marker serotoninergico specifico, ma abbiamo invece usato come marker l'uptake talamico alla CIT SPECT, sfruttando l'affinità CIT per SERT e anche l'assenza di DAT nel talamo (Roselli et al., 2010; Pilotto et al., 2019).

Mentre questo approccio è stato precedentemente utilizzato in una serie di studi (Koch et al., 2014; Arnaldi et al., 2015), sarebbe utile confermare i nostri risultati utilizzando un tracciante PET specifico per SERT, che, tuttavia, non è attualmente approvato per uso clinico né è disponibile.

Mentre sono stati proposti diversi test per indagare la ToM, qui ci siamo concentrati solo sul RMET, che si focalizza maggiormente sugli aspetti emotivi della ToM, motivo per cui è necessaria cautela quando si generalizzano questi risultati alla ToM nel suo complesso.

Infine, la mancanza di dati ^{123}I -FP-CIT SPECT nei controlli che hanno completato l'RMET, per motivi di radioprotezione, spinge ad utilizzare un'altra volta cautela nella generalizzazione dei risultati.

Studi future su controlli sani, concentrati sull'utilizzo di marcatori per danno dopaminergico basati su MRI, sono consigliati.

CONCLUSIONI

Grazie all'utilizzo di un approccio basato su imaging molecolare a traccianti multipli e di EEG quantitativo, siamo stati in grado di individuare il contributo indipendente che la degenerazione dell'insula e della circonvoluzione temporale superiore, nonché del sistema serotoninergico, hanno sull'abilità della ToM in pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson de novo. Tali risultati mettono in luce uno specifico coinvolgimento corticale e neurochimico della ToM nella Malattia di Parkinson, e suggeriscono possibili strategie terapeutiche mirate al trattamento dei disturbi della cognizione sociale in tale coorte di pazienti.

Indice di Figure e Tabelle

Figura 1: Schema del network neurale coinvolto nell'elaborazione di stati mentali cognitivi ed affettivi. Riprodotto da Abu-Akel & Shamay-Tsoory,2011	8
Figura 2: Rappresentazione grafica del modello integrato neuroanatomico/neurochimico ToM	10
Figura 3: Esempio di stimoli presentati durante la somministrazione dell'RMET, Hackness et al., 2005.....	11
Figura 4: Incidenze e prevalenze specifiche per età della malattia di Parkinson in differenti studi e paesi.....	15
Figura 5 Declino della disponibilità di DAT striatali in fase precoce (1 anno;A) e avanzata (10 anni;B) di PD. Riprodotto da Eidelberg, 2011.	32
Figura 6: Immagini FDG-PET di soggetti controllo (NV), con Parkinson senza declino cognitivo lieve (PD non-MCI) e con Parkinson associato a declino cognitivo lieve (PD-MCI)	34
Figura 7 Sistema noradrenergico valutato mediante [¹¹ C]MeNER PET. Colonna A: sezione includente nucleo del rafe; Colonne B e C: sezioni includenti nucleo rosso, ipotalamo e talamo. Riprodotto da Rispoli et al., 2018	35
Figura 8: Risultati della correlazione voxel- wise tra RMET totale e metabolismo regionale dimostrante la presenza di un cluster di correlazione positiva con localizzazione focale nella circonvoluzione temporale dell'emisfero meno colpito (LAH) (coordinate del picco: -56, 2, -4; p=0.0001, dimensioni del cluster=329; analisi corretta per età e score MMSE) e un cluster di correlazione positiva con localizzazione focale nell'insula dell'emisfero più colpito (MAH) (coordinate del picco: 40, -10, 12, dimensioni del cluster=152; analisi corretta per età e score MMSE)	45

Tabella 1 Elenco delle regioni e delle rispettive aree di Broadman che sottendono la Teoria della Mente	7
Tabella 2 Caratteristiche cliniche PDD. Riprodotto da Emre M, Aarsland D, Brown R, et al, Mov Disord.....	23
Tabella 3: Criteri clinici diagnostici per PDD. Riprodotto da Emre M, Aarsland D, Brown R, et al, Mov Disord.....	24
Tabella 4 Criteri diagnostici per PD-MCI. Riprodotto da Emre M, Aarsland D, Brown R, et al., Movement Disorder, No.3,2012	26
Tabella 5: Indice dei parametri usati nello studio (SBR= Specific Binding Ratio, quota di legame specifico; qEEG= EEG quantitativo)	37
Tabella 6: Caratteristiche demografiche e cliniche del gruppo PD e del gruppo di controllo di soggetti sani usati per il confronto di RMET (M = maschio; F = femmina; HC = Healthy Controls, soggetti sani; MMSE = Mini Mental State Examination; RMET = Reading the Mind in the Eyes Test; UPDRS-II I = Movement Disorders Unfield Parkinson’s Disease Rating Scale, motor section; GDS = 15-item Geriatric Depression Scale; n.s = non significativo; n.d = non disponibile). I valori sono mostrati come \pm deviazione standard..	38
Tabella 7a: Correlazione tra score RMET totale e ^{123}I -FP-CIT SPECT SBR (MAH= More Effected Hemisphere, emisfero più colpito; LAH= Less Affected Hemisphere, emisfero meno colpito; MMSE= Mini Mental State Examination; GDS=Geriatric Depression Scale). NB: La correzione per l’ipometabolismo si riferisce alla correzione per l’uptake FDG nei cluster per cui è stata dimostrata un’associazione significativa con gli score RMET (riportati in Figura 8), normalizzata per l’intero encefalo.	47
Tabella 7b: Correlazione tra score RMET totale e parametri qEEG (anterior leads: F3/C3, F4/C4; posterior leads: P3/O1, P4/O2, T5/O1, T6/O2)	47

Tabella 8a: correlazione tra score MMSE e ^{123}I -FP-CIT SPECT SBR (MAH = More Affected Hemisphere, emisfero più colpito; LAH = Less Affected Hemisphere, emisfero meno colpito) 48

Tabella 8b: Correlazione tra score MMSE e parametri qEEG (anterior leads: F3/C3, F4/C4; posterior leads: P3/O1, P4/O2, T5/O1, T6/O2) 48

Bibliografia

- Aarsland, D., Zaccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(10), 1255–1263. <https://doi.org/10.1002/mds.20527>
- Abu-Akel, A. (2003). The neurochemical hypothesis of 'theory of mind'. *Medical Hypotheses*, 60(3), 382–386. [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(02\)00406-1](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(02)00406-1)
- Abu-Akel, Ahmad, & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, 49(11), 2971–2984. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>
- Arnaldi, D., Famà, F., De Carli, F., Morbelli, S., Ferrara, M., Picco, A., Accardo, J., Primavera, A., Sambuceti, G., & Nobili, F. (2015). The Role of the Serotonergic System in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, 38(9), 1505–1509. <https://doi.org/10.5665/sleep.5000>
- Au, W. L., Adams, J. R., Troiano, A. R., & Stoessl, A. J. (2005). Parkinson's disease: In vivo assessment of disease progression using positron emission tomography. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 134(1), 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.09.028>
- Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F., Ferri, R., Frisoni, G., Hirata, K., Lanuzza, B., Miniussi, C., Moretti, D. V., Nobili, F., Rodriguez, G., Romani, G. L., Salinari, S., & Rossini, P. M. (2006). Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: A multicenter study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(2), 252–268. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.09.019>
- Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., & Robertson, M. (1997). Another advanced test of theory of mind: Evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 38(7), 813–822. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01599.x>
- Bezard, E., Dovero, S., Prunier, C., Ravenscroft, P., Chalon, S., Guilloteau, D., Crossman, A. R., Bioulac, B., Brotchie, J. M., & Gross, C. E. (2001). Relationship between the appearance of

- symptoms and the level of nigrostriatal degeneration in a progressive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(17), 6853–6861.
- Bodden, M. E., Dodel, R., & Kalbe, E. (2010). Theory of mind in Parkinson's disease and related basal ganglia disorders: A systematic review. *Movement Disorders*, 25(1), 13–27. <https://doi.org/10.1002/mds.22818>
- Bora, E., Walterfang, M., & Velakoulis, D. (2015). Theory of mind in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 292, 515–520. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.012>
- Braak, H., Rüb, U., Gai, W. P., & Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 110(5), 517–536. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0808-2>
- Carlo Loeb, Emilio Favale—*Neurologia di Fazio Loeb-SEU (2003).pdf*. (s.d.).
- Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., Evidente, V. G. H., Shill, H. A., & Adler, C. H. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(9), 1272–1277. <https://doi.org/10.1002/mds.21453>
- Clarke, C. E., Patel, S., Ives, N., Rick, C. E., Woolley, R., Wheatley, K., Walker, M. F., Zhu, S., Kandiyali, R., Yao, G., Sackley, C. M., & Group, on behalf of the P. R. C. (2016). UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria. In *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of physiotherapy and occupational therapy versus no therapy in mild to moderate Parkinson's disease: A large pragmatic randomised controlled trial (PD REHAB)*. NIHR Journals Library. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379754/>
- Costa, A., & Caltagirone, C. (2009). *Malattia di Parkinson e parkinsonismi: La prospettiva delle neuroscienze cognitive*. Springer Science & Business Media.
- Eidelberg, D. (2012). *Imaging in Parkinson's disease*. Oxford University Press.

- Emre, M. (A c. Di). (2015). *Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease* (Second edition). Oxford University Press.
- Freedman, M., & Stuss, D. T. (2011). Theory of Mind in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *310*(1–2), 225–227. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.06.004>
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *51*(6), 745–752.
- Goodman, R. R. (A c. Di). (2019). *Surgery for Parkinson's Disease*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-23693-3>
- Han, S., Kim, S., Kim, H., Shin, H.-W., Na, K.-S., & Suh, H. S. (2019). Prevalence and incidence of Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism in Korea. *BMC Public Health*, *19*. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7664-6>
- Hardiman, O., Doherty, C. P., Elamin, M., & Bede, P. (A c. Di). (2016). *Neurodegenerative Disorders*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-23309-3>
- Harkness, K., Sabbagh, M., Jacobson, J., Chowdrey, N., & Chen, T. (2005). Enhanced accuracy of mental state decoding in dysphoric college students. *Cognition and Emotion*, *19*(7), 999–1025. <https://doi.org/10.1080/02699930541000110>
- Hosokai, Y., Nishio, Y., Hirayama, K., Takeda, A., Ishioka, T., Sawada, Y., Suzuki, K., Itoyama, Y., Takahashi, S., Fukuda, H., & Mori, E. (2009). Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, *24*(6), 854–862. <https://doi.org/10.1002/mds.22444>
- Husain, M., & Schott, J. M. (A c. Di). (2016). *Oxford textbook of cognitive neurology and dementia*. Oxford University Press.
- Hynes, C. A., Baird, A. A., & Grafton, S. T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia*, *44*(3), 374–383. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.06.011>
- Isaias, I. U., Trujillo, P., Summers, P., Marotta, G., Mainardi, L., Pezzoli, G., Zecca, L., & Costa, A. (2016). Neuromelanin Imaging and Dopaminergic Loss in Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*, 196. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00196>

- James Parkinson "Essay on the Shaking Palsy", 1817. (s.d.).
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 21(9), 1343–1349. <https://doi.org/10.1002/mds.20974>
- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A. T., Nowak, D. A., Dafotakis, M., Bangard, C., Brand, M., Shamay-Tsoory, S., Onur, O. A., & Kessler, J. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: A TMS study. *Cortex*, 46(6), 769–780. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.010>
- Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: The dual syndrome hypothesis. *Neuro-Degenerative Diseases*, 11(2), 79–92. <https://doi.org/10.1159/000341998>
- Kipps, C. M., & Hodges, J. R. (2006). Theory of mind in frontotemporal dementia. *Social Neuroscience*, 1(3–4), 235–244. <https://doi.org/10.1080/17470910600989847>
- Koch, W., Unterrainer, M., Xiong, G., Bartenstein, P., Diemling, M., Varrone, A., Dickson, J. C., Tossici-Bolt, L., Sera, T., Asenbaum, S., Booij, J., Kapucu, O. L., Kluge, A., Ziebell, M., Darcourt, J., Nobili, F., Pagani, M., Hesse, S., Vander Borgh, T., ... la Fougère, C. (2014). Extrastriatal binding of [¹²³I]FP-CIT in the thalamus and pons: Gender and age dependencies assessed in a European multicentre database of healthy controls. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41(10), 1938–1946. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2785-8>
- Kosutzka, Z., Kralova, M., Kusnirova, A., Papayova, M., Valkovic, P., Csefalvay, Z., & Hajduk, M. (2019). Neurocognitive Predictors of Understanding of Intentions in Parkinson Disease.

Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 32(4), 178–185.
<https://doi.org/10.1177/0891988719841727>

- Levy, G., Schupf, N., Tang, M.-X., Cote, L. J., Louis, E. D., Mejia, H., Stern, Y., & Marder, K. (2002). Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 51(6), 722–729. <https://doi.org/10.1002/ana.10219>
- Matthews, D. C., Lerman, H., Lukic, A., Andrews, R. D., Mirelman, A., Wernick, M. N., Giladi, N., Strother, S. C., Evans, K. C., Cedarbaum, J. M., & Even-Sapir, E. (2018). FDG PET Parkinson's disease-related pattern as a biomarker for clinical trials in early stage disease. *NeuroImage: Clinical*, 20, 572–579. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.08.006>
- Moretti, Davide V., Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Ferreric, F., Ferri, R., Lanuzza, B., Miniussi, C., Nobili, F., Rodriguez, G., Salinari, S., & Rossini, P. M. (2004). Individual analysis of EEG frequency and band power in mild Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(2), 299–308. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00345-6](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00345-6)
- Moretti, Davide Vito, Pievani, M., Fracassi, C., Geroldi, C., Calabria, M., Carli, C. S. D., Rossini, P. M., & Frisoni, G. B. (2008). Brain vascular damage of cholinergic pathways and EEG markers in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 15(3), 357–372.
- Nahimi, A., Sommerauer, M., Kinnerup, M. B., Østergaard, K., Winterdahl, M., Jacobsen, J., Schacht, A., Johnsen, B., Damholdt, M. F., Borghammer, P., & Gjedde, A. (2018). Noradrenergic Deficits in Parkinson Disease Imaged with 11C-MeNER. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 59(4), 659–664. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.190975>
- Naoi, M., Maruyama, W., Akao, Y., & Yi, H. (2002). Dopamine-derived endogenous N-methyl-(R)-salsolinol: Its role in Parkinson's disease. *Neurotoxicology and Teratology*, 24(5), 579–591. [https://doi.org/10.1016/s0892-0362\(02\)00211-8](https://doi.org/10.1016/s0892-0362(02)00211-8)
- Orso, B., Mattei, C., Arnaldi, D., Massa, F., Serafini, G., Plantone, D., Doglione, E., Grafman, J., Nobili, F., & Pardini, M. (2019). Clinical and MRI Predictors of Conversion From Mild

- Behavioural Impairment to Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 0(0).
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.12.007>
- Pardini, M., Emberti Gialloreti, L., Mascolo, M., Benassi, F., Abate, L., Guida, S., Viani, E., Dal Monte, O., Schintu, S., Krueger, F., & Cocito, L. (2013). Isolated theory of mind deficits and risk for frontotemporal dementia: A longitudinal pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(7), 818–821. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303684>
- Pardini, M., Serrati, C., Guida, S., Mattei, C., Abate, L., Massucco, D., Sassos, D., Amore, M., Krueger, F., Cocito, L., & Emberti Gialloreti, L. (2015). Souvenaid reduces behavioral deficits and improves social cognition skills in frontotemporal dementia: A proof-of-concept study. *Neuro-Degenerative Diseases*, 15(1), 58–62. <https://doi.org/10.1159/000369811>
- Péron, J., Vicente, S., Leray, E., Drapier, S., Drapier, D., Cohen, R., Biseul, I., Rouaud, T., Le Jeune, F., Sauleau, P., & Vérin, M. (2009). Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(2), 406–414. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.09.008>
- Pilotto, A., Cola, F. di, Premi, E., Grasso, R., Turrone, R., Gipponi, S., Scalvini, A., Cottini, E., Paghera, B., Garibotto, V., Rizzetti, M. C., Bonanni, L., Borroni, B., Morbelli, S., Nobili, F., Guerra, U. P., Perani, D., & Padovani, A. (2019). Extrastriatal dopaminergic and serotonergic pathways in Parkinson's disease and in dementia with Lewy bodies: A 123 I-FP-CIT SPECT study: European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *European Journal of Pediatrics*, 46(8), 1642–1651. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04324-5>
- Postuma, R. B., Berg, D., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Deuschl, G., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., & Stern, M. (2016). The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 15(6), 546–548. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00116-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00116-2)
- Powers, W. J., Videen, T. O., Markham, J., Black, K. J., Golchin, N., & Perlmutter, J. S. (2008). Cerebral mitochondrial metabolism in early Parkinson's disease. *Journal of Cerebral Blood*

- Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 28(10), 1754–1760. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.63>
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515–526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Reich, S. G., & Savitt, J. M. (2019). Parkinson's Disease. *Medical Clinics of North America*, 103(2), 337–350. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.014>
- Rispoli, V., Schreglmann, S. R., & Bhatia, K. P. (2018). Neuroimaging advances in Parkinson's disease: *Current Opinion in Neurology*, 31(4), 415–424. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000584>
- Roca, M., Torralva, T., Gleichgerrcht, E., Chade, A., Arévalo, G. G., Gershanik, O., & Manes, F. (2010). Impairments in social cognition in early medicated and unmedicated Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 23(3), 152–158. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181e078de>
- Roselli, F., Pisciotta, N. M., Pennelli, M., Aniello, M. S., Gigante, A., De Caro, M. F., Ferrannini, E., Tartaglione, B., Niccoli-Asabella, A., Defazio, G., Livrea, P., & Rubini, G. (2010). Midbrain SERT in degenerative parkinsonisms: A 123I-FP-CIT SPECT study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(12), 1853–1859. <https://doi.org/10.1002/mds.23179>
- Saltzman, J., Strauss, E., Hunter, M., & Archibald, S. (2000). Theory of Mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 6, 781–788. <https://doi.org/10.1017/S1355617700677056>
- Sanvicente-Vieira, B., Kluwe-Schiavon, B., Wearick-Silva, L. E., Piccoli, G. L., Scherer, L., Tonelli, H. A., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Revised Reading the Mind in the Eyes Test (RMET)—Brazilian version. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 36(1), 60–67. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1162>

- Scherfler, C., Donnemiller, E., Schocke, M., Dierkes, K., Decristoforo, C., Oberladstätter, M., Kolbitsch, C., Zschiegner, F., Riccabona, G., Poewe, W., & Wenning, G. (2002). Evaluation of striatal dopamine transporter function in rats by in vivo beta-[123I]CIT pinhole SPECT. *NeuroImage*, *17*(1), 128–141. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1158>
- Sinforiani, E., Pacchetti, C., Zangaglia, R., Pasotti, C., Manni, R., & Nappi, G. (2008). REM Behavior Disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease: A two-year follow up. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *23*, 1441–1445. <https://doi.org/10.1002/mds.22126>
- Sommer, M., Döhnell, K., Sodian, B., Meinhardt, J., Thoermer, C., & Hajak, G. (2007). Neural correlates of true and false belief reasoning. *NeuroImage*, *35*(3), 1378–1384. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.042>
- Sommerauer, M., Fedorova, T. D., Hansen, A. K., Knudsen, K., Otto, M., Jeppesen, J., Frederiksen, Y., Blicher, J. U., Geday, J., Nahimi, A., Damholdt, M. F., Brooks, D. J., & Borghammer, P. (2018). Evaluation of the noradrenergic system in Parkinson's disease: An 11C-MeNER PET and neuromelanin MRI study. *Brain: A Journal of Neurology*, *141*(2), 496–504. <https://doi.org/10.1093/brain/awx348>
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*(5), 640–656. <https://doi.org/10.1162/089892998562942>
- Stuss, D. T., Gallup, G. G., & Alexander, M. P. (2001). The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain*, *124*(2), 279–286. <https://doi.org/10.1093/brain/124.2.279>
- Thomas, A., Zander, T., & Becker, J. (2004). Adaptive DMA-based I/O interfaces for data stream handling in multi-grained reconfigurable hardware architectures. *Proceedings of the 17th symposium on Integrated circuits and system design*, 141–146. <https://doi.org/10.1145/1016568.1016609>
- Uhl, G. R., Walther, D., Mash, D., Faucheux, B., & Javoy-Agid, F. (1994). Dopamine transporter messenger RNA in Parkinson's disease and control substantia nigra neurons. *Annals of Neurology*, *35*(4), 494–498. <https://doi.org/10.1002/ana.410350421>

- William Langston, J., & Ballard, P. (1984). Parkinsonism Induced By 1-Methyl-4-Phenyl-1, 2, 3, 6-Tetrahydropyridine (MPTP): Implications for Treatment and the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *11*(S1), 160–165. <https://doi.org/10.1017/S0317167100046333>
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 7), 1787–1798. <https://doi.org/10.1093/brain/awm111>
- Wimmer, H., & Perner, J. (s.d.). *Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception*. 26.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A., & Eidelberg, D. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(7), 1127–1144. <https://doi.org/10.1080/13803390500246910>