



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE
MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina & Chirurgia

**PROFILO DELL'ABILITA' DI
GUIDA NELLE DEMENZE:
ELEMENTI DI DIAGNOSI
DIFFERENZIALE**

Relatore: Chiar.ma
Prof.ssa Simona Luzzi

Tesi di Laurea di:
Federica Re

A.A. 2021/2022

INDICE

1. LE DEMENZE	- 4 -
1.1 DEFINIZIONE	- 4 -
1.2 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	- 5 -
1.3 EZIOLOGIA.....	- 7 -
1.4 EZIOPATOGENESI E CLINICA	- 8 -
1.5 DECORSO	- 9 -
1.6 DIAGNOSI.....	- 11 -
1.7 LE DEMENZE PRIMARIE	- 16 -
1.7.1 LE DEMENZA NEURODEGENERATIVE.....	- 16 -
1.7.1.1 LA DEMENZA DI ALZHEIMER	- 16 -
1.7.1.2 LA DEMENZA FRONTOTEMPORALE.....	- 20 -
1.7.1.3 LA DEMENZA A CORPI DI LEWY.....	- 22 -
1.7.2 LA DEMENZA VASCOLARE	- 25 -
1.7.3 DIAGNOSI DIFFERENZIALE NELLE DEMENZE PRIMARIE	- 28 -
2. LA GUIDA.....	- 32 -
2.1 RUOLO DELLA GUIDA	- 32 -
2.2 COMPORTAMENTO DI GUIDA.....	- 33 -
2.3 ANALISI DELLA CAPACITA' DI GUIDA	- 35 -
2.4 DOMINI COGNITIVI COINVOLTI NELLA GUIDA	- 38 -
2.5 BASI NEUROANATOMICHE DELLA GUIDA	- 43 -
2.6 GUIDA NELL'ANZIANO CON O SENZA DEMENZA.....	- 48 -
2.7 PERCORSO DECISIONALE DELLA GUIDA NELLE DEMENZE.....	- 50 -
3. LA GUIDA NELLE DEMENZE PRIMARIE	- 53 -
3.1 LA GUIDA NELLA DEMENZA DI ALZHEIMER	- 54 -
3.2 LA GUIDA NELLE DEMENZE NON ALZHEIMER	- 56 -
3.2.1 LA GUIDA NELLA DEMENZA VASCOLARE	- 57 -
3.2.2 LA GUIDA NELLA DEMENZA FRONTOTEMPORALE.....	- 57 -
3.2.3 LA GUIDA NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY.....	- 59 -
3.3 PROFILO DIFFERENZIALE DI GUIDA TRA DEMENZE PRIMARIE...	- 59 -
3.4 CORRELATI NEURONALI DELLE DEMENZE NELLA GUIDA	- 61 -
4. LO STUDIO.....	- 64 -
4.1 SCOPO DELLO STUDIO	- 64 -
4.2 MATERIALI E METODI	- 65 -
4.2.1 POPOLAZIONE ARRUOLATA	- 65 -
4.2.2 BATTERIA SPERIMENTALE	- 67 -
4.2.2.1 BATTERIA SOMMINISTRATA AL SOGGETTO IN ESAME.....	- 67 -
4.2.2.2 CALCOLO DEI PUNTEGGI REGISTRATI NEI SOGGETTI.....	- 69 -

4.2.2.2.1	DENOMINAZIONE DEI SEGNALI STRADALI SU STIMOLO VISIVO	- 69 -
4.2.2.2.2	DENOMINAZIONE DEI SEGNALI STRADALI SU BASE ECOLOGICA.....	- 70 -
4.2.2.2.3	RICONOSCIMENTO SEGNALI STRADALI	- 70 -
4.2.2.2.4	APPRENDIMENTO PERCORSO STRADALE	- 71 -
4.2.2.3	BATTERIA SOMMINISTRATA AL CAREGIVER DEL SOGGETTO	- 71 -
4.2.2.3.1	PARTE INIZIALE	- 71 -
4.2.2.3.2	SECONDA PARTE.....	- 72 -
4.2.2.3.3	TERZA PARTE: ERRORI DI TIPO SEMANTICO.....	- 73 -
4.2.2.3.4	QUARTA PARTE: ERRORI ASSOCIATI A DISORIENTAMENTO TOPOGRAFICO.....	- 73 -
4.2.2.3.5	QUINTA PARTE: ERRORI COMPORTAMENTALI	- 74 -
	<i>C-1: SOTTOTIPO DISINIBITO</i>	- 74 -
	<i>C-2: SOTTOTIPO CAUTELATIVO.....</i>	- 74 -
4.2.2.3.6	SESTA PARTE: ERRORI VISUO-SPAZIALI.....	- 75 -
4.2.2.3.7	SETTIMA PARTE: ERRORI PROCEDURALI	- 75 -
4.3	RISULTATI.....	- 76 -
4.3.1	RISULTATI DEI COMPORTAMENTI.....	- 76 -
4.3.1.1	ANALISI DELLE RISPOSTE DEI GRUPPI.....	- 76 -
4.3.1.2	ANALISI DEGLI ERRORI.....	- 81 -
4.4	DISCUSSIONE.....	- 86 -
4.4.1	BATTERIA SOMMINISTRATA AI PAZIENTI	- 89 -
4.4.1.1	MALATTIA DI ALZHEIMER.....	- 89 -
4.4.1.2	ATROFIA CORTICALE POSTERIORE.....	- 90 -
4.4.1.3	DEMENZA FRONTO-TEMPORALE.....	- 90 -
4.4.1.4	DEMENZA SEMANTICA.....	- 91 -
4.4.1.5	DEMENZA A CORPI DI LEWY	- 91 -
4.4.2	BATTERIA SOMMINISTRATA AI CAREGIVERS	- 92 -
4.4.2.1	MALATTIA DI ALZHEIMER.....	- 92 -
4.4.2.2	ATROFIA CORTICALE POSTERIORE.....	- 92 -
4.4.2.3	DEMENZA FRONTO-TEMPORALE.....	- 93 -
4.4.2.4	DEMENZA SEMANTICA.....	- 93 -
4.4.2.5	DEMENZA A CORPI DI LEWY	- 94 -
4.5	CONCLUSIONI.....	- 96 -
<u>BIBLIOGRAFIA.....</u>		- 98 -

1. LE DEMENZE

1.1 DEFINIZIONE

La demenza è una sindrome organica acquisita, solitamente cronica o progressiva, che attraverso un'alterazione delle funzioni cerebrali superiori porta ad una compromissione della memoria e di molte altre funzioni corticali superiori, tra cui pensiero, orientamento, comprensione, aritmetica, apprendimento, linguaggio e giudizio. Il termine è descrittivo ed è derivato dalla radice latina "de mens", che indica un calo osservabile delle capacità mentali (Gustafson, 1996).

All'interno di tale quadro sindromico la coscienza non è offuscata, mentre i cambiamenti nella sfera emotiva, del comportamento sociale o della motivazione di solito accompagnano i disturbi cognitivi, anche se occasionalmente si verificano prima di questi ultimi.

Questi deficit sono essenzialmente non influenzabili attraverso l'impiego di farmaci. D'altra parte, dato che le demenze possono essere molto gravose per le persone colpite e per i loro cari, le misure psicosociali costituiscono un pilastro importante della terapia.

In termini di diagnosi, sono particolarmente utili l'anamnesi propria e da parte di terze parti e un test neuropsicologico per oggettivare i deficit. È inoltre importante l'esclusione di forme di demenza secondarie non organiche e altre malattie associate ai deficit cognitivi.

Le cause della demenza sono varie ed in particolare di natura neurodegenerativa e/o vascolare, anche se, data la sempre maggiore evidenza di fattori di rischio condivisi per malattie cerebrovascolari e neurodegenerative e della reciproca influenza tra queste, risulta fondamentale costruire profili di malattia migliori basati su prove cliniche,

neuropsicologiche, di imaging, genetiche, patologiche, epidemiologiche e sperimentali per definire il deterioramento cognitivo e comportamentale, piuttosto che affidarsi ad una distinzione tra disturbi vascolari, misti e degenerativi (Hachinski & Sposato, 2013).

La pseudodemenza depressiva e il delirio ne costituiscono, d'altra parte, le più importanti diagnosi differenziali.

1.2 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Il maggior fattore di rischio associato all'insorgenza delle demenze è l'età e con l'invecchiamento della società, in particolare nei paesi occidentali, si prevede che i casi possano triplicarsi nei prossimi 30 anni.

In Italia, secondo le proiezioni demografiche, nel 2051 ci saranno 280 anziani ogni 100 giovani, con aumento di tutte le malattie croniche legate all'età, e tra queste le demenze.

La prevalenza di queste nei paesi industrializzati è circa del 8% negli ultrasessantacinquenni e sale ad oltre il 20% dopo gli ottanta anni.

Attualmente il numero totale dei pazienti con demenza è stimato in oltre 1 milione e circa 3 milioni sono le persone direttamente o indirettamente coinvolte nella loro assistenza, con conseguenze anche sul piano economico e organizzativo.

Il sesso femminile rappresenta un altro importante fattore di rischio per l'insorgenza della demenza e ciò in parte si dovrebbe al fatto che, coerentemente con la teoria della riserva cognitiva, in media le donne anziane hanno ricevuto un'istruzione inferiore rispetto agli uomini più anziani (Livingston et al., 2020).

Il concetto di riserva cognitiva (CR) è definito come un moderatore che consente a un individuo di preservare la cognizione nonostante la patologia

cerebrale sottostante e serve a spiegare la discrepanza tra il deterioramento cerebrale osservato e gli esiti clinici finali (Chapko et al., 2017). I meccanismi di riserva cognitiva potrebbero includere il metabolismo preservato o una maggiore connettività nelle aree temporali e frontali del cervello.

Persone in buona salute fisica possono sostenere un carico maggiore di neuropatologia senza deterioramento cognitivo. Cultura, povertà e disuguaglianza sono sia fattori importanti sia elementi determinanti la necessità di modificare la riserva cognitiva.

Il fumo aumenta il particolato atmosferico e ha effetti vascolari e tossici. Allo stesso modo l'inquinamento atmosferico può agire attraverso meccanismi vascolari.

Anche la depressione è associata all'incidenza della demenza, con una varietà di possibili meccanismi psicologici o fisiologici e rappresenta uno dei prodromi di tale patologia.

Invece, il contatto sociale è stato ora accettato come fattore protettivo, in quanto aumenta la riserva cognitiva, mentre l'isolamento può verificarsi anch'esso come la depressione tra i prodromi della demenza.

Dunque, non è mai troppo presto e mai troppo tardi nel corso della vita per la prevenzione della demenza agendo su quelli che sono i fattori di rischio modificabili, sia relativi alla prima infanzia, come un minor grado di istruzione, che influiscono sulla riserva cognitiva, sia più tipici della mezza età e dell'età avanzata quali il fumo, l'inattività fisica, un'alta pressione sanguigna, l'obesità, il diabete e il consumo di alcol, che costituiscono anche un trigger per lo sviluppo di patologie neurologiche (Livingston et al., 2020).

1.3 EZIOLOGIA

Si possono distinguere le sindromi da demenza primaria e da demenza secondaria. Tra le prime si riconoscono:

- le forme neurodegenerative, tra cui il Morbo di Alzheimer, che costituisce più del 50% di tutte le demenze, la demenza frontotemporale, quella connessa al morbo di Parkinson, la demenza a corpi di Lewy, la paralisi sopranucleare progressiva, la Corea Huntington
- le demenze vascolari
- la demenza mista, ossia forme miste di Alzheimer e demenza vascolare

Le forme da demenza secondaria possono essere invece scatenate da un danno cerebrale ipossico, metabolico/tossico, dall'idrocefalo normotensivo, da traumi, emorragie o tumori, da una condizione anemica o uremica, da intossicazioni (alcol, farmaci, tossine), da disturbi elettrolitici (ipo e ipernatriemia), ormonali (ipo e ipertiroidismo, ipo e iperparatiroidismo) o da uno stato di carenza vitaminica (vitamina B1, B6, B12, acido folico), da stati infiammatori e/o infettivi (quali la neurosifilide, la neuroborreliosi, l'encefalite da HIV, il M Whipple, la leucoencefalopatia multifocale progressiva), dalla malattia di Creutzfeldt-Jakob, da patologie epatiche (malattia di Wilson, encefalopatia epatica).

Per quanto concerne le forme primarie neurodegenerative è degno di nota che, se, da una parte, vengono descritte, tramite esami ematochimici e tecniche di neuroimaging, numerose sindromi, costituite da specifiche combinazioni di manifestazioni cliniche che seguono uno specifico pattern di progressione, dall'altra, le "malattie" neurodegenerative sono diagnosticate sulla base di specifiche combinazioni di segni clinici e reperti istopatologici, che devono essere confermati da un esame clinico e da uno

studio istologico o dalla presenza di marcatori specifici. Tuttavia, attualmente sappiamo che la maggior parte delle alterazioni genetiche e istopatologiche possono provocare diverse sindromi e che l'eziologia genetica o istopatologica di ciascuna sindrome è eterogenea e si possono incontrare situazioni con alterazioni fisiopatologiche che caratterizzano più di una malattia neurodegenerativa (Robles Bayón, 2019).

1.4 EZIOPATOGENESI E CLINICA

Comunemente i sintomi principali sono una limitazione della capacità di pensiero e memoria, con compromissione delle attività della vita quotidiana. In particolare, si possono distinguere sintomi cognitivi, comprensivi di disturbi della memoria sia a breve che a lungo termine, in primo luogo, e di deficit di pensiero, concentrazione, orientamento, percezione, aritmetica, apprendimento, linguaggio, giudizio (aprassia, afasia, agrafia, alessia, agnosia) e sintomi non cognitivi, consistenti invece in disturbi motivazionali, alterazione del controllo emotivo, irrequietezza/aggressività, deliri, allucinazioni, depressione, modificazione del comportamento sociale, cambiamenti di personalità.

Storicamente, i medici hanno riconosciuto i pazienti con demenze neurodegenerative in base alla diversa prevalenza dei sintomi clinici esistente tra queste. Negli ultimi anni, i progressi della scienza di base hanno permesso ai ricercatori di riclassificare queste malattie in base al fenotipo molecolare, ovvero quali aggregati proteici tossici e mal ripiegati si osservano nel cervello post mortem, come l'amiloide beta ($A\beta$) e tau iperfosforilata (HP-tau) nella malattia di Alzheimer (AD); tau, proteina legante il DNA TAR di 43 kDa (TDP-43) o fusa nel sarcoma (FUS) nella demenza frontotemporale (FTD) e alfa-sinucleina nel morbo di Parkinson (PD) e nella demenza con

corpi di Lewy (DLB) (Taylor et al., 2002). Questi cambiamenti patologici sono considerati eventi precoci in una cascata che inizia a livello sinaptico e neuronale e alla fine porta alla sindrome clinica. All'interno di questa finestra temporale, sono stati identificati marcatori biologici, di imaging e fisiologici quantificabili di patologia (quali la PET, la MRI funzionale, la DTI e la elettro- e magneto-encefalografia) e che possono essere considerati fenotipi intermedi in vivo. Tali marcatori surrogati di patologia possono chiarire la fisiopatologia della malattia, ovvero collegare il fenotipo molecolare ai sintomi clinici e hanno il potenziale per facilitare una diagnosi precoce e più accurata tra condizioni che condividono meccanismi comuni (aggregazione di proteine tossiche e perdita neuronale) ma che presentano fenotipi clinici distinti (Pievani et al., 2011).

1.5 DECORSO

Le demenze possono essere distinte in demenze senili, se l'età di esordio è maggiore di 65 anni, e presenile, se si manifesta prima dei 65 anni, che costituisce l'eventualità più sporadica (demenze neurodegenerative più frequentemente presenili sono la demenza presenile di Alzheimer, la demenza frontotemporale o la demenza a corpi di Lewy).

Si tratta di malattie dalla progressione irreversibile con crescenti deficit cognitivi e perdita di indipendenza e sviluppo della necessità di assistenza, fino ad una fase finale caratterizzata da un completo bisogno di cure, spesso mutismo, rifiuto di mangiare con marcata cachessia e morte principalmente per infezione, in genere polmonare.

L'inesorabilità di questa condizione fa sì che la necessità di una diagnosi precoce acquisti una grande rilevanza e che, pertanto, una diagnosi di deterioramento cognitivo lieve (MCI) sia potenzialmente significativa.

Questo è considerato un prodromo di demenza, che comporta una maggiore perdita di memoria di quanto ci si aspetterebbe per la propria età, pur mantenendo tutta o quasi l'indipendenza quotidiana e pur non soddisfacendo i criteri per una demenza clinicamente probabile¹. Circa la metà dei pazienti con diagnosi di MCI svilupperà la demenza entro 3 anni. Anche se gli attuali trattamenti farmacologici non sono indicati per l'MCI, la diagnosi precoce ha dei vantaggi: le future esigenze di assistenza del paziente possono essere anticipate in una certa misura e si possono prendere accordi in tempo utile coinvolgendo i pazienti in una fase in cui il loro processo decisionale è ancora relativamente inalterato. Tuttavia, la diagnosi di MCI deve essere fatta con attenzione e i pazienti devono essere informati che l'MCI ha una storia naturale e una prognosi variabile e che non svilupperanno necessariamente la demenza (Breton et al., 2018).

Per mantenere l'indipendenza negli anziani è quindi essenziale la valutazione della funzione cognitiva poiché alcune cause di declino cognitivo potrebbero essere reversibili o potenzialmente trattabili.

Inoltre, a seguito dell'evidente interrelazione tra fragilità fisica e deterioramento cognitivo e del peggioramento delle funzioni fisiche e cognitive conseguente a tale fragilità, modifiche dello stile di vita comprensive di un'attività fisica e cognitiva regolare dovrebbero essere promosse al fine di favorire un invecchiamento di successo (Jongsiriyanyong & Limpawattana, 2018).

¹ Vedi il paragrafo successivo (1.6)

1.6 DIAGNOSI

Diagnosticare la demenza può essere difficile. Per fare ciò è necessario individuare se la durata dei sintomi è di almeno 6 mesi, se vi è evidenza di un'alterazione delle funzioni corticali superiori e vanno escluse sia la presenza di una perturbazione della coscienza sia una compromissione significativa degli organi di senso. Per individuarne la causa e il sottotipo si devono riconoscere lo schema della perdita di capacità e funzioni da parte del paziente.

Un approccio pratico alla diagnosi parte dal sospetto clinico che insorge dal riconoscimento di un progressivo declino della memoria, una diminuzione della capacità del paziente di svolgere attività della vita quotidiana, problemi psichiatrici, cambiamenti di personalità e comportamenti problematici (tabella 1). Mentre la presentazione clinica della demenza può variare, a seconda dell'eziologia, le caratteristiche diagnostiche sono costanti (Santacruz & Swagerty, 2001).

ALTERAZIONI COGNITIVE	CAMBIAMENTI DELLA PERSONALITA'	IMPATTO SULLA VITA QUOTIDIANA
Nuove perdite di memoria, maggiore difficoltà nella comprensione del linguaggio parlato e scritto, difficoltà nella ricerca di parole, disorientamento, ignoranza di fatti e nomi noti	Cordialità inappropriata, ottusità e disinteresse, ritiro sociale, eccessiva civetteria, frustrazione, scatti esplosivi	Difficoltà alla guida, smarrimento, mancata cura di sé e delle faccende domestiche, dimenticanza, difficoltà nella gestione delle finanze, problemi nel fare la spesa, errori al lavoro
SINTOMI PSICHIATRICI	PROBLEMI COMPORTAMENTALI	
Ritiro o apatia, depressione, sospetto, ansia, insonnia, paranoia, paura, credenze anormali, allucinazioni	Agitazione, rumorosità, irrequietezza, movimento continuo (anche nelle ore notturne)	

Tabella 1. Segni e Sintomi indicativi della necessità di un'indagine diagnostica per demenza.

Si procede, innanzitutto, con la raccolta dell'anamnesi propria da parte del paziente e di terzi, valutando le manifestazioni rilevabili della malattia, lo sviluppo temporale dei disturbi (se presentano una progressione rapida o lenta, se l'esordio è brusco, se il decorso è fluttuante), la presenza di sintomi indicativi di una patologia internistica o neurologica sottostante.

In secondo luogo, va eseguita una valutazione clinica per identificare possibili segni di alterazioni neurologiche focali o neuropsicologiche. L'esame obiettivo dovrebbe includere la valutazione dei domini cognitivi, tra cui la parola (afasia), la memoria motoria (aprassia), il riconoscimento sensoriale (agnosia) e la sequenza di comportamenti complessi (funzionamento esecutivo).

È importante poi il ricorso a test cognitivi e neuropsicologici, anche se nessuno di questi è in grado di diagnosticare la patologia da solo, per cui va eseguita una serie di test che possono aiutare a individuare la causa e il sottotipo di demenza, quali il Mini Mental State Examination/Test (MMSE/T, utile ai fini di valutare la funzione cognitiva e documentarne il successivo declino) o chiedendo al paziente di svolgere una serie di semplici compiti o di ricordare una lista di parole.

Scansioni cerebrali eseguite tramite tomografia computerizzata (TC) o meglio risonanza magnetica (RM) possono verificare la presenza di atrofia cerebrale, accompagnata da una dilatazione degli spazi liquorali temporali, e di escludere forme sintomatiche riconoscibili per mezzo di segni di ictus o sanguinamento, tumore o idrocefalo. Le scansioni acquisite tramite SPECT o FDG-PET permettono di riconoscere alterazioni della perfusione o del metabolismo del glucosio tipiche di certe forme di demenza, prima tra tutte della demenza frontotemporale.

Altri esami che possono dimostrarsi utili sono l'ecocolordoppler, per lo studio dei vasi da cui deriva la vascolarizzazione dell'encefalo; l'esame del

liquor, nel riconoscimento di forme secondarie a malattie infiammatorie e per la diagnosi precoce della malattia di Alzheimer grazie alla determinazione quantitativa della proteina Tau totale, della frazione phospho-Tau e dei peptidi A β 1-40 e A β 1-42; l'elettroencefalogramma, per la valutazione dell'attività elettrica encefalica generale e focale; gli esami ematochimici (parametri base di laboratorio, fT₃, fT₄, TSH, TPHA-Test, HIV-Test, Vitamina B₁/B₆/B₁₂, Cu²⁺ e Ceruloplasmina) possono rilevare problemi sistemici che possono influenzare secondariamente anche la funzione cerebrale.

Una valutazione psichiatrica può essere d'aiuto nel determinare se la presenza di depressione o di un'altra condizione che comprometta la salute mentale del paziente stia contribuendo ai suoi sintomi.

Uno degli obiettivi principali dell'approccio clinico alla diagnosi differenziale della demenza è l'identificazione di sindromi potenzialmente reversibili. Queste sindromi rappresentano solo una minor parte di tutte le demenze, ma non sono una fonte insolita di deterioramento cognitivo che non soddisfa pienamente i criteri di demenza. La figura 1 illustra un approccio algoritmico al processo di valutazione, sottolineando l'importanza dell'invecchiamento, del delirio e della depressione come possibili cause di sintomi simili alla demenza.

La distinzione tra delirio e demenza può essere ostacolata dal fatto che il delirio è una complicanza comune della demenza cronica. Il delirio è quasi sempre uno stato di coscienza fluttuante acuto, reversibile e metabolicamente indotto. I farmaci sono la causa più comune di deterioramento cognitivo acutamente reversibile, nello specifico quelli che agiscono a livello centrale come ad esempio gli anticolinergici, gli antidepressivi triciclici e le benzodiazepine. Altre cause comuni di delirio negli anziani sono uno squilibrio di liquidi ed elettroliti, dolore, infezioni e ipoperfusione sistemica (p. es., insufficienza cardiaca congestizia).

D'altra parte, anche la differenziazione tra la demenza irreversibile che risulta dalla perdita neuronale permanente e le menomazioni cognitive potenzialmente reversibili derivanti dalla depressione può essere problematica, ma le caratteristiche cliniche possono aiutare. Nella depressione, è spesso il paziente a lamentare difficoltà cognitive e non un parente e la durata del disturbo è spesso più breve, di settimane o pochi mesi, e in genere ha un esordio più discreto rispetto alla maggior parte delle cause di demenza. È insolito che la prima depressione in assoluto si presenti dopo i 60 anni in assenza di un chiaro fattore scatenante come il lutto. La depressione raramente porta a deficit cognitivi focali come afasia, aprassia e agnosia, mentre il rallentamento psicomotorio è frequente. Il paziente depresso spesso mostra una scarsa cooperazione ai test cognitivi (Geldmacher, 2004).

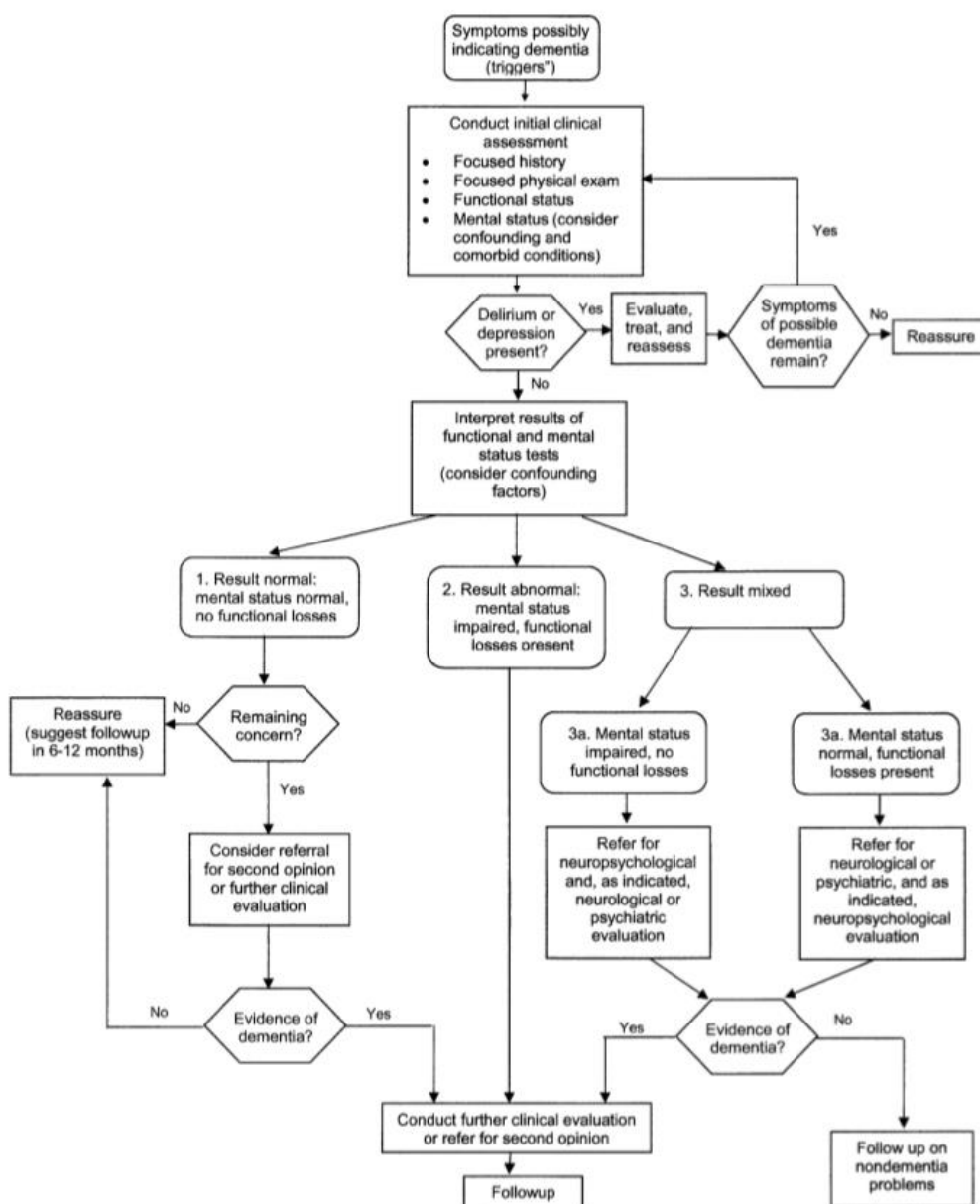


Figura 1. Flow chart per la valutazione di demenza sviluppata dall'Agency for Health Care Policy Research (nella sanità pubblica).

1.7 LE DEMENZE PRIMARIE

1.7.1 LE DEMENZA NEURODEGENERATIVE

1.7.1.1 LA DEMENZA DI ALZHEIMER

La malattia di Alzheimer (AD) è la forma più comune di demenza.

La maggior parte dei casi di AD sono sporadici, ma una piccola minoranza di forme ereditarie consente l'identificazione di diversi geni di mutazione (presenilina 1 sul cromosoma 14, presenilina 2 sul cromosoma 1, proteina precursore dell'amiloide sul cromosoma 21) che, insieme alla neuropatologia, fornisce importanti indizi sulle cause più ampie. I fattori di rischio ambientale e metabolico, tra cui l'infiammazione e la compromissione vascolare, svolgono un ruolo nell'insorgenza e nella progressione della malattia. Mentre l'atrofia neurono-assonale e la perdita di sinapsi si verificano in tutta la corteccia cerebrale, non abbiamo una piena comprensione di come ciò avvenga (Sheppard & Coleman, 2020). A causa dei depositi proteici istologicamente visibili nei pazienti di Alzheimer, che includono placche di amiloide- β perivascolari e grovigli di tau neurofibrillari intracellulari, un'ipotesi eziologica è che il ripiegamento errato delle proteine attraverso l'inizio di processi immunologici possa portare alla morte neuronale, anche se il ruolo esatto di questi aggregati proteici nella malattia rimane sfuggente. Come fattori di rischio per la AD sono stati individuati la presenza di varianti del genotipo dell'apolipoproteina E4 (ApoE4) nel soggetto e/o di disturbi neurologici nei parenti di primo grado, mentre tra i fattori protettivi si ritrovano un livello di istruzione superiore e l'attività psicosociale del paziente, in quanto si presuppone che questi fattori migliorino la plasticità neuronale, secondo il modello della riserva cognitiva (CR), che suggerisce che il cervello tenta attivamente di far fronte al danno cerebrale utilizzando

approcci di elaborazione cognitiva preesistenti o arruolando approcci compensativi (Stern, 2006).

La AD presenta un decorso altalenante, inizialmente con avanzamento lento e successiva accelerata progressione nella fase intermedia, che lascia poi spazio ad un più lento deterioramento cognitivo più tardivamente.

Nella prima fase si manifesta dal punto di vista cognitivo con disturbi della memoria a breve termine (quella a lungo termine viene conservata a lungo) dell'orientamento spazio-temporale e dell'attenzione, mentre per quanto riguarda i sintomi non cognitivi questi sono ipo-/anosmia, sintomi depressivi e diminuzione della motivazione e dell'attività. È importante sottolineare che in questi pazienti il comportamento sociale (ad es. abbigliamento, cure) e la personalità (facciata) vengono mantenuti a lungo.

Progressivamente subentrano un deterioramento cognitivo della memoria a lungo termine, disorientamento rispetto alle situazioni, parafasie semantiche, aprassia, alessia, agnosia, acalculia, accompagnati da manifestazioni neuropsichiatriche (iperattività, apatia e mutismo, allucinazioni soprattutto visive, deliri di furto, menomazione, gelosia e veneficio) e/o disturbi neurovegetativi, ossia interferenza con il ciclo sonno/veglia e incontinenza sfinteriale.

Nonostante il quadro clinico consolidato, è però sempre più riconosciuto che l'AD non è clinicamente omogeneo. I pazienti possono differire per quanto riguarda l'importanza relativa dei disturbi visuospatiali o del linguaggio, riflettendo l'enfasi differenziale della patologia, rispettivamente, negli emisferi destro e sinistro. Inoltre, sebbene i deficit di memoria siano tipicamente considerati il sintomo più precoce e più saliente dell'AD, non è sempre così (Stopford et al., 2008).

Per fare diagnosi di AD, in primo luogo, devono essere soddisfatti i criteri per una sindrome da demenza e devono esserci compromissione della

memoria, dell'attività sociale e parziale di almeno un'altra funzione neurologica, decorso subdolo, ed esclusione di altre cause di demenza.

Poi, oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo, le informazioni diagnostiche possono essere ottenute grazie a test neuropsicologici (quali il MMSE/T e il Clock Drawing Test, che rappresentano strumenti di screening con sensibilità relativamente alta per AD), all'analisi del liquido cerebrospinale, che mostra un aumento della proteina Tau totale e della frazione p-Tau e una riduzione della β -amiloide $A\beta_{1-42}$, e imaging. Attraverso TC e RM (quest'ultima maggiormente sensibile e più adatta nell'escludere altre cause di demenza) è possibile riscontrare segni di atrofia cerebrale, in particolare a livello corticale temporoparietale e del lobo temporale mesiale (soprattutto dell'ippocampo, della corteccia entorinale e della corteccia peririnale), per mezzo della FDG-PET si osserva invece ipometabolismo temporoparietale, il cui grado correla con i sintomi.

Inoltre, uno strumento utile nella diagnosi precoce di AD potrebbe essere rappresentato dalla tau-PET. Difatti, i filamenti neurofibrillari formati da proteina tau (NFT) si diffondono nel cervello con il progredire dell'AD.

Il pattern di diffusione, secondo la stadiazione di Braak (figura 2) prenderebbe avvio nella corteccia entorinale (stadio I e II), per poi coinvolgere le regioni limbiche e l'ippocampo (stadio III e IV) ed infine anche le aree di associazione isocorticali con i lobi temporali, anche se nelle varianti atipiche di AD, l'esatto schema di diffusione potrebbe essere distinto da quello delle forme tipiche.

Comunque, è richiesto un livello significativo di atrofia (RM o TC) o di depositi (PET) a livello encefalico affinché la patologia possa essere rilevata, per cui, dal momento che vi sono decenni di alterazioni patologiche precedenti l'esordio clinico di AD, gli attuali biomarcatori di imaging sono atti alla diagnosi in uno stadio troppo avanzato, in cui trattamenti

potenzialmente modificanti la malattia sono destinati a fallire (Van Oostveen & De Lange, 2021).

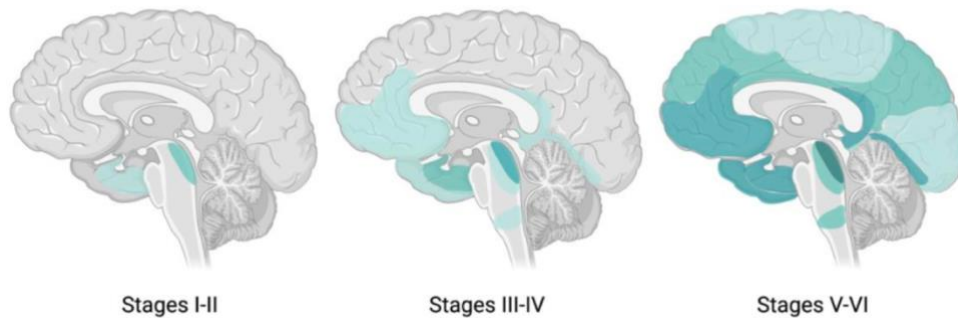


Figura 2. Classificazione di Braak nell'AD. Progressiva diffusione dei filamenti neurofibrillari tau con il peggioramento della malattia dal I al VI stadio.

Poiché la terapia curativa non esiste ancora, il fondamento dell'attuale terapia coinvolge la gestione farmacologica e non farmacologica del paziente.

La farmacoterapia dell'AD prevede, in prima battuta, l'identificazione e l'eliminazione di farmaci e integratori potenzialmente dannosi (ad es., la difenidramina, spesso assunta come una combinazione di farmaci da banco con paracetamolo per il sonno e il sollievo dal dolore, benzodiazepine (ansiolitici), e sedativi) e, consecutivamente, l'impiego degli inibitori dell'acetilcolinesterasi (ChEI, ossia Rivastigmina, Galantamina e Donepezil) in fase lieve/intermedia e degli antagonisti del recettore NMDA (Memantina) in fase media/grave. Questi, sebbene siano generalmente considerati farmaci sintomatici, possono fornire modesti effetti di "modifica del decorso della malattia" migliorando la cognizione e riducendo la perdita di indipendenza.

Il trattamento di prima linea per i sintomi neuropsichiatrici e per i comportamenti problematici non è farmacologico e comprende la psicoeducazione, l'identificazione dei trigger, la valutazione iterativa e l'adeguamento degli interventi comportamentali e ambientali. Sono in corso studi di ricerca per la prevenzione primaria e secondaria dell'AD e le per

trattamenti sintomatici e modificanti la malattia diretti a diversi bersagli terapeutici tra cui agenti neurochimici, processi patologici modificanti le proteine amiloidi e tau, mitocondri, vie infiammatorie e neuroglia (Atri, 2019).

1.7.1.2 LA DEMENZA FRONTOTEMPORALE

La demenza frontotemporale (FTD o Pick complex dementia) è un sottotipo di demenza primaria relativamente rara, sebbene sia al secondo posto per frequenza tra le demenze ad esordio precoce dopo l'AD presenile, e dall'eziologia tutt'ora sconosciuta. Si tratta di una malattia principalmente sporadica. Anche la genetica gioca un ruolo chiave laddove circa il 40% dei casi è di origine familiare. Tra questi, il 13,4% dei casi ha un'eredità autosomica dominante (Khan & De Jesus, 2022).

La FTD viene suddivisa in diversi sottotipi che differiscono tra loro nella clinica, specialmente nelle prime fasi (più tardivamente tale distinzione si fa sempre più sfumata fino ad una convergenza tra i sottotipi) e che sono la variante comportamentale (bvFTD o sindrome di Pick, che è il tipo principale), l'afasia progressiva primaria (PPA, contraddistinta da disturbi del linguaggio) e la forma combinata di demenza frontotemporale con un disturbo motorio (generalmente Morbo di Parkinson o Sclerosi Laterale Amiotrofica). La PPA è distinguibile a sua volta nelle varianti semantica (svPPA), con difficoltà nella denominazione nominare delle cose e nella comprensione delle parole, agrammatica non fluente (nf-avPPA), che manifesta aprassia del linguaggio e perdita della capacità di formare frasi normali fino a parafasia e mutismo nello stadio terminale, e logopenica (lvPPA), dove si osservano difficoltà nella ricerca delle parole e ridotta facoltà di ripeterle.

Il meccanismo patologico sottostante comune tra le varianti è caratterizzato dalla deposizione intracellulare di aggregati proteici anormali, rappresentati nel 50% dalla proteina transattiva legante il DNA TDP-43 (FTLD-TDP), nel 45% dalla proteina tau (FTLD-TAU) e nel 5-10% dei casi dalla proteina associata al tumore fusa nel sarcoma FUS (FTLD-FUS), nei lobi frontali e temporali (da cui il nome della patologia) con conseguente degenerazione dei neuroni, formazione di microvacuoli e astrocitosi.

Sotto l'aspetto clinico se la bvFTD si caratterizza per gravi cambiamenti di personalità e comportamenti sociali inappropriati (come la disinibizione e l'aggressività), laddove inizialmente la memoria viene preservata, la PPA mostra deficit del linguaggio pronunciati ed afasia ingravescente.

In ogni caso, all'esordio di malattia l'intelligenza e l'orientamento vengono per lo più mantenuti.

La diagnosi di questa condizione si effettua tramite anamnesi, valutando la presenza di sintomi tipici di un coinvolgimento della corteccia frontale e di una storia familiare spesso positiva, esame neurologico, test neuropsicologici, valutazione psicopatologica (con riscontro di cambiamenti tipici della personalità nella bvFTD), TC/RM (atrofia del lobo temporale e frontale) e FDG-PET.

Determinare l'istopatologia sottostante una volta assegnata una diagnosi clinica di FTD è spesso un compito impegnativo con risultati in quanto non è stata determinata alcuna causalità definitiva tra il sottotipo neuropatologico FTLD e il fenotipo clinico, benchè in certi casi sia stata osservata una forte correlazione clinicopatologica e siano state identificate associazioni tra il pattern topografico dell'atrofia cerebrale e l'istopatologia sottostante. L'atrofia asimmetrica localizzata prevalentemente ai lobi temporali è stata associata al tipo C di FTLD-TDP (correlata al fenotipo svPPA), l'atrofia simmetrica localizzata prevalentemente ai lobi temporali a FTLD-TAU

(legata a PSP e CBD²), l'atrofia extratemporale simmetrica con FTLN-FUS (connessa alla bvFTD ad esordio precoce) (Seltman & Matthews, 2012).

Non esiste una terapia efficace e in accordo con le attuali linee guida si dovrebbero preferibilmente utilizzare opzioni terapeutiche di supporto e non farmacologiche. Ad oggi le opzioni di trattamento farmacologico contemporanee sono ancora carenti a causa di un deficit di studi randomizzati controllati completi per determinarne l'efficacia e la sicurezza. Inoltre, l'ampio elenco di sintomi che vengono presi di mira per l'intervento in genere richiede una varietà di terapie per il miglioramento clinico, il che complica fundamentalmente la pianificazione del trattamento (Young et al., 2018).

1.7.1.3 LA DEMENZA A CORPI DI LEWY

Si tratta di una demenza neurodegenerativa, prevalentemente senile, che presenta sindrome di Parkinson e istopatologicamente corpi di Lewy. Sono caratteristici i precoci sintomi psicotici: si presume che la demenza da corpi di Lewy (LBD o DLB) sia una forma progressiva del morbo di Parkinson, la differenziazione dal quale può risultare difficile, con uno sviluppo precoce della demenza.

Costituisce la sindrome parkinsoniana atipica più comune e circa un quinto delle sindromi da demenza.

I tre sintomi principali associati alla DLB includono cognizione fluttuante (caratterizzata da cambiamenti improvvisi nella cognizione, nell'attenzione o nel risveglio), allucinazioni visive (e uditive) ricorrenti o persistenti e parkinsonismo (ovvero sintomi motori extrapiramidali: bradicinesia, rigidità o anche tremore a riposo e instabilità posturale). Una diagnosi di DLB può

² Paralisi Sopranucleare Progressiva e Degenerazione Corticobasale, sindromi parkinsoniane atipiche, che presentano una significativa sovrapposizione clinica, patologica e genetica con la FTD

essere fatta quando sono presenti almeno due caratteristiche principali, o una caratteristica principale e una caratteristica suggestiva, rappresentata ad esempio dal disturbo del comportamento del sonno (RBD) con movimenti rapidi degli occhi, oltre a vari altri disturbi neurodegenerativi, episodi deliranti frequenti, depressione e disturbi d'ansia (Morra & Donovick, 2013). Con l'avanzamento della malattia si assisterà ad una progressiva necessità di assistenza e condizione cachettica con immunodeficienza e rischio infettivo. La diagnosi è fatta clinicamente, di solito durante la diagnosi iniziale di una sindrome di Parkinson o quando presente assieme a questa un sintomo di accompagnamento atipico. Una diagnosi definitiva è comunque possibile solo con un'analisi istopatologica post mortem, che dimostra la presenza di corpi di Lewy tipicamente nella substantia nigra, nel sistema limbico e nella corteccia. Per di più si sono osservate associazioni clinicopatologiche tra la USSLB (Unified Staging System for Lewy Body Disorders, figura 3, che valuta congiuntamente la densità aSyn³ in diverse regioni del cervello) e segni e sintomi motori e non motori in soggetti sottoposti ad autopsia (Adler et al., 2019).

³ Proteina abbondantemente espressa a livello neuronale la cui presenza sotto forma di aggregati a livello intracellulare e nei corpi di Lewy caratterizza le α -sinucleinopatie, tra cui si ritrovano il morbo di Parkinson (PD) e la DLB

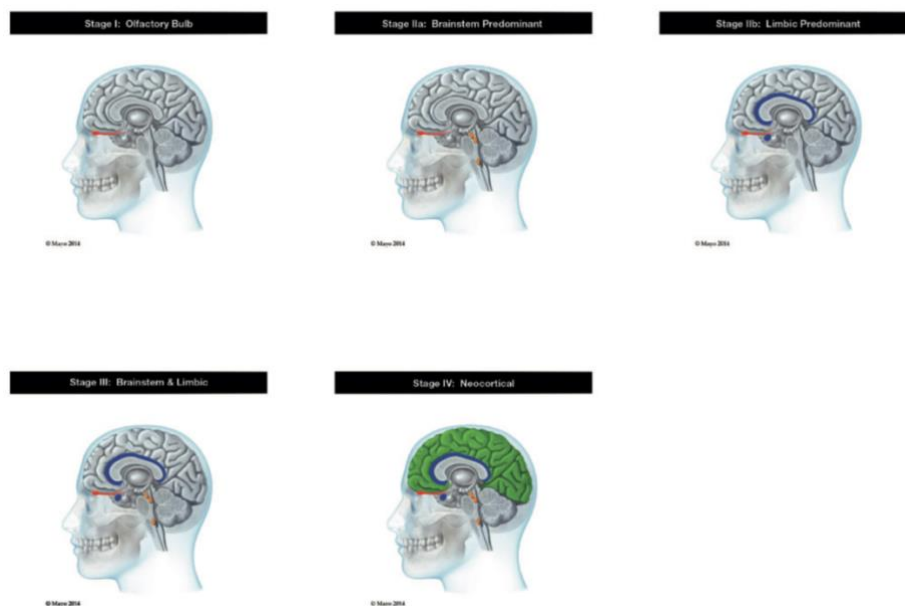


Figura 3. Rappresentazione grafica dell'USSSLBD. Il rosso indica il bulbo e il tratto olfattivo, l'arancione i nuclei del tronco encefalico-substantia nigra, il nucleo motore del nervo vago e il locus coeruleus, il blu le regioni limbiche-amigdala e la corteccia cingolata, il verde la neocorteccia.

Per quanto riguarda le tecniche di imaging strutturale, queste hanno un ruolo essenziale nell'escludere le cause strutturali, che potrebbero portare a un fenotipo simile a DLB. Nuove modalità di imaging molecolare PET, come l'imaging amiloide e tau, possono fornire ulteriori approfondimenti sulla fisiopatologia della DLB e possono aiutare nella diagnosi precoce (Yousaf et al., 2018). In aggiunta, la possibilità di un tracciante mirato all' α -sinucleina potenzialmente porterà ad opportunità terapeutiche innovative, di cui forse la strategia più promettente consiste in una terapia anticorpale per l' α -sinucleina extracellulare con il fine di ridurre l'autoaggregazione e aumentarne la clearance (Kim et al., 2014).

La terapia farmacologica odierna è sintomatica e solo moderatamente efficace. Prevede la L-dopa (insieme a benserazide o carbidopa) per il trattamento dei sintomi motori, impiegata a basso dosaggio poiché intensifica i sintomi psicotici, e clozapina (ed eventualmente quetiapina) per il

trattamento dei sintomi psicotici, dal momento che gli antipsicotici classici sono controindicati perché in grado di scatenare crisi acinetiche.

Inoltre, potrebbero rivelarsi utili approcci non farmacologici, quali la modifica dell'ambiente in cui il soggetto affetto da DLB vive e la creazione di routine quotidiane e semplici.

1.7.2 LA DEMENZA VASCOLARE

Il termine demenza vascolare (VaD) è generico e indica tutte le forme di demenza che hanno una causa vascolare. Esse rappresentano il 10-20% di tutte le demenze e un altro 20% di tutte le demenze sono demenze miste (causate da AD e da VaD): è la seconda demenza più comune dopo la AD.

Sia i cambiamenti micro che quelli macroangiopatici svolgono un ruolo patogenetico. I fattori di rischio per tali cambiamenti sono distinguibili in modificabili (ipertensione arteriosa⁴, fibrillazione atriale, DM, obesità, inattività fisica, fumo, abuso di alcool, fattori di stress psicosociale e poliglobulia associata a malattia mieloproliferativa) e non modificabili (età maggiore di 55 anni, sesso maschile e predisposizione genetica).

A seconda del tipo e della localizzazione delle lesioni, è possibile distinguere tra: demenza vascolare sottocorticale, la più comune, forma microangiopatica con lesioni midollari con trasformazione cistica da tromboembolia (cosiddette lacune); demenza multi-infartuale, forma macroangiopatica con diversi infarti più grandi; demenza negli infarti strategici, con infarti piccoli e isolati in aree di particolare importanza per la cognizione; demenza emorragica, per emorragia cerebrale macro o

⁴ Soprattutto nel caso della demenza vascolare sottocorticale, l'ipertensione a lungo termine è la causa principale

microscopica, spesso a causa di ipertensione o angiopatia da amiloide; da altre cause.

Nonostante la diversità della patologia cerebrale sottostante, le alterazioni vascolari hanno basi patogenetiche simili, risultanti da ipoperfusione, stress ossidativo e infiammazione. La sostanza bianca emisferica, particolarmente suscettibile agli effetti deleteri dei fattori di rischio vascolare, è uno dei principali bersagli di queste alterazioni vascolari. La conseguente demielinizzazione e perdita assonale gioca un ruolo negli ampi cambiamenti funzionali cerebrali alla base del deterioramento cognitivo e nell'atrofia cerebrale associata (Iadecola, 2013).

Le demenze vascolari hanno un decorso più variabile rispetto ad altre sindromi demenziali, per la possibilità di una progressione graduale (per l'eventualità di ulteriori infarti) e fasi di stabilità attraverso la neuroriabilitazione.

I sintomi sono molto diversi a seconda della localizzazione degli infarti. Caratteristicamente la VaD sottocorticale presenta sintomi cognitivi (disturbi della memoria, dell'attenzione e della concentrazione soprattutto di lavoro, rapido affaticamento, apatia, riso/pianto senza alcun equivalente emotivo) e somatici (sintomi da ictus).

Pertanto, dato che la VaD copre un ampio spettro clinico, fisiopatologico e radiologico degli stati di malattie cerebrovascolari che causano la demenza e che non esiste un consenso internazionale su quali criteri dovrebbero essere utilizzati la diagnosi viene solitamente effettuata sulla base di: 1) criteri per diagnosi di demenza (anamnesi propria e di terzi, esame obiettivo completo, test cognitivi (il Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) è spesso considerato come il più adatto) e valutazione delle attività della vita quotidiana (ADL)), 2) presenza di una malattia cerebrovascolare significativa e 3) alta probabilità di un rapporto causa-effetto. Non è possibile impostare un valore di soglia per numero o dimensione delle lesioni vascolari

responsabili di VaD, perché anche la posizione anatomica è importante. Nei criteri diagnostici, generalmente vengono presi in considerazione quattro fattori: 1) evidenza nella storia di ictus, 2) reperti oggettivi che indicano una malattia cerebrovascolare (es. lieve emiparesi e risposta plantare estesa), 3) profilo cognitivo e sintomi psicologici e 4) riscontri di patologia cerebrovascolare alla TC/RM (Frederiksen, 2017).

Tra le procedure di imaging la RM risulta più sensibile della TC. Entrambe possiedono un'elevata predittività negativa e consentono la classificazione nelle sottoforme di demenza vascolare: nella demenza multi-infartuale sono visibili diverse aree di infarto; nella demenza vascolare sottocorticale si osservano lesioni periventricolari e della sostanza bianca (leucoaraiosi) e lacune multiple; gli infarti strategici si localizzano nel talamo, nel ginocchio capsulare posteriore, nel letto midollare frontale o nel giro angolare; le emorragie cerebrali sono per lo più lobarie atipiche.

La RM ha poi mostrato che un numero elevato di microsanguinamenti nella popolazione generale possa rappresentare un precedente per il danno cerebrale diffuso vascolare e che sia correlata ad un aumentato rischio di demenza, inclusa la AD, a sottolineare il ruolo della patologia vascolare nella sua patogenesi: probabilmente il danno ipertensivo ai piccoli vasi porta a disturbi nella clearance dell'amiloide- β , aumentandone i depositi nelle pareti vascolari, la cui influenza sulla malattia diventa poi più prominente nella fase clinica (Akoudad et al., 2016). La co-occorrenza comune di alterazioni vascolari nelle demenze neurodegenerative ha quindi determinato l'importanza di prevenzione e trattamento dei fattori di rischio vascolare per prevenire o rallentare il declino cognitivo. Gli interventi messi in atto si fondano sul controllo della pressione arteriosa e su un'eventuale terapia a lungo termine con statine, antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti. Dati recenti supportano l'esercizio e la dieta mediterranea come strategie

terapeutiche emergenti, anche se questi interventi sullo stile di vita richiedono ulteriori prove (Graff-Radford, 2019).

Oltre a ciò, sono le misure di supporto ad avere un grosso rilievo, come la neuroriabilitazione nel trattamento post-ictus.

Nessun composto farmacologico è stato, infatti, approvato per il trattamento della VaD, nonostante diversi composti agenti per mezzo di differenti meccanismi d'azione (memantine, donepezil, galantamine, rivastigmine, nimodipine) mostrino una lieve efficacia nel migliorare la cognizione e persino le ADLs (Activities of Daily Living) nei pazienti con VaD. Futuri farmaci neuroprotettivi che dovrebbero essere efficaci nel trattamento della VaD dovranno essere diretti simultaneamente a più bersagli, quali l'infiammazione, l'adesione cellulare, la morte cellulare apoptotica e anche alcuni geni con lo scopo di raggiungere uno stadio pre-malattia (Baskys & Hou, 2007).

1.7.3 DIAGNOSI DIFFERENZIALE NELLE DEMENZE PRIMARIE

Una valutazione biopsicosociale completa è importante nella diagnosi e nella gestione della demenza. Attualmente, la disponibilità di biomarcatori, seppure incorporati nei criteri diagnostici per le malattie neurodegenerative (Larner, 2019), non sostituisce né diminuisce la necessità di un'approfondita valutazione clinica strutturata, la quale aiuta a definire la diagnosi e raccoglie le informazioni essenziali per stabilire un piano di cura completo per i pazienti con demenza e le loro famiglie (Galasko, 2013), tenendo in considerazione anche altre comorbidità e condizioni associate e l'eziologia della demenza.

Sebbene ci siano innumerevoli cause di demenza, il focus diagnostico iniziale è di solito sulle condizioni che sono più comuni, ovvero l'AD, la VaD, le

FTD e la LBD, e su quelle che sono potenzialmente modificabili. Va sottolineato che, a causa della difficoltà della diagnosi differenziale e della frequenza delle comorbidità, è necessario mantenere una mente aperta e seguire il paziente longitudinalmente (Wetherell & Jeste, 2003).

Comunque, per quanto riguarda le manifestazioni tipiche nelle demenze primarie, si può osservare che:

- nell'AD l'incapacità di apprendere nuove informazioni è il primo sintomo, assieme a deficit visuospaziali (chiara difficoltà a tracciare semplici figure grafiche nel MMSE), diminuzione della fluidità verbale e sottili cambiamenti della personalità;
- nella VaD esordio, presentazione e decorso sono variabili a causa dell'eterogeneità degli insulti cerebrovascolari (mostrati da tipici risultati morfologici dell'imaging e da un profilo di rischio cardiovascolare) con un esordio però spesso brusco e graduale progressione dei segni e sintomi neurologici focali;
- nella FTD il quadro clinico è dominato da disturbi del comportamento e della personalità o del linguaggio piuttosto che da un deterioramento cognitivo e non vi è alcun deficit visuocostruttivo (tipico dell'AD);
- nella LBD sono presenti segni extrapiramidali (tipica triade del morbo di Parkinson con rigidità, tremore e acinesia) soprattutto durante il decorso.

Nonostante il ruolo primario svolto dai criteri clinici nella diagnosi e nella gestione della demenza, il neuroimaging sta giocando un ruolo sempre più importante. La RM e, in particolare, le immagini volumetriche pesate in T1 possono mostrare pattern specifici di perdita focale della materia grigia, solitamente indicata come atrofia (figura 4A, B), che hanno un valore predittivo positivo elevato per un certo numero di sottotipi di demenza (Bhogal et al., 2013). Essa consente di identificare le anomalie anatomiche encefaliche altresì della sostanza bianca ed escludere altre cause di declino

cognitivo come la presenza di tumore o idrocefalo. Si fa ricorso a sequenze di imaging del tensore di diffusione (DTI), ad alta risoluzione pesate in T1, pesate in T2.

È stato dimostrato che il pattern spaziale dell'atrofia rilevata in T1 è parallelo alla distribuzione della patologia specifica per diverse sindromi di demenza. Ad esempio, nella AD, l'atrofia è parallela alla distribuzione dei grovigli neurofibrillari nel cervello. Inoltre, il grado e il tasso di perdita di volume sono strettamente correlati ai deficit cognitivi. La RM pesata in T2 è la modalità preferita per esaminare la sostanza bianca e le lesioni periventricolari caratterizzate da gliosi, ischemia ed edema (Figura 4C). Pertanto, è efficace nella rilevazione di danni vascolari compresi gli aspetti della malattia dei piccoli vasi, come l'iperintensità della sostanza bianca (WMH) (indicata anche come leucoaraiosi) e gli infarti lacunari frequentemente riscontrati nella VaD.

Le sequenze RM sensibili al paramagnetico come l'eco a gradiente (GRE) pesato in T2 o le sequenze pesate per la suscettibilità sono le più sensibili per rilevare le microemorragie (figura 4D), che sono comuni nella VaD associata all'ipertensione e nell'angiopatia amiloide cerebrale (CAA) (Bonifacio & Zamboni, 2016).

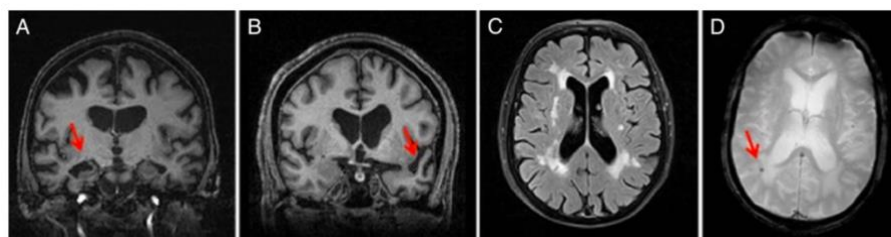


Figura 4. (A) RM pesata in T1 di un paziente con AD: la freccia mostra l'atrofia ippocampale destra; (B) RM pesata in T1 di un paziente con SD: la freccia mostra l'atrofia al polo temporale sinistro; (C) Immagine FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery, simile alle sequenze in T2) di un paziente con deterioramento cognitivo vascolare (VCI), in cui i piccoli vasi presentano iperintensità della sostanza bianca periventricolare; (D) Immagine GRE pesata in T2 di un paziente con VCI: la freccia mostra qua una microemorragia.

La PET molecolare, d'altra parte, è particolarmente interessante per il suo potenziale di legare specifici bersagli molecolari che possono aiutare a chiarire la patologia in vivo, aprendo le porte non solo alla diagnosi antemortem, ma anche preclinica, della patologia sottostante, il che è fondamentale, poiché sono in corso studi terapeutici per agenti farmacologici con specifici bersagli molecolari (Staffaroni et al., 2017).

Nell'AD la RM mostra atrofia a partenza lobare temporale mediale e ippocampale e successivamente precuneale, parietale, cortico-entorinale, con coinvolgimento del lobo frontale nei casi avanzati. Nello stadio terminale l'atrofia è diffusa, non diversa dalle altre demenze allo stadio terminale. La FDG-PET individua una ridotta captazione temporo-parietale e possibile diminuzione di uptake parietale inferiore, frontale, temporale laterale e precuneale. Tuttavia, un ipometabolismo simile si osserva nel PD e nelle malattie vascolari.

La RM nella FTD dimostra l'atrofia frontale e antero-temporale, mentre la FDG-PET rivela un ridotto assorbimento corticale mediale-frontale, orbitale-frontale, cingolato anteriore e frontoinsulare, con differenze attese tra le varianti frontale, comportamentale, e temporale, semantica. In quest'ultima il reperto più evidente è la sorprendente atrofia asimmetrica del lobo temporale sul lato sinistro con atrofia non solo dell'ippocampo, ma anche dei poli temporali.

Nella LBD la RM di solito è normale. Questa scoperta è importante in quanto ci permette di differenziare questa malattia dall'AD, la principale diagnosi differenziale. Criteri di supporto sono la conservazione relativa del lobo temporale mediale e ippocampale della RM. La FDG-PET dimostra un coinvolgimento temporo-parietale. A differenza dell'AD, la corteccia occipitale laterale non è risparmiata, mentre il reperto più specifico è la conservazione del cingolato posteriore.

Seppure gli ictus siano più comuni di qualsiasi altra malattia neurodegenerativa, raramente si presentano nella FDG-PET. La RM rivela una netta demarcazione dei territori arteriosi coinvolti.

La maggior parte dei pazienti, tuttavia, ha una malattia dei piccoli vasi, caratterizzata da un modello di deterioramento della sostanza bianca diffusa più graduale e sottile e in alcuni di questi pazienti i ventricoli possono essere dilatati a causa dell'atrofia globale (che può colpire anche il lobo temporale mediale o, se interessata la capsula interna, il cervelletto controlaterale) (Oldan et al., 2021).

2. LA GUIDA

2.1 RUOLO DELLA GUIDA

La guida è sempre più parte integrante della vita umana, in particolare nei paesi sviluppati, fornendo autonomia e altri benefici psicosociali. Fin troppo spesso la decisione di guida è pensata in termini di "guidare" o "non guidare", processo di pensiero che risulta eccessivamente semplicistico. In realtà, essa riguarda quando e dove guidare, quali viaggi sono le priorità e come affrontare al meglio le condizioni esterne, comprese le condizioni meteorologiche e la sicurezza. Esistono quindi molte variabili importanti nella decisione di guida e, pertanto, nell'autoregolamentazione alla guida dei conducenti più anziani, non definibile a priori solamente come un'alterazione complessiva del comportamento di guida in seguito ad un declino della salute e delle capacità cognitive.

Gli stessi conducenti più anziani, infatti, hanno fortemente enfatizzato i processi psicologici che circondano l'indipendenza, l'autostima, il rimanere in contatto con la vita e la società e il ruolo svolto dall'automobile. L'autoregolamentazione, quindi, non è solamente una checklist dei comportamenti eseguiti ma tiene in considerazione quattro diverse dimensioni: capacità e abilità di guida, vita e società, autostima, ruolo dell'automobile (Donorfio et al., 2009).

Per alcuni di questi conducenti, guidare è una parte fondamentale della loro identità e senso di indipendenza. L'influenza della guida sul benessere degli anziani è stata documentata in numerosi studi che hanno dimostrato un calo dell'impegno sociale, dell'attività cognitiva e fisica e della sopravvivenza dopo aver smesso di guidare (Strogatz et al., 2019).

2.2 COMPORTAMENTO DI GUIDA

Costituendo quindi la guida una quota parte così importante della vita quotidiana del singolo, appare rilevante l'analisi del comportamento e della percezione anche per la comprensione degli esiti psicologici, in particolare in relazione all'invecchiamento cognitivo.

Il comportamento di guida può essere visualizzato all'interno di un modello di guida, che distingue quest'ultimo dalla capacità di guidare in sicurezza (Anstey et al., 2005). Secondo questo modello, la capacità di guidare in sicurezza è determinata da tre fattori abilitanti (vista, cognizione e fattori fisici), mentre il comportamento alla guida è determinato non solo dalla capacità di guida, ma anche dall'autoregolamentazione e dalle convinzioni sulla propria capacità di guida (es., comprensione dei propri deficit e adattamento della propria guida in risposta a questi deficit). In linea con questo modello, alcuni anziani che hanno una visione approfondita dei loro

deficit possono compensare il loro declino delle capacità modificando il loro comportamento alla guida, riducendo così il rischio di guida non sicura, mentre altri non riescono in ciò. In effetti, si è dimostrato che alcuni anziani si autoimpongono restrizioni alla guida o smettono di guidare di propria iniziativa (Keay et al., 2009).

Un altro modello proposto per interpretare il cambiamento del comportamento è quello transteorico (TM) che consta di cinque diverse fasi di variazione comportamentale (precontemplazione, contemplazione, preparazione, azione e mantenimento, fino all'interruzione della guida), le quali vengono definite dall'intenzione di cambiare (intenzione comportamentale) e da atteggiamenti correlati all'esistenza di un problema (Velicier et al., 1999).

Secondo il modello preliminare del processo di autoregolazione della guida si evidenzia, infine, l'influenza dei fattori interpersonali, ambientali e intrapersonali sulla capacità degli anziani di automonitorarsi, adeguare la propria guida ed eventualmente fermarsi (Rudman et al., 2006).

Tutti e tre i modelli sopra descritti considerano il ruolo che la comprensione delle proprie menomazioni cognitive e funzionali può svolgere nel processo decisionale relativo alla guida e, in definitiva, nella capacità di un individuo di rimanere un guidatore sicuro di fronte a malattie legate all'età e a compromissioni delle abilità di guida rilevanti, per cui la mancanza di tale comprensione negli individui con demenza, specialmente negli stadi avanzati può compromettere la capacità di guida sicura di un individuo.

Nonostante i risultati siano contrastanti, diversi studi hanno dimostrato che gli individui con MCI non sembrano invece sottosegnalare i loro deficit funzionali per cui potrebbero avere l'intuizione necessaria per cambiare il loro comportamento di guida e, quindi, continuare a guidare in sicurezza e considerare di fermarsi del tutto nel caso si fossero verificate determinate circostanze (ad es. pericolo per gli altri).

Va comunque esaminata l'influenza di alterazioni specifiche nel paziente con demenza (ad es. memoria, attenzione, ecc) sull'autoregolamentazione della guida, dal momento che l'area della compromissione potrebbe avere uno scarso impatto sulla sua capacità di guida sicura, seppur nella consapevolezza del declino di una determinata facoltà (Kowalski et al., 2011).

2.3 ANALISI DELLA CAPACITA' DI GUIDA

La valutazione neuropsicologica può avere il potenziale per identificare deficit che non sono evidenti in un esame di guida su strada tra gli anziani con deterioramento cognitivo allo stadio iniziale. In uno studio avente come partecipanti tali pazienti, si è constatato che questi hanno superato il test su strada ma dimostrando deficit esecutivi significativi durante le prove (Whelihan et al., 2005).

Un esame approfondito in primis delle funzioni esecutive e visuoperceptive di livello superiore, dell'attenzione e della velocità di elaborazione, intuitivamente più importanti nella determinazione dell'abilità di guida, è fondamentale per determinare la capacità di un individuo di guidare in sicurezza. La guida è infatti un'attività complessa che richiede più attività contemporaneamente: è necessario vedere e sentire chiaramente, prestare attenzione ad altre auto, segnali e allarmi e pedoni e reagire rapidamente e in modo appropriato agli eventi che i conducenti in genere eseguono regolarmente utilizzando le loro capacità percettive, cognitive e motorie (Anstey et al., 2005). Le menomazioni in altri domini cognitivi (ad es. linguaggio, memoria) possono influenzare negativamente la capacità di guida, ma la letteratura offre risultati contrastanti riguardo ai contributi che questi danno alla guida sicura. Un altro fattore importante da tenere presente in una valutazione neuropsicologica della capacità di guida è

l'autoconsapevolezza dell'individuo, in quanto ciò consente a un individuo di impegnarsi nell'automonitoraggio e utilizzare strategie compensative durante la guida (Wolfe & Lehockey, 2016).

Ci sono diverse raccomandazioni generali per una valutazione del rischio alla guida quali la conoscenza della storia medica completa di un paziente (inclusi diagnosi, deficit fisici/sensoriali, farmaci e condizioni psicologiche), delle condizioni che possono avere un impatto negativo sulla capacità di guidare e delle leggi dello stato/provincia in cui si esercita, la comprensione dei requisiti funzionali minimi per una guida sicura, la capacità di correlare la valutazione del livello funzionale con il potenziale rischio di incidenti stradali (Wolfe & Clark, 2012).

Dunque, permane una notevole variabilità nelle modalità di determinazione della capacità di guida.

Un approccio comprendente interviste cliniche, prove al simulatore di guida e valutazione neuropsicologica ha rivelato un'adeguata accuratezza nel predire l'idoneità pratica alla guida sia di un gruppo di pazienti con AD sia di quello dei soggetti con MCI, anche se il ricorso ad interviste cliniche è da validare relativamente a quest'ultimo gruppo, in quanto i pazienti con MCI possono o meno sviluppare demenza e, in tal caso, non per forza AD ma un altro sottotipo (Fuermaier et al., 2017).

Comunque, una generalizzazione dei risultati ottenuti dai simulatori alla guida reale deve essere fatta con cautela (Hallvig et al., 2013). Soprattutto nel contesto dell'attenzione si è posto il quesito se correlazioni significative precedentemente riportate tra test neurofisiologici e prestazioni di guida al simulatore si riferiscano effettivamente alle prestazioni di guida o ad altri aspetti come l'adattamento, che descrive il tempo entro il quale i conducenti adattano le proprie abilità di guida al simulatore in modo da poter controllare efficacemente il veicolo simulato e guidarlo e costituisce un metodo

ampiamente accettato per garantire un comportamento di guida realistico (Brandtner et al., 2019).

Nel monitoraggio delle prestazioni di guida effettuato attraverso l'uso di test cognitivi non dovrebbero essere utilizzati singoli test, come l'MMSE/T, come indicatori di idoneità poiché non sono sufficienti ad ottenere un quadro affidabile della capacità di guida per le persone con demenza che ne determini la sicurezza al volante. Allo stesso modo, nessun singolo dominio cognitivo è risultato essere il predittore più affidabile nel determinare l'abilità al volante del conducente; le dimensioni degli effetti dovuti a diversi domini cognitivi vanno da deboli a moderate (Reger et al., 2004).

Il ricorso ad una batteria composta che combini multipli test individuali di diversi domini cognitivi sembra avere un maggiore potenziale a tal fine e, considerando che la guida richiede input da più domini cognitivi, sarebbe logico valutare tutti i singoli domini che influenzano le prestazioni di guida. Ad ogni modo, va sempre considerato che il profilo cognitivo del soggetto sarà diverso per ciascuno dei livelli di gravità ed eziologia di demenza (ad es., i deficit percettivi e spaziali sono peggiori nella DLB rispetto che nella AD). Una volta sottoposti i pazienti a tale batteria è necessario classificarli utilizzando un approccio di tricotomizzazione degli individui in tre gruppi (sicuro, indeterminato e pericoloso), che consentirà alle persone che rientrano nella categoria “indeterminato” di essere monitorate più da vicino o di sottoporsi a un'altra forma di valutazione, come un esame di guida su strada (Bennett et al., 2016) e a quelli nel gruppo “sicuro” di essere sottoposti ad una rivalutazione a 6-12 mesi, determinerà al tempo stesso l'interruzione della guida nei soggetti “pericolosi” (Stamatelos et al., 2021).

2.4 DOMINI COGNITIVI COINVOLTI NELLA GUIDA

Da uno studio (Eby et al., 2011) è emerso che usando una tecnologia personalizzata all'interno del veicolo per misurare oggettivamente i comportamenti di guida di persone con demenza allo stadio iniziale e per confrontare questi comportamenti con i dati esistenti su misure simili da un campione di conducenti più anziani si sono rilevate diverse differenze. Innanzitutto, lo spazio di attività di guida risulta significativamente più piccolo per il gruppo con demenza in fase iniziale (distanze più brevi, verso meno destinazioni ed evitando le autostrade) rispetto al campione di confronto. Inoltre, sono presenti errori di individuazione della strada e di orientamento quale risultato di un "comportamento errante" comune nelle persone con demenza.

Però, non tutte le persone anziane con lieve deterioramento cognitivo o fasi iniziali di demenza hanno necessariamente un alto rischio di guidare e un qualsiasi anziano senza demenza non ha sicuramente le competenze di guida necessarie. L'integrazione delle funzioni necessarie alla guida (in primis visive, cognitive e motorie, tra loro opportunamente integrate) è naturalmente diminuita nel processo di invecchiamento, oltre che per problemi medici, uso e abuso di droghe, stanchezza, disattenzione, distrazione o stati emotivi, conseguendone una possibile compromissione delle fasi della percezione, del processo decisionale e della risposta motoria e un aumento del rischio di incidenti (Bahrapouri et al., 2021). In media, ogni guidatore ha bisogno di 20 decisioni per percorrere ogni miglio e ci vuole circa mezzo secondo per una risposta adeguata affinché un potenziale incidente venga evitato (Morgan, 2018).

La performance cognitiva nella neuropsicologia clinica è tipicamente concettualizzata in termini di domini di funzionamento. Questi domini sono di natura gerarchica, a partire dai processi sensoriali e percettivi più basilari

per salire fino agli elementi del funzionamento esecutivo e del controllo cognitivo, e non sono indipendenti l'uno dall'altro: il funzionamento esecutivo esercita infatti il controllo sull'uso di processi più elementari. I test neuropsicologici sono in genere mirati a sottodomini di ciascuna area di abilità e un'attenta combinazione di compiti può rivelare modelli di prestazioni coerenti con una varietà di diverse condizioni neurologiche e neuropsichiatriche, il cui correlato strutturale può essere meglio indagato grazie all'imaging cerebrale, e fornire indizi sul loro potenziale trattamento (Harvey, 2019).

L'evidenza convergente di numerosi studi ha evidenziato l'importanza dell'attenzione per le prestazioni di guida e il tasso di incidenti (ad es. T. Horberry et al, 2005; Young & Regan, 2007): sguardi particolarmente lunghi all'interno del veicolo sono spesso indicati come correlati a coinvolgimenti in incidenti (Horrey & Wickens, 2007). In particolare, è stato segnalato che diversi domini attenzionali sono della massima importanza per guidare con successo, quali l'attenzione selettiva (ovvero l'abilità di selezionare tra molti stimoli e di focalizzarsi solo su uno scelto tra questi, filtrando altri elementi distraenti presenti), sia visiva sia uditiva, e l'attenzione divisa (ossia la capacità di prestare attenzione a due o più stimoli diversi e di processare due o più risposte contemporaneamente), mentre un loro deficit è correlato ad un maggiore tasso di incidenti.

Assieme all'attenzione selettiva e divisa, la facoltà di cambiare attività o attenzione è di frequente considerata svolgere un ruolo importante nella guida⁵, così come l'attenzione vigile⁶ (chiamata anche attenzione sostenuta,

⁵ La commutazione dell'attenzione si correlerebbe significativamente con le prestazioni di guida negli anziani sani e nelle persone con demenza senile lieve (Hunt et al., 1993).

⁶ Le prestazioni di guida sarebbero compromesse durante i periodi di ipovigilanza (Larue et al., 2011).

si riferisce alla capacità di mantenere un'attenzione stabile e focalizzata in un certo intervallo di tempo).

Al fine di testare l'attenzione in un ambiente di guida, si potrebbe ricorrere al test del campo visivo utile (UFOV), che comprende tre sottotest di velocità di elaborazione, attenzione divisa e attenzione selettiva, e richiede il rilevamento di stimoli centrali e periferici contemporaneamente. Esso si è dimostrato in grado di predire i problemi di guida (Roenker et al., 2003), facendo però allo stesso tempo ricorso ad un'ulteriore elaborazione visiva e cognitiva. Perciò, un altro approccio potrebbe consistere nel testare la relazione tra prestazioni di guida in un simulatore e domini attenzionali specifici, inibizione e memoria di lavoro (figura 5) (Liebherr et al., 2019).

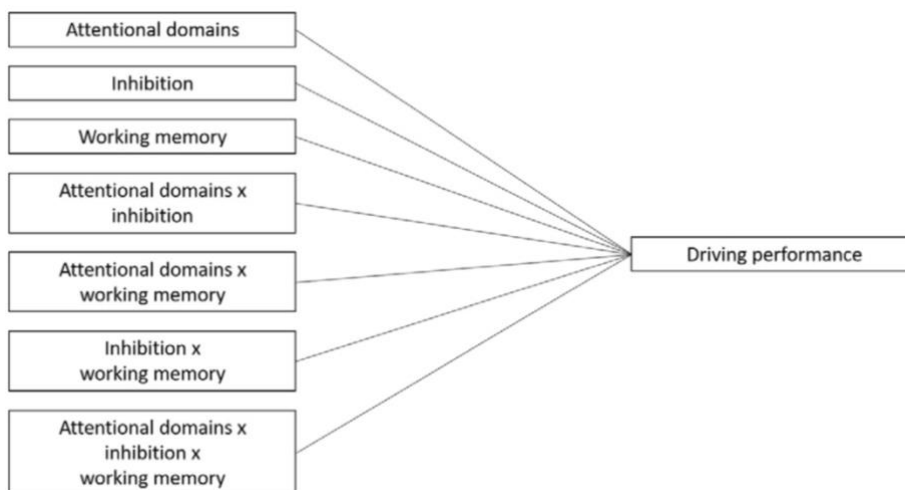


Figura 5. Le interazioni a tre vie sono testate per i rispettivi domini attenzionali con i due fattori inibizione e memoria di lavoro.

La memoria di lavoro (la capacità di mantenere le informazioni provenienti da tutte le modalità sensoriali, siano esse verbali o non verbali, nella coscienza per un uso adattivo) e l'attenzione sono intimamente legate in modo tale che la codifica e il mantenimento della memoria di lavoro riflettono un'attenzione attivamente sostenuta su un numero limitato di oggetti ed eventi rilevanti dal mondo esterno come rappresentazioni interne all'interno

della mente. Questo mantenimento delle informazioni dipende dalla capacità di inibire la distrazione arrecata da stimoli sia esterni (percettiva) sia interni (cognitiva) (Chun, 2011). La memoria di lavoro costituisce la base dell'elaborazione cosciente delle informazioni, che viene poi bypassata nell'elaborazione automatica a seguito di un'ampia pratica grazie al recupero della memoria a lungo termine. L'elaborazione automatica fa riferimento ad un processo che può essere eseguito senza costi di risorse apparenti (per es., quando un'attività centrale può essere eseguita contemporaneamente a un'attività secondaria senza degradazione nell'esecuzione dell'attività centrale), che può anche derivare da un processo controllato (richiedente un dispendio di risorse) divenuto automatizzato con l'esercizio. Lo sviluppo di processi automatizzati è una caratteristica fondamentale dell'apprendimento di abilità molto complesse, tra cui la guida in primis. I conducenti principianti possono tollerare molte meno attività simultanee pur mantenendo prestazioni adeguate. Dopo l'esercizio, molte funzioni richieste per la guida diventano automatizzate. Se, però, l'attività secondaria è molto complessa, tanto minori sono le risorse a disposizione dell'individuo, tanto più l'attività centrale ne risulterà inficiata (guida distratta, che rappresenta il tentativo di svolgere altre attività durante la guida). Dal momento che nell'invecchiamento la disponibilità delle risorse in genere diminuisce, la guida dei conducenti più anziani sarà più distratta e sarà molto più alto il tasso di incidenti rispetto ai conducenti più giovani con esperienza (Harvey, 2019).

La disattenzione del conducente è stata a lungo riconosciuta come uno dei principali fattori che contribuiscono agli incidenti stradali. La distrazione del conducente, che include il coinvolgimento in attività legate a oggetti sia all'interno che all'esterno del veicolo, può essere vista come una forma di disattenzione del conducente, in particolare con riferimento all'impegno in attività non critiche per una guida sicura (Lee et al., 2008).

Viene comunemente fatta una distinzione tra componenti visive, manuali e cognitive della distrazione, tutte e tre coinvolte nella maggior parte dei compiti eseguiti durante la guida. Le due prime componenti di solito si riferiscono a un'interferenza specifica della modalità nei processi percettivi e motori mentre la distrazione cognitiva è tipicamente usata per riferirsi a una più generale diversione dell'attenzione dal compito di guida verso un'attività competitiva, soprattutto non visiva, ed è spesso usata come sinonimo di carico cognitivo. Quest'ultimo, al contrario della prima, si riferisce tipicamente alla "quantità" di risorse cognitive richieste al conducente da un'attività competitiva. Ne consegue che la distrazione cognitiva può verificarsi in situazioni con un carico cognitivo sia alto sia basso, come ad esempio nel caso di "mind wandering", ovvero di fluttuazioni dell'attenzione inevitabili anche in stato di vigilanza in assenza di distrazioni esterne, che compromettono la capacità dei conducenti di mantenere una velocità costante e di rispondere alle situazioni di emergenza (Lin et al., 2016). Gli effetti del carico cognitivo sulla performance di guida sono fortemente selettivi e dipendenti dal compito, come suggerisce l'ipotesi del controllo cognitivo. Più specificamente, le prestazioni di guida su attività non praticate o intrinsecamente variabili, basate sul controllo cognitivo dei conducenti, sono sempre potenzialmente compromesse dal carico cognitivo, mentre quelle su attività automatizzate (ben praticate e mappate in modo coerente a livello neuronale) non sono influenzate e anzi talvolta sono persino migliorate. Da questo punto di vista, è utile pensare agli effetti del carico cognitivo in termini di ricorso ad un repertorio di routine automatizzate⁷ (specifiche per il singolo conducente) piuttosto che di azione decrementale generale sulle

⁷ Secondo la teoria dell'attivazione guidata (GAT), le mappature di percezione possono essere visualizzate in termini di percorsi neurali e l'automaticità intesa in termini di forza di questi percorsi. Quest'ultima si sviluppa gradualmente attraverso l'esposizione ripetuta a stesse situazioni/compiti di guida (Botvinick & Cohen, 2014).

prestazioni di guida nell'esercizio di un doppio compito, mentre il controllo cognitivo a volte deve intervenire in situazioni nuove (non ampiamente praticate) o intrinsecamente incerte. Ciò nonostante, se questo "default" del conducente non è in grado di gestire la situazione di guida⁸ sono previsti peggioramenti delle performance (Engstrom et al., 2017).

2.5 BASI NEUROANATOMICHE DELLA GUIDA

Dato che la guida nel mondo reale implica il coinvolgimento di molti sistemi cognitivi che cambiano rapidamente e in modo dinamico per soddisfare le diverse esigenze ambientali, l'identificazione della sua base neurale presenta problemi sostanziali e rimane per quota parte sconosciuta, in particolare durante l'esperienza di guida del mondo reale.

In uno studio, attraverso l'ausilio della fMRI è stato possibile analizzare le dinamiche cerebrali alla base del comportamento di guida di soggetti mentre guidavano attraverso un'accurata simulazione di una città reale (Londra, Regno Unito) (Spiers & Maguire, 2007). Le manovre preparate come l'avvio, la svolta, l'inversione e l'arresto sono state associate a una rete comune composta da regioni premotorie, parietali e cerebellari, la cui attivazione è stata generalmente attribuita a maggiori richieste di vista, capacità motorie e integrazione visuomotoria, oltre che ad ulteriori aree cerebrali reclutate differentemente da ognuna delle manovre presa in considerazione. Eventi pericolosi inaspettati come sterzare ed evitare collisioni sarebbero invece correlati all'attivazione delle regioni occipitali e parietali laterali, dell'insula e di una regione più posteriore nella corteccia premotoria mediale rispetto alle manovre preparate. Al contrario, la pianificazione delle azioni future e il

⁸ La guida quotidiana comporta un mix di sotto-compiti caratterizzati da contingenze più o meno variabili di stimolo-risposta.

monitoraggio degli altri utenti della strada sono stati associati all'attività nelle corteccie parietale superiore, occipitale laterale e nel cervelletto, così come il pre-SMA anteriore⁹. Infine, la corteccia prefrontale laterale destra è stata specificamente impegnata durante l'elaborazione delle regole della circolazione stradale (Spiers & Maguire, 2007).

Inoltre, si è scoperto che il numero di incidenti e l'orientamento topografico sarebbero correlati negativamente con l'attività nel cingolato posteriore (Horikawa et al., 2005; Katayama et al., 1999), mentre la capacità di mantenere una distanza di sicurezza al volante sarebbe correlata negativamente con l'attività nel cingolato anteriore (Uchiyama et al., 2003). Difatti, si è osservato che la risoluzione dell'incertezza alla guida ha ridotto l'attività in un'ampia area comprendente l'amigdala e il cingolato anteriore, che svolgono un ruolo nel processo decisionale ponderato in base ai costi¹⁰ (Callan et al., 2009).

Dunque, una grande quantità di aree cerebrali sembra essere costantemente reclutata dalla guida, mostrando quindi un "circuito centrale" dedicato alla guida nel cervello comprendente:

- il cervelletto, essenziale per la coordinazione motoria, sia di mano ed occhi sia degli arti, e per la correzione degli errori motori;
- la corteccia extrastriata bilaterale, implicata nell'attenzione selettiva visiva e nell'elaborazione visiva, inclusa, nella sua parte ventrale, l'identificazione percettiva degli oggetti, e la sua area MT¹¹/V5, coinvolta nella percezione e nel tracciamento del movimento, che sono fortemente sollecitate durante la guida;

⁹ Area premotoria supplementare anteriore

¹⁰ In contrasto con il ruolo della corteccia prefrontale ventromediale nel processo decisionale ponderato in base alla ricompensa, considerando che la guida comporta costi elevati ma non molti vantaggi

¹¹ Area temporale media

- il giro temporale medio destro e, più precisamente, l'area MST¹², collegata all'elaborazione del movimento visivo, e soprattutto all'elaborazione del flusso ottico (input visivo generato quando ci si muove in un ambiente tridimensionale), e funzionalmente molto collegata a V5/MT;
- il precuneus, bilateralmente, coinvolto nel coordinamento del comportamento motorio, assieme al cervelletto, e rappresentante un punto di convergenza delle informazioni visive e propriocettive impegnato nella elaborazione visuospatiale e nella navigazione spaziale;
- l'area motoria sinistra (BA4) e la corteccia premotoria bilaterale (BA6), che si estendono sul giro precentrale e sul giro frontale medio e superiore, necessarie per pianificare ed eseguire movimenti volontari, anche complessi;
- la parte dorsomediale destra (DM) del talamo, che, presentando numerose connessioni, spesso reciproche, con aree corticali e sottocorticali, viene considerato come un relè per le informazioni sensomotorie alla corteccia, contribuisce alla percezione, all'attenzione, ai tempi e al movimento e svolge un ruolo chiave nella vigilanza;
- il giro cingolato posteriore destro, implicato nella memoria topografica, necessaria per la navigazione lungo percorsi mentali;
- la parte anteriore sinistra dell'insula, con un probabile ruolo centrale in una "rete di salienza" che seleziona gli stimoli più rilevanti per dare loro priorità, per un coordinamento e un'allocazione appropriati delle risorse cognitive e attenzionali.

¹² Area temporale superiore mediale

Tutte queste aree contribuirebbero, pertanto, ai compiti del conducente, i quali possono essere classificati in tre livelli di abilità e controllo: strategici, in cui ricadono i compiti che implicano un'elevata quantità di risorse cognitive ma con pochi vincoli di tempo, tattici, in cui rientrano le attività con livelli medi di risorse cognitive e vincoli di tempo, e operativi, dove non sono richieste molte risorse cognitive ma i vincoli di tempo risultano molto ristretti (Michon, 1985). Secondo il modello di guida neuroergonomico a cascata¹³, si propone che in qualsiasi momento durante la guida venga prima impegnato il livello strategico (che comporta l'attivazione dei lobi posteriori cerebellari, del precuneo destro e della corteccia extrastriata bilaterale, ma anche il giro frontale inferiore sinistro che supporta i processi di memoria di lavoro semantica) e che quindi, se necessario, la situazione venga elaborata a livello tattico (che è associato all'attività delle aree frontali centrali bilaterali e al giro temporale medio destro). Infine, le decisioni prese a livello tattico vengono tradotte, quando richiesto, in programmi motori a livello operativo (che coinvolge la corteccia extrastriata destra, il lobo anteriore del cervelletto destro e il nucleo dorsale mediale destro del talamo) (Navarro et al., 2018).

D'altra parte, la guida dell'auto è supportata da capacità motorie sviluppate attraverso una pratica quotidiana continua e una delle abilità uniche per i conducenti esperti è la capacità di rilevare bruschi cambiamenti nell'ambiente di guida e quindi adattare rapidamente la loro modalità di funzionamento a questi ultimi. Di conseguenza, si è osservato che le aree sensomotorie, compreso il cervelletto sinistro, aumentano le loro attività dopo il cambiamento ambientale, così come il lobo parietale inferiore (IPL) e la corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) (parti delle regioni del network

¹³ Driver NeuroErgonomic Cascade Model (DNECM)

fronto-parietale); al contrario, il cingolato posteriore si disattiva (Ohata et al., 2021).

Un sistema neurale che può supportare tale commutazione flessibile delle modalità di guida sono i modelli interni, per cui il cervello presenta non uno, ma più di questi impiegati per diversi ambienti o proprietà¹⁴.

In particolare, mentre il cervelletto mantiene più modelli interni spazialmente segregati, la DLPFC, la IPL e l'insula sono fondamentali per il cambio di diversi modelli interni e anche per i comportamenti adattivi del cambio della modalità di guida attraverso l'interazione con la corteccia cerebellare (Ohata et al., 2022).

Come si è già accennato, l'insula, in primis, potrebbe svolgere un ruolo in due componenti chiave correlati alla guida: il controllo cognitivo ("monitoraggio e inibizione degli errori") e i processi attenzionali ("vigilanza"). È interessante notare come durante la guida distratta si verifichi una riallocazione delle risorse attenzionali a livello neurale in aree lontane dall'elaborazione visiva o motoria (ossia verso le regioni frontali, in particolare nelle aree prefrontali¹⁵), con la possibilità che vengano adottate risposte comportamentali errate o pericolose durante la guida per l'attivazione di circuiti neurali, anche se il comportamento alla guida non è esplicitamente influenzato. Quest'ultimo di solito sembra infatti essere altamente automatizzato, ma è in realtà pure altamente modificabile in termini di circuiti neurali e processi attenzionali interessati (Palmiero et al., 2019).

¹⁴ I modelli interni sono meccanismi neurali che possono imitare le caratteristiche di input/output, o le loro inverse, dell'apparato motorio. I modelli interni avanzati possono prevedere le conseguenze sensoriali dalle copie efferenti dei comandi motori emessi. I modelli interni inversi, d'altra parte, possono calcolare i comandi motori feedforward necessari dalle informazioni sulla traiettoria desiderata (Kawato, 1999)

¹⁵ Schweizer et al., 2013

Perciò, appare chiaro da un lato un coinvolgimento della rete cerebrale su larga scala nell'affrontare le richieste cognitive di guida, con un interessamento specifico di distinti circuiti neurali a seconda del compito svolto, dall'altro una differente variabilità della connettività funzionale (ovvero delle interazioni funzionali) all'interno di un circuito cerebrale correlato alla vigilanza a seconda dell'esperienza di guida (Shen et al., 2016).

2.6 GUIDA NELL'ANZIANO CON O SENZA DEMENZA

La demenza è caratterizzata da un declino cognitivo che coinvolge uno o più domini cognitivi (apprendimento e memoria, linguaggio, funzione esecutiva, attenzione complessa, percettivo-motoria, cognizione sociale).

Le indagini ambulatoriali indicano che circa il 30% degli anziani affetti da demenza sono attualmente guidatori (Croston et al., 2009): con l'avanzamento delle tecniche diagnosi di demenza negli stadi preclinici e precoci della malattia alcuni individui mantengono, infatti, le competenze appropriate per guidare per anni dopo la diagnosi. Pertanto, è necessario trovare un equilibrio tra il prolungamento dell'autonomia di guida e la sicurezza al volante.

Il test delle prestazioni su strada, il quale valuta le capacità dell'anziano alla guida di un autoveicolo in circolazione, è il più diffuso e accettato metodo per determinare la competenza di guida rispetto a simulatori di guida, questionari e documentazione di incidenti automobilistici e, tradizionalmente¹⁶, è stata valutato nei conducenti più anziani in base ai risultati della performance globale (ad es. superata, borderline, non superata),

¹⁶ Carr et al., 2011

nonostante ci siano delle differenze specifiche nel numero e tipo di errori e di comportamenti di guida tra anziani con e senza demenza¹⁷.

I soggetti con demenza avrebbero livelli più elevati di prestazioni di guida compromesse, con conseguente maggior tasso di mancato superamento al test su strada e di errori di guida rispetto ai soggetti sani, specialmente durante le situazioni di guida generalmente considerate meno complesse (rettilineo, curve a destra e a sinistra, che sono anche quelle maggiormente reiterate nella guida quotidiana) (Barco et al., 2015), presentando tra gli errori più comuni la difficoltà nel rispetto dei limiti imposti dalle corsie e nei cambi di corsia (Dawson et al., 2009; Davis et al., 2012).

Ciò suggerisce che potrebbe essere la condizione di guida meno impegnativa che serve a differenziare gli anziani con disabilità (demenza) da quelli senza, che peraltro commettono errori al volante. Inoltre, contrariamente ai primi, questi ultimi sembrano pianificare le risposte in anticipo e reagire per evitare azioni potenzialmente pericolose.

Guidare su un tragitto rettilineo determina il coinvolgimento di domini cognitivi (attentivi e visuo-spaziali) diversi da quelli che vengono richiesti in situazioni di guida più avanzate, quale il cambiare di corsia (processi cognitivi superiori, per es. l'attività decisionale), per cui si verificherebbero errori con la stessa frequenza tra individui con e senza demenza. In ogni caso, un errore situazionale di guida (parcheggio o retromarcia, svolta a sinistra, svolta a destra, guida rettilinea, cambio di corsia) potrebbe essere il risultato di più errori comportamentali alla guida, ovvero errori operativi (uso di comandi, marce, segnali, pedaliera, sterzo), tattici (scansione visiva, valutazione della distanza, uso/posizione della corsia, arresto, velocità, cedimento) e di elaborazione delle informazioni (anticipazione, attenzione,

¹⁷ Le prestazioni di guida diminuiscono, infatti, con il normale invecchiamento: in tarda età si ha progressiva riduzione della velocità di elaborazione, dell'attenzione visiva, del cambio di attività, del tempo di reazione e dell'inibizione (Anstey et al., 2011)

processo decisionale, memoria, regole della strada, velocità di elaborazione) (Barco et al., 2015).

Per quanto riguarda i soli pazienti con demenza, si è notata una maggiore prevalenza degli errori totali tattici (difficoltà di posizionamento nella corsia e di arresto del veicolo in modo appropriato) e di elaborazione delle informazioni (difficoltà di attenzione e di attività decisionale al volante e misconoscenza delle regole della strada) ma non di quelli operativi totali in coloro che non superano la prova di guida su strada: uno degli errori più comuni è, dunque, la difficoltà di osservanza della corsia e il cambio di corsia (Grace et al., 2005).

2.7 PERCORSO DECISIONALE DELLA GUIDA NELLE DEMENZE

È importante sottolineare l'esistenza di differenze negli errori di guida nelle persone con la stessa diagnosi di demenza tra coloro che passano e coloro che falliscono dal momento che alcuni pazienti con disturbi neurodegenerativi sono in grado di guidare in sicurezza in una fase iniziale, per cui una restrizione alla guida esclusivamente basata su una diagnosi clinica appare ingiustificata.

Sulla base dell'attuale letteratura disponibile, non è possibile trarre una conclusione finale se e quando i pazienti con disturbi neurodegenerativi debbano essere limitati nella guida. La guida richiede un funzionamento cognitivo ottimale e prestazioni inferiori nelle valutazioni neuropsicologiche potrebbero servire come primo indicatore dell'incompetenza alla guida. Tuttavia, al momento non è disponibile una batteria di test di screening convalidata¹⁸ (Jacobs et al., 2017).

¹⁸ Come già trattato nel paragrafo 2.3

Per cercare di colmare tale mancanza nel Regno Unito¹⁹ è stato sviluppato un percorso clinico progettato utilizzando un approccio multidisciplinare. Esso è costituito da un diagramma di flusso ordinato logicamente (figura 6), che è codificato a colori per facilità d'uso. Fornisce un processo passo dopo passo per guidare l'utente attraverso i possibili percorsi che un singolo medico può intraprendere in caso di dubbi sulla capacità dell'individuo di guidare, a partire dalla diagnosi e dalla discussione iniziale relativa alla guida.

Se il paziente decide di smettere di guidare, egli viene guidato alle azioni legali e di supporto appropriate da intraprendere; se sceglie di proseguire, viene indirizzato a un'adeguata linea di condotta attraverso il percorso, che viene comunicato alla persona e, se opportuno, alla sua famiglia. Le fasi successive convogliano poi il paziente attraverso le relative procedure cliniche e legali in attesa dell'esito del processo decisionale da parte della DVLA (Driver and Vehicle Licensing Agency). Al paziente vengono fornite altresì una guida della DVLA, il modulo DVLA CG1, in cui il paziente dà informazioni sulla propria condizione medica, e il modulo di consegna della licenza alla DVLA (Carter et al., 2014).

La valutazione della sicurezza di una persona al volante implica una discussione con la persona e, ove possibile, l'acquisizione della storia collaterale. Questo può essere di particolare importanza e potrebbe essere necessario farlo separatamente dalla persona con demenza, in quanto ciò offre l'opportunità di esplorare eventuali disparità rispetto a quello che viene riferito da questa. Dovrebbe poi includere una valutazione delle loro attuali abitudini di guida, delle loro capacità funzionali, di eventuali comorbilità cliniche, dei farmaci e della loro funzione cognitiva.

¹⁹ Si tratta di un percorso potenzialmente generalizzabile che può essere facilmente adattato per l'uso internazionale, sostituendo la legislazione del Regno Unito con le normative locali.

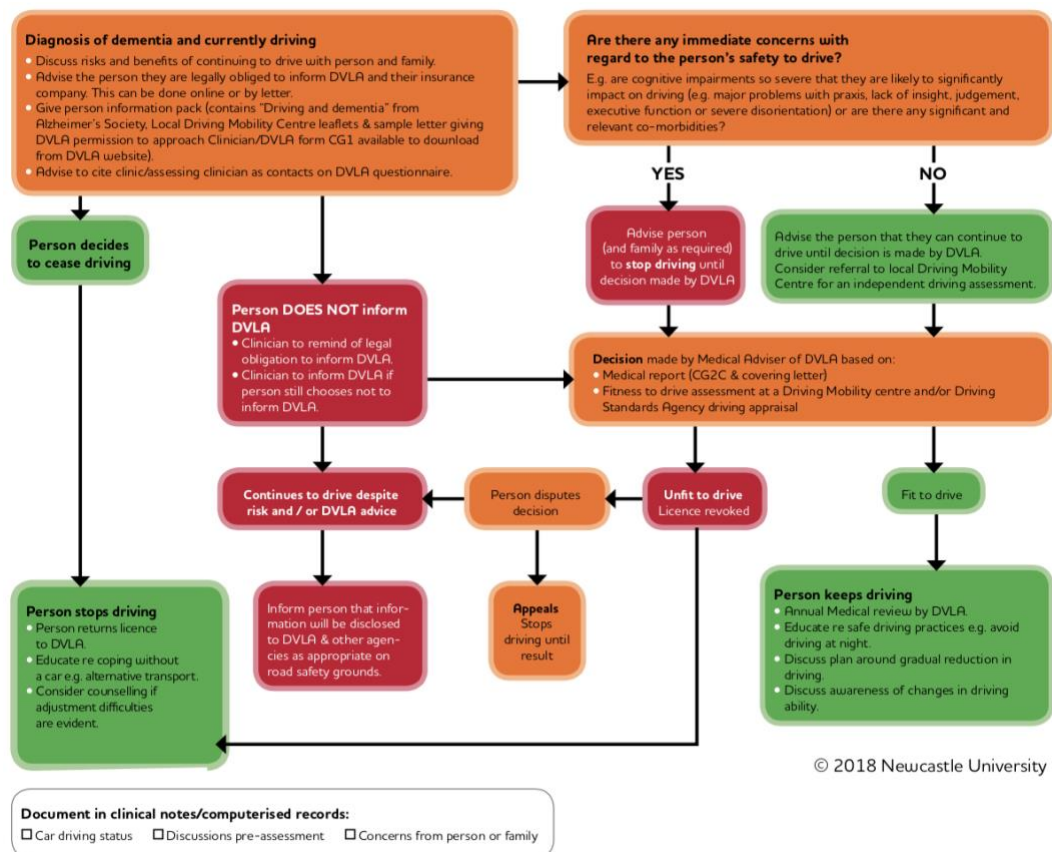


Figura 6. Diagramma di flusso rappresentativo del pathway clinico decisionale dell' idoneità di guida nei pazienti con diagnosi di demenza

D'altra parte, per coloro che hanno MCI²⁰, la guida della DVLA afferma che se questi non presentano "alcuna compromissione al volante" non devono notificare il DVLA, mentre le persone con MCI con "possibili problemi di guida" devono avvisare la DVLA ma potrebbero essere in grado di continuare a guidare²¹. Come per le demenze, l'MCI deve essere considerato nel contesto di altre comorbidità o altri problemi che possono influenzare cumulativamente la sicurezza di guida. Gli individui con MCI dovrebbero essere seguiti per monitorare la progressione verso la demenza e, come parte

²⁰ Non reversibile ma ritenuto a rischio di progressione verso la demenza

²¹ L'MCI è un predittore meno affidabile delle prestazioni di guida rispetto alle demenze (Frittelli et al., 2009).

di questo processo, dovrebbero avere una rivalutazione clinica della loro sicurezza alla guida (Driving & Dementia Working Group, 2018).

3. LA GUIDA NELLE DEMENZE PRIMARIE

Va considerato perciò che l'idoneità alla guida nella demenza va verificata il prima possibile nel processo patologico (MCI) o, al più tardi, subito dopo la diagnosi, in quanto dipende in primo luogo dalla gravità, indipendentemente dall'eziologia della rispettiva sindrome da demenza (Rapoport et al., 2018), e poi da quest'ultima. Nella demenza moderata e grave, la guida sembra non essere più possibile, indipendentemente dal tipo di demenza (figura 7). Negli stadi di malattia più lievi, le sindromi non-Alzheimer sembrano rappresentare un rischio più elevato rispetto all'AD, in particolare riflettendosi su tassi di errore su strada più elevati nella VaD, nella FTD e nella DLB.

Etiology	MCI	Mild Dementia	Moderate Dementia	Severe Dementia
ADD	Slightly Increased	Moderate	Very High	
VaD	Increased	High		
FTD				
DLB				
PDD				

Figura 7. Valutazione del rischio per la sicurezza di guida in funzione della gravità e del tipo di diverse sindromi da demenza.

Tutte le forme di demenza hanno pertanto in comune la compromissione della facoltà di guida ad un certo punto nel corso della malattia, in quanto una ridotta forma fisica al volante è particolarmente correlata con una ridotta attenzione e funzionamento esecutivo (cioè, ridotta velocità psicomotoria e flessibilità cognitiva), nonché con deficit visivi e spaziali (Anstey et al., 2005). Di conseguenza, sindromi da demenza con deficit pronunciati

all'interno questi domini (cioè le sindromi non-Alzheimer) possono compromettere l'idoneità alla guida in misura maggiore e precoce rispetto alle sindromi da demenza con principalmente disfunzioni della memoria (ossia l'AD). Queste presentano poi anche sintomi non cognitivi, come disturbi comportamentali o motori, ed entrambi possono ulteriormente ridurre la sicurezza di guida.

3.1 LA GUIDA NELLA DEMENZA DI ALZHEIMER

Nell'AD, le capacità di guida possono essere già compromesse nelle fasi iniziali della malattia, ma non, come si è già trattato, nello stadio prodromico della malattia, definito MCI amnestico, che è tipicamente caratterizzata da una disfunzione della memoria episodica isolata, la quale per l'appunto non appartiene ai requisiti fondamentali per l'idoneità alla guida (Karthaus & Falkenstein, 2016).

I pazienti con AD mostrano deficit nell'associazione delle funzionalità transcorticali²² distinti dalle modificazioni nell'attenzione selettiva legati all'età e da ciò conseguono alterazioni delle prestazioni di guida data l'integrazione multisensoriale richiesta da questa.

Come processo percettivo, l'associazione sensoriale può essere un fattore predittivo più forte della guida dei pazienti con AD in condizioni naturalistiche familiari quando le richieste di attenzione sono ridotte al minimo e può quindi essere sensibile a sottili disturbi nell'idoneità alla guida che non vengono rilevati dai test neuropsicologici tradizionali e che

²² L'associazione di funzionalità è un processo che crea una rappresentazione integrata di un oggetto a partire da diverse caratteristiche (orientamento, dimensione, forma, colore e posizione) (Bharti et al., 2020).

probabilmente si riscontrano in stadi molto precoci della malattia, quando non si manifesta ancora una marcata disfunzione cognitiva.

Diversi studi neuropatologici hanno dimostrato l'interruzione sistematica delle proiezioni corticocorticali che collegano regioni corticali distinte nell'AD (Braak & Braak, 1991; Delacourte et al., 1999; Hof & Morrison, 1999) che dovrebbe portare alla perdita di un'interazione efficace tra queste regioni, da cui ne deriverebbero deficit comportamentali nell'integrare caratteristiche distinte degli stimoli in rappresentazioni coerenti nonostante l'elaborazione intatta delle caratteristiche individuali. Pertanto, i pazienti con AD non riescono a correlare le caratteristiche in rappresentazioni coerenti quando l'integrazione richiede interazioni corticali incrociate (cioè, l'associazione tra le informazioni sul movimento e sul colore elaborate rispettivamente nei flussi visivi dorsali e ventrali), ma non quando questa necessita di minori interazioni (ovvero, l'associazione tra le informazioni sul movimento e sulla luminanza elaborate all'interno dello stesso flusso visivo dorsale) (Festa et al., 2005).

Dunque, dato che i deficit di associazione nell'AD non solo sono distinti da quelli attenzionali selettivi, ma danno anche un contributo unico alle prestazioni di guida, l'identificazione dell'integrazione sensoriale come predittore della capacità di guida nell'AD, la quale richiede che molti stimoli ambientali simultanei vengano rapidamente elaborati e integrati in una scena visiva coerente al fine di evitare situazioni pericolose, evidenzia l'importanza di esaminare l'idoneità alla guida nel contesto di specifici deficit cognitivi (Venkatesan et al., 2018).

3.2 LA GUIDA NELLE DEMENZE NON ALZHEIMER

Mentre nella demenza moderata e grave la guida sembra non essere più possibile, indipendentemente dal tipo di demenza, negli stadi di malattia più lievi, le sindromi non-Alzheimer sembrano rappresentare un rischio maggiore rispetto all'AD, in particolare riflettendosi su tassi di incidente su strada più elevati nella VaD e su un numero più elevato di incidenti colposi nella FTD sin dal suo esordio. Possibili ragioni potrebbero essere che le sindromi non-Alzheimer (in primis VaD, FTD e DLB), non sono, come si è già sottolineato, associate tanto a deficit della memoria quanto piuttosto al coinvolgimento di domini cognitivi non amnestici rilevanti per la guida (quali il linguaggio, l'attenzione, il funzionamento esecutivo o le abilità visuospatiali), oltre che di domini non cognitivi, come disturbi comportamentali o motori: tutti questi sono strettamente correlati a diversi esiti sulle capacità del conducente (Toepper & Falkenstein, 2019).

Nelle fasi iniziali, possono infatti essere presenti diversi modelli di disfunzioni cognitive nei pazienti con diversi tipi di demenza che possono avere effetti diversi sulle attività della vita quotidiana come la guida: mentre la VaD spesso inizia con un rallentamento cognitivo, la FTD esordisce con alterazioni comportamentali o del linguaggio e la DLB prende avvio dalla compromissione delle facoltà visuospatiali. Pertanto, i conducenti con MCI non amnestico possono già mostrare maggiori difficoltà di guida che superano le difficoltà dei conducenti con MCI amnestico e che farebbero della VaD, della FTD e della DLB dei fattori di rischio per una guida non sicura (Piersma et al., 2018).

3.2.1 LA GUIDA NELLA DEMENZA VASCOLARE

I pochi studi sull'idoneità alla guida nella VaD suggeriscono pronunciate disabilità alla guida in questi conducenti (Fitten et al., 1995). Tuttavia, la residua facoltà di guida dei pazienti con VaD sembra dipendere dal tipo di VaD e dal profilo del danno vascolare.

La demenza multi-infartuale precoce, ad esempio, può essere caratterizzata da plateau con sintomi cognitivi piuttosto lievi. Durante questo periodo, la guida potrebbe essere ancora possibile fino ad un eventuale successivo ictus. La VaD sottocorticale, al contrario, è associata a un declino progressivo più costante dovuto all'aumento dell'atrofia della sostanza grigia e alla diminuzione dell'integrità della sostanza bianca.

Al momento della diagnosi, molti di questi pazienti mostrano già un distinto rallentamento cognitivo e disfunzioni esecutive che molto probabilmente compromettono l'idoneità alla guida. Complessivamente, le prestazioni su strada sono risultate significativamente ridotte nei pazienti con VaD: circa il 70% non supera un test su strada nelle fasi iniziali della malattia, rispetto all'11% dei conducenti sani (Piersma et al., 2018; Fuermaier et al., 2019). Gravi difficoltà di guida sono riportate anche per i pazienti che hanno subito un singolo ictus (Devos et al., 2014).

3.2.2 LA GUIDA NELLA DEMENZA FRONTOTEMPORALE

I pazienti con FTD mostrano evidenti difficoltà di guida dovute a disfunzioni esecutive e sintomi comportamentali legati alla guida. Perciò, l'ignoranza e la tolleranza al rischio sembrano essere i fattori di rischio più pericolosi per la sicurezza di guida in questo gruppo di pazienti, poiché esse conducono ad

uno stile di guida aggressivo e rischioso che comporta frequenti violazioni del codice della strada.

Tra il 50% e il 60% dei conducenti con FTD molto lieve e lieve non supera un test su strada, rispetto all'11% nei conducenti sani (Piersma et al., 2018; Fuermaier et al., 2019).

È stato suggerito che i pazienti con FTD dovrebbero smettere di guidare il prima possibile (Fujito et al., 2015), anche se è importante sottolineare che ciò potrebbe non applicarsi necessariamente a tutti i sottotipi FTD. Le varianti semantiche e PPA non fluenti di FTD mostrano sintomi comportamentali meno pronunciati ma coinvolgono principalmente la memoria semantica e disfunzioni verbali. Dal momento che queste funzioni sono meno rilevanti per le prestazioni di guida, la guida può rimanere sicura e scorrevole per un tempo più lungo rispetto ai pazienti FTD con la variante comportamentale. D'altra parte, i conducenti con il sottotipo PPA semantico possono avere maggiori difficoltà nella comprensione dei segnali stradali.

Sulla base delle interviste relative alla guida effettuate con i caregiver e i familiari è stato segnalato un cambiamento complessivo nei comportamenti di guida ad alta frequenza sia nel gruppo FTD che in quello AD. La difficoltà nel valutare le distanze tra i veicoli, la noncuranza dei segnali stradali e la deviazione dello sguardo dalla strada sono risultati significativamente più frequenti nel gruppo FTD rispetto al gruppo AD, mentre non è stata osservata alcuna differenza significativa per quanto riguarda l'ingresso/uscita dell'auto dal garage. La frequenza degli incidenti stradali è stata significativamente più alta nel gruppo FTD rispetto al gruppo AD (Fujito et al., 2015).

3.2.3 LA GUIDA NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY

La DLB sembra anche essere associata a capacità di guida ridotte (Yamin et al., 2015). I conducenti con DLB mostrano tipicamente deficit cognitivi nell'attenzione, nel funzionamento esecutivo e nella percezione visiva che sono anche più gravi rispetto all'AD, già negli stadi lievi della malattia, caratterizzati dal mantenimento di un'autonomia funzionale (Yamin et al., 2016). Inoltre, la DLB è associata a un'fluttuazione dell'attenzione, allucinazioni e sintomi extrapiramidali (Walker et al., 2015). Sia i fattori di rischio cognitivi che quelli non cognitivi possono compromettere gravemente le capacità di guida nella DLB; tra il 35% e il 40% di questi pazienti non supera una valutazione della guida su strada nelle fasi iniziali della malattia, rispetto all'11% dei controlli sani (Piersma et al., 2018; Fuermaier et al., 2019).

3.3 PROFILO DIFFERENZIALE DI GUIDA TRA DEMENZE PRIMARIE

Se è dunque vero che sintomi di esordio e prognosi differiscono tra demenze di diversa eziologia, tale differenza può determinare probabilità diverse per quanto riguarda l'idoneità alla guida e potrebbe, inoltre, indicare il tipo di problemi di guida che possono verificarsi (Piersma et al., 2015).

Difatti, il riscontro di notevoli diseguaglianze tra i profili cognitivo-comportamentali delle demenze rende il pattern di disabilità alla guida rilevabile nell'AD, che è divenuta il gold standard di confronto per le altre demenze, non applicabile ad altre forme di demenza (Martin et al., 2013).

Come già è stato trattato precedentemente²³, la VaD è caratterizzata rispetto all'AD da una migliore performance della memoria verbale, da un funzionamento esecutivo quantitativamente peggiore, da un pronunciato rallentamento psicomotorio (che ne costituisce una caratteristica unica) e da un umore prominentemente depresso. La DLB diverge, invece, dall'AD per un'elaborazione difettosa delle informazioni visive e spaziali, una migliore prestazione nei compiti di apprendimento verbale supportati dall'esecutivo, una maggiore variabilità dell'attenzione, un funzionamento esecutivo qualitativamente ridotto e la presenza di allucinazioni visive congruenti con l'umore. La variante frontale della degenerazione lobare frontotemporale (demenza frontotemporale) si scosta dall'AD per una migliore ritenzione multimodale sui compiti di apprendimento, diversi modelli di fluidità generativa delle parole, funzionamento esecutivo qualitativo difettoso e una marcata compromissione del comportamento (con disinibizione mista ad apatia, euforia e a un comportamento motorio aberrante/stereotipato), mentre le varianti temporali delle degenerazioni lobari frontotemporali (afasia progressiva e demenza semantica), sembrano presentare tipicamente una peggiore performance linguistica rispetto all'AD con più anomalie e deficit afasici generalizzati (espressivi e ricettivi). La SD risulta poi maggiormente associata ad un disturbo del comportamento rispetto all'APP (Levy & Chelune, 2007).

Considerando, come è stato già illustrato²⁴, che la capacità di guida sarebbe determinata da molteplici funzioni cerebrali (cognitiva, sensoriale e fisica) e contribuirebbe con le convinzioni sull'automonitoraggio della condotta al volante a determinare il comportamento di guida, ad es. evitando di condurre un veicolo di notte a causa di problemi di vista, (figura 8) (Anstey et al.,

²³ Si veda paragrafo 1.7.3

²⁴ Si veda paragrafo 2.4

2005), appare chiaro come le varie forme di demenza possano alterare l'abilità di guida in modo eterogeneo.

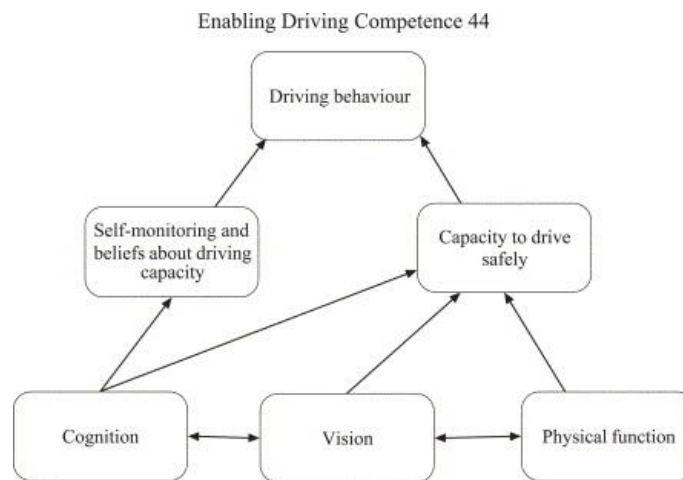


Figura 8. Modello schematico dei fattori che consentono un comportamento di guida sicuro. La capacità di guida è determinata esclusivamente dalla funzione cognitiva, sensoriale e fisica, ma le convinzioni personali del soggetto sulla capacità di guida, oltre alla capacità di guida stessa, contribuiscono al comportamento di guida,

3.4 CORRELATI NEURONALI DELLE DEMENZE NELLA GUIDA

Il coordinamento di molteplici funzioni cognitive durante la guida richiede il reclutamento di più regioni cerebrali associate con l'attivazione di una rete cerebrale diffusa comprese le regioni occipitale e parietale, con il loro ruolo cruciale nella percezione visuospatiale e nell'attenzione al movimento visivo, frontale, importante per la funzione esecutiva, la memoria di lavoro, l'elaborazione dei pensieri e il processo decisionale, motorie e cerebellare, implicate nel controllo fine e nella pianificazione dell'azione durante l'esecuzione del movimento, e altre per mantenere una guida sicura, come già discusso²⁵. Inoltre, si ricorda che tale reclutamento è mutevole ma non uniforme. Poiché le reti cerebrali legate alla guida sono ampiamente

²⁵ Si veda paragrafo 2.4

distribuite, possono essere suscettibili a disturbi cerebrali come l'AD che mostra un danno cerebrale neocorticale esteso.

I conducenti più anziani sono di per sé più a rischio di incidenti stradali come pure di feriti e decessi rispetto ad altri gruppi di età e gli individui con demenza AD, anche allo stadio preclinico (individuato tramite la combinazione di positività tau-PET e amiloide-PET) hanno a loro volta un rischio maggiore di incidenti stradali rispetto ai conducenti anziani sani (Roe et al., 2018). La gravità del declino delle prestazioni di guida sarebbe correlata con un grado di deterioramento cognitivo nella demenza AD (Ott et al., 2008) e la PET ha rivelato che il rischio di guida è fortemente correlato all'accumulo di amiloide anche nella fase preclinica dell'AD (Ott et al., 2017). Alla SPECT è stato dimostrato che la gravità della compromissione di guida alla performance è significativamente correlata con i cambiamenti del flusso sanguigno cerebrale nelle regioni temporo-parietali nella fase iniziale dell'AD e che, con l'aumento della gravità della disabilità alla guida, anche la perfusione della regione frontale è stata ridotta, con conseguente compromissione della funzione esecutiva correlata a quest'ultima (Ott et al., 2000).

Nell'AD, il graduale decadimento delle prestazioni di guida sembra essere indotto dalla progressione della patologia AD. In particolare, il cambiamento patologico precoce nelle regioni temporo-parietali posteriori associate alla funzione visuospatiale (percezione del flusso ottico) può essere responsabile dell'alterazione della guida nella fase iniziale dell'AD (Yamasaki & Tobimatsu, 2018).

Difatti, gli stadi più avanzati dell'AD preclinico sono già di per sé associati a un maggiore declino cognitivo e mortalità (Vos et al., 2013) e l'aumento del rischio di incidenti riportato negli anziani può essere in parte spiegato dall'accumulo di amiloide cerebrale (riscontrato tramite PET), tendenza che è riscontrabile proprio nella fase preclinica dell'AD. Inoltre, la guida potrebbe

essere utilizzata come nuovo marker neurocomportamentale per identificare la presenza di AD allo stadio preclinico (Babulal et al., 2021). Tra coloro che si trovano in questa fase della malattia, in cui i deficit cognitivi sono minimi o non riconosciuti come un problema, è probabile poi che non si verifichi neanche l'attenuazione dei comportamenti alla guida, che sembra dipendere dalla presenza di sintomi clinicamente manifesti di MCI e demenza, piuttosto che esclusivamente dalla presenza di livelli aumentati di amiloide nel cervello (Ott et al., 2017). Gli individui con MCI commetterebbero, d'altra parte, un numero significativamente maggiore di errori (collisioni, attraversamenti della linea centrale, escursioni ai bordi della strada, segnale di stop mancato, superamento del limite di velocità) rispetto ai conducenti sani di controllo (Hird et al., 2017). Per di più, dal confronto tra aMCI a dominio multiplo ed aMCI a dominio singolo²⁶, si è visto che il primo dimostra una maggiore difficoltà di guida rispetto al secondo e ai controlli sani. Poiché tutte le varie funzioni cognitive intaccate nell'MD-aMCI (memoria, attenzione, funzione visuospatiale e funzione esecutiva) sono importanti per le prestazioni di guida, quest'ultimo può presentare una difficoltà di guida maggiore rispetto all'SD-aMCI (Hird et al., 2017).

Dal momento che, poi, è stata riscontrata alla ¹⁸F PET-FDG una compromissione della comunicazione interemisferica più grave nell'MD-aMCI che nell'SD-aMCI (dove è relativamente preservata) e che questo diverso pattern di danno alla connettività interemisferica contribuisce a sintomi clinici distinti in questi due sottotipi di aMCI (Luo et al., 2018), va sottolineata anche nel decadimento cognitivo lieve l'importanza di correlare le alterazioni evidenziabili all'imaging con diversi quadri di compromissione

²⁶ L'MCI è classificato in due tipi: MCI amnestico (aMCI) (con compromissione della memoria) e non-aMCI (senza compromissione della memoria). L'MCI è ulteriormente classificato in MCI a dominio singolo (SD-aMCI, con compromissione in dominio cognitivo singolo) e MCI a dominio multiplo (MD-aMCI, con compromissione in domini cognitivi multipli) (Petersen, 2004)

clinica, che possono avere un differente impatto su un'attività quotidiana tanto complessa quanto la guida.

4. LO STUDIO

4.1 SCOPO DELLO STUDIO

Se è dunque vero che l'influenza dell'AD sulle facoltà di guida è stata ampiamente analizzata nella letteratura scientifica, non si può asserire lo stesso per le altre forme di demenza primaria, per cui esistono evidenze limitate (FTD e DLB/LBD) o addirittura nulle (SD e Atrofia Corticale Posteriore (PCA²⁷)).

Pertanto, il presente lavoro indaga le possibili alterazioni quantitative e qualitative dell'idoneità di guida nei pazienti affetti da diversi disturbi neurodegenerativi, quali soprattutto:

- Malattia di Alzheimer (AD)
- Atrofia corticale posteriore (PCA)
- Demenza fronto-temporale (FTD)
- Demenza semantica (SD)
- Demenza a corpi di Lewy (DLB/LBD).

Inoltre, come già discusso nel capitolo 3, il pattern di compromissione della guida tipico dell'AD non risulta applicabile ad altre forme di demenza, dal momento che le basi neuropatologiche di ciascun disturbo possono determinare peculiari presentazioni cliniche e modificazioni della capacità e

²⁷ Forma di presentazione non amnestica (o atipica) di demenza neurodegenerativa, caratterizzata da prominente disfunzione visuospatiale e visuo-percettiva all'esordio. È più comunemente dovuta alla AD, mentre la DLB, la degenerazione corticobasale e la malattia da prioni vi sono meno frequentemente associate (Holden et al., 2020)

del comportamento di guida. A tal proposito in questa trattazione ogni disturbo è stato considerato in modo distinto, adoperando una batteria sperimentale che consentisse di esaminare questo differente coinvolgimento delle prestazioni degli individui al volante.

L'importanza di questo lavoro risiede quindi:

- nell'analisi di disturbi neurodegenerativi mai valutati, ovvero PCA e SD, o studiati solo in minima parte, quali FTD e DLB;
- nell'elaborazione di una batteria sperimentale, potenzialmente applicabile nella pratica clinica quotidiana;
- nella realizzazione di uno studio multivariato, in cui si sono state comparate le varie condizioni patologiche tra loro rispetto alla facoltà di guida.

4.2 MATERIALI E METODI

4.2.1 POPOLAZIONE ARRUOLATA

Nel presente studio sono stati raccolti i dati relativi a 170 pazienti giunti presso la Clinica Neurologica degli Ospedali Riuniti delle Marche di Ancona Torrette dal 2011 al 2020 ed affetti da diverse forme di deterioramento cognitivo di natura degenerativa. Sono stati poi scelti 54 controlli sani (HC) tra soggetti esenti da malattie neurologiche con età e scolarità sovrapponibili al gruppo affetto.

Tutti i pazienti sono stati studiati in modo dettagliato tramite anamnesi approfondita, esame obiettivo neurologico, valutazione neuropsicologica ed esami ematochimici per escludere cause secondarie di declino cognitivo (emocromo completo, glicemia, funzionalità tiroidea, epatica e renale,

vitamina B12, acido folico, indici di proliferazione cellulare, screening lue) e sono stati sottoposti ad indagini di neuroimaging strutturale (TC e RM encefalo) e/o neuroimmagine funzionale (PET cerebrale FDG). La diagnosi di deterioramento cognitivo in atto è stata fatta in accordo agli attuali criteri diagnostici (i dati ottenuti sono riportati in dettaglio nella tabella 2):

- AD: criteri McKhann 2011 (McKhann, 2012): 82 pazienti, di cui 25 femmine e 57 maschi, di età media pari a 72,37 anni (deviazione standard 7,72 anni) e scolarità media pari a 8,42 anni (deviazione standard 4,76 anni);
- FTD: Rascovsky K et al, 2011: 39 pazienti, di cui 12 femmine e 27 maschi, di età media pari a 64,56 anni (deviazione standard 8,58 anni) e scolarità media pari a 9,77 anni (deviazione standard 3,64 anni);
- PCA: criteri di Sebastian Crutch 2018: 8 pazienti, di cui 3 femmine e 5 maschi, di età media pari a 67,13 anni (deviazione standard 3,18 anni) e scolarità media pari a 9,13 anni (deviazione standard 4,22 anni);
- LBD: criteri di Litvan (Litvan et al., 2012): 17 pazienti, di cui 6 femmine e 11 maschi, di età media pari a 68,08 anni (deviazione standard 7,10 anni) e scolarità media pari a 9,79 anni (deviazione standard 4,31 anni);
- SD: Gorno-Tempini et al, 2011: 24 pazienti, di cui 6 femmine e 18 maschi, di età media pari a 68,08 anni (deviazione standard 7,10 anni) e scolarità media pari a 9,79 anni (deviazione standard 4,31 anni)

I 54 pazienti del gruppo di controlli sani (HC) sono, invece, 24 femmine e 30 maschi, di età media pari a 65,02 anni (deviazione standard 9,02 anni) e scolarità media pari a 10,09 anni (deviazione standard 3,24 anni).

		<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>Std. Deviation</i>	<i>Std. Error</i>	<i>95% Confidence Interval for Mean</i>		<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>Scolarità</i>	N	54	10,0926	3,23465	0,44018	11,2097	12,9755	4	18
	AD	82	8,4146	4,75823	0,52546	7,3691	9,4601	3	22
	ACP	8	9,125	4,22366	1,49329	5,5939	12,6561	5	17
	FTD	39	9,7692	3,63797	0,58254	8,5899	10,9485	5	20
	SD	24	9,7917	4,31357	0,8805	7,9702	11,6131	3	17
	LBD	17	7	3,88909	0,94324	5,0004	8,9996	2	17
	Total	224	9,6027	4,36848	0,29188	9,0275	10,1779	2	22
<i>Età</i>	N	54	65,0185	9,02301	1,22788	58,5557	63,4813	50	87
	AD	82	72,3659	7,72124	0,85267	70,6693	74,0624	53	85
	ACP	8	67,125	3,18198	1,125	64,4648	69,7852	61	71
	FTD	39	64,5641	8,58332	1,37443	61,7817	67,3465	48	76
	SD	24	68,0833	7,10123	1,44953	65,0847	71,0819	56	79
	LBD	17	77,2353	5,8793	1,42594	74,2124	80,2582	60	85
	Total	224	67,9955	9,43208	0,63021	66,7536	69,2375	48	87

Tabella 2. Caratteristiche del campione in esame

4.2.2 BATTERIA SPERIMENTALE

4.2.2.1 BATTERIA SOMMINISTRATA AL SOGGETTO IN ESAME

Questa è costituita di quattro sezioni:

- denominazione dei segnali stradali su stimolo visivo, in cui il medico esibiva ad ogni soggetto 28 diversi segnali stradali (vedi tabella 3) su sfondo bianco²⁸ ed il paziente era tenuto a indicarne il nome o,

²⁸ nell'ordine: dosso (1), curva pericolosa(2), passaggio a livello (con barriere) (3), attraversamento pedonale (4), strettoia (simmetrica) (5), strada sdruciolevole (6), bambini (7), animali selvatici vaganti (8), caduta massi (9), semaforo (10), dare precedenza (11), stop (12), dare precedenza nei sensi unici alternati (13), divieto di transito (14), divieto di accesso (15) divieto di sorpasso (16), limite massimo di velocità (17), divieto di sosta (18), fine limite di velocità (19), fine divieto di sorpasso (20), parcheggio (21), direzione obbligatoria (22), rotatoria (23), strada senza uscita (24), galleria (25), ospedale (26), piazzola di sosta (27), rifornimento carburante (28)

quantomeno, a riconoscerlo, dopo di ch  il medico doveva trascrivere quanto riferito dal paziente;

- denominazione dei segnali stradali su base ecologica, dove il medico presentava, come nella prima parte, i 28 segnali²⁹ a ciascun individuo, ma questa volta non su sfondo bianco, bensì nel contesto stradale;
- riconoscimento segnali stradali, dove il medico sottoponeva al paziente il segnale da riconoscere (segnale corretto, "T") a fianco di altri 3 segnali (segnale fantasy "F", segnale non related "N", segnale semantic "S"), su sfondo bianco, chiedendogli di riconoscerne uno tra questi e trascrivendone di conseguenza la risposta;
- apprendimento percorso stradale, in cui il medico mostrava al soggetto esaminato un percorso stradale della durata di circa 10 minuti, in cui il conducente effettuava 10 svolte totali. Prima di ognuna di queste venivano esibite al soggetto le due possibilit  (destra e sinistra) e gli veniva chiesto dove il conducente avrebbe svoltato, al fine di far poi visionare una seconda volta il video al paziente per valutare la facolt  di questi di predire quale sarebbe stata la svolta eseguita dal conducente. Il medico ne segnava infine la scelta.

²⁹ Gli stessi usati nella prima parte e nello stesso ordine



Tabella 3. Rappresentazione dei segnali stradali utilizzati nella batteria somministrata al soggetto in esame.

4.2.2.2 CALCOLO DEI PUNTEGGI REGISTRATI NEI SOGGETTI

4.2.2.2.1 Denominazione dei segnali stradali su stimolo visivo

Si è in primis valutata e stabilita l'eventuale risposta di denominazione o riconoscimento del segnale esibito.

Poi i dati sono stati convertiti in punteggi con l'utilizzo di tabelle Excel che contemplavano la distinzione in "R" – riconosciuto- e "D" – denominato-: per ogni segnale stradale è stato, pertanto, assegnato un punteggio di 0 o di 1 in caso di risposta rispettivamente negativa o positiva per ciascuno dei due

parametri, per ottenere due valori da 0 a 28, uno indicante i segnali riconosciuti totali e uno i segnali denominati totali.

Oltre a ciò, si sono classificati tutti i segnali (tranne quello di stop) in 3 categorie per permettere un'analisi non solo quantitativa ma anche qualitativa:

- S, il quale comprende: dare precedenza, precedenza a sensi unici alternati, divieto di transito, divieto di accesso, limite massimo di velocità, divieto di sosta, fine limite di velocità, direzione obbligatoria, strada senza uscita;
- M, in cui rientrano: dosso, curva pericolosa, passaggio a livello, strettoia, divieto di sorpasso, fine divieto di sorpasso, parcheggio, rotatoria, piazzola di sosta;
- R, che include: attraversamento pedonale, strada sdruciolevole, bambini, animali selvatici vaganti, caduta massi, semaforo, galleria, ospedale, rifornimento carburante.

Da questa suddivisione si sono quindi tre punteggi da 0 a 9 per il totale dei segnali riconosciuti e tre (sempre da 0 a 9) per il totale dei segnali denominati all'interno di ogni classe.

4.2.2.2.2 Denominazione dei segnali stradali su base ecologica

Il punteggio è stato calcolato nelle stesse modalità utilizzate per la precedente sezione (paragrafo 5.2.1.1.1.).

4.2.2.2.3 Riconoscimento segnali stradali

Il calcolo viene ripartito in questo caso in quattro parti: matching (n° totale "T"), semantic (n° totale di risposte "S"), fantasy (n° totale di risposte "F"), non-related (n° totale di risposte "N").

4.2.2.2.4 Apprendimento percorso stradale

Il punteggio calcolato va da 0 a 10, in quanto è stato assegnato 1 punto ad ogni risposta corretta e 0 punti ad ogni risposta sbagliata.

4.2.2.3 BATTERIA SOMMINISTRATA AL CAREGIVER DEL SOGGETTO

Innanzitutto, il caregiver, prima di essere sottoposto a qualsiasi domanda, è stato informato di dover fornire risposte solo in riferimento a modificazioni nel comportamento del paziente avvenute negli ultimi mesi, non considerando atteggiamenti particolari presenti da molto tempo. In seguito, questi è stato esaminato tramite una batteria ripartita in 7 parti, esposte nei paragrafi successivi.

4.2.2.3.1 Parte iniziale

1. Quante volte il paziente è stato fermato o multato per una violazione delle norme della strada negli ultimi tre anni? (0, 1, 2, 3, 4 o più)

.....
.....

In caso di violazioni, specificare il tipo di trasgressione

.....
.....
.....
.....
.....

2. Quanti incidenti ha avuto il paziente negli ultimi tre anni (0, 1, 2, 3, 4 o più)?

.....
.....

In caso di incidenti, specificare di che tipo

.....
.....
.....

.....
.....
3. Quanti incidenti negli ultimi tre anni sono stati causati da un errore/colpa del paziente (0,1, 2, 3, 4 o più)?

.....
.....
Specificare il tipo di errore/colpa
.....
.....
.....
.....
.....

Al caregiver sono state poste queste tre domande e i tre valori risultanti sono stati riportati all'interno del database singolarmente.

4.2.2.3.2 Seconda parte

È stato richiesto al caregiver di attribuire un punteggio alle seguenti affermazioni:

1. Sono preoccupato della capacità del paziente di guidare in modo sicuro;
2. Altre persone sono preoccupate delle sue capacità di guidare in modo sicuro;
3. Il paziente ha limitato la sua attività di guida;
4. Il paziente evita di guidare di notte;
5. Il paziente evita di guidare in caso di pioggia;
6. Il paziente evita di guidare nelle ore di traffico intenso;
7. Il paziente supererebbe i limiti di velocità, se fosse sicuro di non essere scoperto;
8. Il paziente passerebbe con il rosso, se fosse sicuro di non essere scoperto;
9. Il paziente potrebbe guidare dopo aver assunto bevande alcoliche oltre il limite consentito;
10. Se si arrabbiasse con altri guidatori, il paziente potrebbe fare le corna o latri gesti o avvicinarsi troppo alle loro vetture;
11. Quanti km guida in media il paziente nell'arco di una settimana?

Il punteggio è stato attribuito secondo una scala da 1 a 5, dove l'1 corrisponde ad un forte accordo e il 5 ad un forte disaccordo da parte del caregiver con quanto affermato. Il totale è stato ottenuto sommando i risultati delle prime 10 domande, per un massimo di 50 ed un minimo di 10. Il kilometraggio medio settimanale è stato invece registrato nel database come parametro singolo.

4.2.2.3.3 Terza parte: errori di tipo semantico

Sono stati poi indagati gli errori di tipo semantico commessi dal soggetto esaminato tramite tre domande poste al caregiver, la cui risposta poteva essere mai, 1 volta, 2 o più volte e frequentemente:

1. Errori nel riconoscimento della segnaletica stradale verticale (segnali stradali) (es. ignoranza delle indicazioni del semaforo);
2. Errori nel riconoscimento della segnaletica stradale orizzontale (es. mancato STOP o dare precedenza);
3. Errori nel riconoscere ed applicare le “regole implicite del comportamento stradale” (es. mettere le 4 frecce in caso di rallentamenti).

Si è quindi attribuito un punteggio di 0 alla risposta “mai”, di 1 alla risposta “1 volta”, di 2 alla risposta “2 o più volte” e di 3 alla risposta “frequentemente”, per un massimo di 9 e minimo di 0 punti.

4.2.2.3.4 Quarta parte: errori associati a disorientamento topografico

In seguito, è stato analizzato il disorientamento topografico, per mezzo di tre domande:

1. Episodi di disorientamento o smarrimento in percorsi abituali;

2. Episodi di disorientamento o smarrimento in percorsi non abituali (es. extracittadini) o nuovi;
3. Episodi di mancato riconoscimento di luoghi e punti di riferimento noti (es. monumento, ospedale, tribunale).

Il punteggio è stato dunque calcolato come nella sezione precedente.

4.2.2.3.5 Quinta parte: errori comportamentali

È articolata in due sottoparti.

C-1: sottotipo disinibito

Questa sezione è finalizzata all'identificazione di modificazioni comportamentali di tipo disinibito e consiste nella presentazione di questi tre quesiti al caregiver:

1. Il paziente, pur redarguito circa le norme della strada, tende ad ignorarle (es. non dare precedenza, passare con il rosso);
2. Il paziente tende ad avere una guida impulsiva, con sorpassi azzardati, frenate brusche o comunque uno stile di guida che denota mancata attenzione all'ambiente circostante;
3. Il paziente manifesta atteggiamenti di aperta litigiosità con altri automobilisti.

Il calcolo del punteggio avviene proprio come le sezioni precedenti, con un massimo di 9 e minimo di 0 punti.

C-2: sottotipo cautelativo

Questa sezione è orientata all'individuazione di turbe comportamentali di tipo cautelativo ed è caratterizzata dalla somministrazione al caregiver di questi altri tre interrogativi:

1. Il paziente manifesta un cambiamento nello stile di guida caratterizzato da iper-aderenza alle norme stradali (es. rispetta scrupolosamente i limiti di velocità);
2. Stato di iper-allerta rispetto al contesto stradale con eccessiva prudenza (es. dare la precedenza a tutti i veicoli in circolazione);
3. Guida estremamente rallentata ed incerta

Il calcolo del punteggio avviene proprio come le sezioni precedenti, con un massimo di 9 e minimo di 0 punti.

4.2.2.3.6 Sesta parte: errori visuo-spaziali

Nella penultima sezione vengono esaminati gli errori visuo-spaziali, ponendo al caregiver sempre 3 domande:

1. Difficoltà a tenere la macchina nella corsia del senso di marcia, con tendenza ad oltrepassare la riga di centro carreggiata o la riga laterale;
2. Difficoltà nel “prendere le misure” durante i parcheggi;
3. Difficoltà nel calcolo delle distanze durante i sorpassi

Il calcolo del punteggio avviene proprio come le sezioni precedenti, con un massimo di 9 e minimo di 0 punti.

4.2.2.3.7 Settima parte: errori procedurali

Questa ultima parte studia infine gli errori di tipo procedurale, attraverso 3 quesiti:

1. Errori nella procedura di accensione dell'automobile;
2. Errori nella coordinazione piede-mano durante il cambio della marcia (“marcia a scatti” o auto che si spegne) o comunque errori nella progressione delle marce (motore sopra o sotto giri);
3. Errori nell'uso di comandi manuali dell'automobile (es. azionare i tergicristalli, mettere le 4 frecce)

Il calcolo del punteggio avviene proprio come le sezioni precedenti, con un massimo di 9 e minimo di 0 punti.

4.3 RISULTATI

4.3.1 RISULTATI DEI COMPORAMENTI

4.3.1.1 ANALISI DELLE RISPOSTE DEI GRUPPI

Si sono adoperati test non parametrici come il Kruskal-Wallis (per indagare le differenze tra gruppi) e il Mann-Whitney (per studiare le differenze tra gruppi di due) data la distribuzione di tipo non normale. I risultati sono riportati nella figura 9.

Riconoscimento di segnali stradali: I soggetti affetti da SD hanno ottenuto punteggi inferiori rispetto ai soggetti affetti da AD (U=217; $p < 0,001$), da PCA (U=37,5; $p=0,043$), da LBD (U=39,5; $p < 0,001$), che hanno mostrato anche punteggi migliori del gruppo FTD (U=118; $p=0,041$), e dai controlli (U=5; $p < 0,001$), che hanno le prestazioni migliori su tutti (AD: U=94,5; $p < 0,001$; PCA: U=52; $p=0,002$; FTD: U=37,5; $p < 0,001$; LBD: U=50; $p < 0,001$).

Denominazione di segnali stradali: I soggetti con SD hanno mostrato punteggi minori rispetto ai soggetti con AD (U=173,5; $p < 0,001$), PCA (U=25; $p=0,008$), LBD (U=27; $p < 0,001$) e ai controlli (U=2; $p < 0,001$) che presentano punteggi maggiori di tutti gli altri gruppi (AD: U=32,5; $p < 0,001$; PCA: U=16; $p < 0,001$; FTD: U=50,5; $p < 0,001$; LBD: U=50,5; $p < 0,001$).

Riconoscimento ecologico di segnali stradali: Il gruppo degli SD ha ottenuto punteggi peggiori rispetto a quello degli AD (U=314,5; p=0,005) e dei controlli (U=17; p < 0,001). Quest'ultimo ha comunque ricevuto risultati superiori a tutti gli altri (AD: U=123,5; p < 0,001; PCA: U=34,5; p < 0,001; FTD: U=129; p < 0,001; LBD: U=26; p < 0,001).

Denominazione ecologica di segnali stradali: I soggetti con SD hanno mostrato prestazioni peggiori rispetto a quelli con AD (U=215; p < 0,001), PCA (U=37; p=0,052), DLB (U=64,5; p < 0,011) e ai controlli (U=64,5; p < 0,011), le cui prove sono migliori rispetto a quelle di tutti i soggetti affetti da demenza degenerativa (AD: U=92,5; p < 0,001; PCA: U=32; p < 0,001; FTD: U=127,5; p < 0,001); DLB: U=15; p < 0,001).

Matching: Tutti i pazienti colpiti da demenza neurodegenerativa hanno ottenuto punteggi inferiori ai controlli (AD: U=315,5; p < 0,001; PCA: U=7,5; p < 0,001; FTD: U=212; p < 0,001; LBD: U=28,5; p < 0,001) e, in particolare, quelli colpiti da SD hanno esibito performance inferiori sia ai controlli (U=26; p < 0,001) che agli individui con AD (U=203; p < 0,001), PCA (U=28; p=0,012) e LBD (U=49,5; p=0,001).

Semantic: Il gruppo di controllo presenta prestazioni migliori rispetto a tutti i soggetti colpiti da demenza neurodegenerativa (AD: U=429; p < 0,001; PCA: U=12; p < 0,001; FTD: U=223; p < 0,001; LBD: U=45; p < 0,001; SD: U=76,5; p < 0,001), dove i pazienti con SD hanno punteggi peggiori anche rispetto a quelli con AD (U=333; p=0,004).

Fantasy: Tutti i soggetti di controllo mostrano punteggi inferiori a tutti i pazienti con demenza neurodegenerativa, tranne che quelli con FTD (U=667; p=n.s.), (AD: U=963; p < 0,001; PCA: U=82; p=0,001; LBD: U=152; p <

0,001), mentre quelli con SD hanno raggiunto punteggi maggiori ai controlli (U=148; $p < 0,001$) e ai pazienti con AD (U=275,5; $p < 0,001$), PCA (U=39; $p=0,045$) e LBD (U=82; $p = 0,031$).

Non-related: Gli individui colpiti da SD hanno punteggi superiori a quelli affetti da AD (U=260,5; $p < 0,001$), PCA (U=27,5; $p=0,009$), LBD (U=46; $p=0,001$) e ai controlli (U=113; $p < 0,001$), i quali mostrano prestazioni migliori pure ai pazienti con AD (U=913; $p < 0,001$), FTD (U=662; $p=0,004$), LBD (U=249,5; $p < 0,001$), ma non a quelli con PCA (U=165; $p=n.s.$).

Percorso: I soggetti di controllo mostrano performance superiori ai soggetti con AD (U=473,5; $p < 0,001$), PCA (U=37,5; $p=0,001$), FTD (U=580; $p=0,049$), SD (U=364,5; $p=0,03$) e LBD (U=77,5; $p < 0,001$). I pazienti con FTD, inoltre, hanno punteggi inferiori anche ai pazienti con AD (U=373; $p < 0,001$), ma migliori di quelli con PCA (U=32; $p=0,005$) e con LBD (U=61; $p < 0,001$), mentre i pazienti con SD hanno punteggi inferiori a quelli con AD (U=343; $p=0,023$), ma migliori dei pazienti con PCA (U=30,5; $p=0,027$) e con LBD (U=63,5; $p=0,013$).

Multe: L'unica differenza significativa è stata riscontrata tra controlli e individui colpiti da AD (U=829,5; $p < 0,011$).

Incidenti stradali totali: Il gruppo di controllo mostra punteggi inferiori rispetto a tutti i pazienti colpiti da demenza neurodegenerativa (AD: U=659,5; $p < 0,001$; PCA: U=27,5; $p=0,001$; FTD: U=144; $p < 0,001$; LBD: U=30,5; $p < 0,001$), salvo quelli affetti da SD (U=67,5; $p=n.s.$). Per di più, gli individui affetti da LBD hanno punteggi maggiori di quelli con AD (U=237; $p < 0,001$) e con FTD (U=77,5; $p=0,019$).

Incidenti stradali con colpa: I soggetti affetti da LBD hanno ottenuto punteggi maggiori a quelli con AD (U=211,5; $p < 0,001$), FTD (U=74; $p=0,014$), SD (U=17; $p=0,043$) e ai controlli (U=24,5; $p < 0,001$), che esibiscono comunque performance migliori rispetto a tutti i soggetti colpiti da demenza neurodegenerativa (AD: U=602,5; $p < 0,001$; PCA: U=23; $p < 0,001$; FTD: U=127,5; $p < 0,001$), fuorchè quelli colpiti da SD (U=80; $p=n.s.$).

Osservazioni: Il gruppo dei soggetti con FTD ha punteggi superiori del gruppo degli individui con AD (U=258; $p=0,002$) e di quello di controllo (U=11; $p < 0,001$), mentre il gruppo dei soggetti con LBD ha punteggi peggiori al gruppo degli individui con AD (U=184,5; $p < 0,001$), PCA (U=16,5; $p=0,04$), SD (U=18; $p=0,054$) e di quello di controllo (U=3; $p < 0,001$). Quest'ultimo ha esibito punteggi inferiori anche al gruppo degli AD (U=163; $p < 0,001$), dei PCA (U=7; $p=0,001$) e degli SD (U=22,5; $p=0,0069$).

Km medi: I pazienti affetti da FTD tendono a percorrere distanze ridotte in confronto ai soggetti con AD (U=353; $p=0,024$) e ai controlli (U=116; $p < 0,001$); d'altra parte, i pazienti affetti da LBD hanno riportato un chilometraggio minore non solo dei soggetti con AD (U=192; $p < 0,001$) e dei controlli (U=28; $p < 0,001$), i quali tendono a precorrere più chilometri anche degli altri gruppi di pazienti che soffrono di demenza (AD: U=635,5; $p < 0,001$; PCA: U=38; $p=0,034$), tranne che di SD (U=79; $p=n.s.$), ma pure degli individui con PCA (U=17,5; $p=0,023$) ed SD (U=27; $p=0,018$).

Questionario guida: I soggetti colpiti da LBD hanno risultati peggiori al gruppo con AD (U=246,5; $p=0,001$), con SD (U=27,5; $p=0,042$) e di controllo (U=10,5; $p < 0,001$), che ha mostrato prestazioni migliori di tutti i

pazienti affetti da demenza neurodegenerativa (AD: $U=231$; $p < 0,001$; PCA: $U=4,5$; $p < 0,001$; FTD: $U=33,5$; $p < 0,001$; SD: $U=61,5$; $p=0,025$).

Errori semantici: Il gruppo di controllo ha punteggi inferiori solo al gruppo dei pazienti con SD ($U=72,5$; $p=0,019$) e con FTD ($U=183,5$; $p=0,003$) (AD: $U=1029,5$; $p=n.s.$; PCA: $U=72,5$; $p=n.s.$; LBD: $U=290$; $p=n.s.$). Difatti i soggetti con FTD mostrano performance peggiori anche a quelli con AD ($U=370$; $p=0,03$), PCA ($U=20$; $p=0,047$) e LBD ($U=85,5$; $p=0,014$), così come i soggetti con SD (AD: $U=130,5$; $p=0,037$; PCA: $U=7,5$; $p=0,051$; LBD: $U=32$; $p=0,021$).

Errori di disorientamento: I soggetti di controllo hanno ottenuto punteggi minori di tutti i soggetti con demenza neurodegenerativa, ad eccezione di quelli con FTD ($U=37,5$; $p=n.s.$) e con SD ($U=5$; $p=n.s.$) (AD: $U=94,5$; $p < 0,001$; PCA: $U=52$; $p < 0,001$; LBD: $U=50$; $p=0,002$). Gli individui con FTD hanno mostrato poi prestazioni migliori di quelli con AD ($U=619$; $p=0,005$) e con PCA ($U=82$; $p=0,021$), come pure gli individui con SD (AD: $U=217$; $p=0,002$; PCA: $U=37,5$; $p=0,004$).

C1-comportamento disinibito: Il gruppo di controllo ha esibito performance migliori solo ai soggetti con FTD ($U=166$; $p = 0,001$) e con LBD ($U=155$; $p=0,001$) (AD: $U=1064$; $p=n.s.$; PCA: $U=67,5$; $p=n.s.$; SD: $U=118$; $p=n.s.$), cui sono risultati superiori anche i pazienti affetti da AD (FTD: $U=324$; $p=0,005$; LBD: $U=326$; $p=0,007$) e da PCA (FTD: $U=17,5$; $p=0,032$; LBD: $U=15$; $p=0,021$).

C2-comportamento cautelativo: Il gruppo di controllo ha esibito performance migliori solo ai soggetti con PCA ($U=25,5$; $p=0,003$) e con LBD ($U=183$; $p=0,006$) (AD: $U=951$; $p=n.s.$; FTD: $U=245$; $p=n.s.$; SD: $U=126,5$; $p=n.s.$),

cui sono risultati superiori anche i pazienti colpiti da AD (PCA: $U=69,5$; $p=0,031$; LBD: $U=364$; $p=0,045$).

Errori visuo-spaziali: I pazienti affetti da PCA hanno ottenuto punteggi maggiori dei soggetti con AD ($U=65,5$; $p=0,03$) e con SD ($U=3$; $p=0,013$) e dei controlli ($U=2,5$; $p < 0,001$), ma inferiori dei soggetti con LBD ($U=12$; $p=0,009$), che sono risultati peggiori anche dei controlli ($U=1,5$; $p < 0,001$), dei pazienti con AD ($U=84$; $p < 0,001$), SD ($U=3$; $p < 0,001$) e FTD ($U=55,5$; $p=0,001$). Questi ultimi mostrano, infine, performance inferiori dei soggetti con AD ($U=303$; $p=0,008$) e dei controlli ($U=49$; $p < 0,001$), che hanno punteggi inferiori anche ai soggetti con AD ($U=491$; $p < 0,001$) e con SD ($U=83$; $p=0,012$).

Errori procedurali: Il gruppo di controllo ha ottenuto punteggi minori rispetto a tutti i soggetti colpiti da demenza neurodegenerativa (AD: $U=539$; $p < 0,001$; PCA: $U=25$; $p < 0,001$; FTD: $U=201$; $p=0,002$; LBD: $U=122$; $p < 0,001$), tranne che da SD ($U=100$; $p=n.s.$).

4.3.1.2 ANALISI DEGLI ERRORI

I risultati sono riportati nella figura 10.

Riconoscimento segnali S: I controlli presentano punteggi superiori a tutti gli affetti da demenza neurodegenerativa (AD: $U=269,5$; $p < 0,001$; FTD: $U=116,5$; $p < 0,001$; SD: $U=51$; $p < 0,001$; LBD: $U=95$; $p < 0,001$) ma non da PCA ($U=133$; $p=n.s.$), che hanno ricevuto risultati migliori dei pazienti con FTD ($U=53,5$; $p=0,044$) e con SD ($U=35,5$; $p=0,032$), i quali hanno riportato a loro volta punteggi peggiori dei pazienti con AD (FTD: $U=570,5$;

p=0,042; SD: U=383; p=0,024) e, nel caso di SD, anche dei pazienti con LBD (U=81; p=0,032).

Riconoscimento segnali M: I controlli presentano punteggi superiori a tutti gli affetti da demenza neurodegenerativa (AD: U= 113; p < 0,001; PCA: U=5,5; p < 0,001; FTD: U=42; p < 0,001; SD: U=21,5; p < 0,001; LBD: U=59; p < 0,001), dove i soggetti con SD mostrano prestazioni peggiori dei pazienti con AD (U=245; p < 0,001) e con LBD (U=31,5; p < 0,001), risultando questi ultimi per di più più performanti di quelli con FTD (U=112,5; p=0,027).

Riconoscimento segnali R: I controlli presentano prestazioni superiori a tutti i soggetti affetti da demenza neurodegenerativa (AD: U= 496,5; p < 0,001; PCA: U=100; p=0,005; FTD: U=271; p < 0,001; SD: U=6,5; p < 0,001; LBD: U=146,5; p < 0,001), tra cui gli individui con SD hanno dimostrato performance peggiori rispetto a quelli con AD (U=154; p < 0,001), PCA (U=28,5; p=0,013) e LBD (U=27; p < 0,001).

Denominazione segnali S: Il gruppo dei soggetti colpiti da FTD ha punteggi inferiori a quello dei soggetti con AD (U=579; p=0,05) e a quello di controllo (U=64; p < 0,001), mentre il gruppo dei soggetti colpiti da SD è risultato meno performante di quello dei soggetti con AD (U=211,5; p < 0,001), PCA (U=32; p=0,013), LBD (U=44; p < 0,001) e di controllo (U=9,5; p < 0,001). Quest'ultimo poi ha punteggi migliori anche rispetto a tutti gli altri gruppi (AD: U= 158; p < 0,001; PCA: U=29,5; p < 0,001; LBD: U=31; p < 0,001).

Denominazione segnali M: Il gruppo dei pazienti con SD ha punteggi minori in confronto a quello dei pazienti con AD (U=235; p < 0,001), PCA (U=34,5;

p=0,027), LBD (U=29,5; p < 0,001) e di controllo (U=8; p < 0,001), che ha mostrato prestazioni superiori a tutti gli altri gruppi (AD: U= 73,5; p < 0,001; PCA: U=5; p < 0,001; FTD: U=44,5; p < 0,001; LBD: U=43,5; p < 0,001).

Denominazione segnali R: Il gruppo degli individui affetti da SD ha punteggi inferiori a quello degli individui con AD (U=187; p < 0,001), PCA (U=28,5; p=0,011), LBD (U=42,5; p < 0,001) e di controllo (U=5; p < 0,001), che ha riportato performance superiori a tutti gli altri gruppi (AD: U= 173; p < 0,001; PCA: U=30; p < 0,001; FTD: U=160; p < 0,001; LBD: U=52; p < 0,001).

Riconoscimento ecologico segnali S: I punteggi dei soggetti di controllo sono risultati superiori rispetto a quelli ottenuti da tutti gli altri gruppi (AD: U= 274; p < 0,001; PCA: U=57,5; p=0,002; FTD: U=172,5; p < 0,001; SD: U=63,5; p < 0,001; LBD: U=29,5; p < 0,001).

Riconoscimento ecologico segnali M: I punteggi dei soggetti con SD sono risultati peggiori di quelli dei pazienti con AD (U=327; p=0,007), LBD (U=82; p=0,051) e di controllo (U=33; p < 0,001), che sono invece apparsi superiori rispetto a quelli ottenuti da tutti gli altri gruppi (AD: U= 148; p < 0,001; PCA: U=14,5; p < 0,001; FTD: U=159,5; p < 0,001; LBD: U=81,5; p < 0,001).

Riconoscimento ecologico segnali R: I punteggi del gruppo di controllo sono risultati superiori a quelli ricevuti da tutti gli altri gruppi (AD: U= 445,5; p < 0,001; PCA: U=61,5; p < 0,001; FTD: U=256; p < 0,001; SD: U=34,5; p < 0,001; LBD: U=93,5; p < 0,001). Inoltre, i pazienti affetti da SD sono in generale meno performanti in confronto ai pazienti con AD (U=255,5; p <

0,001), quelli affetti da LBD lo sono in confronto a quelli con PCA (U=39; p=0,038).

Denominazione ecologica segnali S: I soggetti con SD hanno punteggi inferiori ai pazienti con AD (U=299; p=0,002), LBD (U=84; p=0,051) e ai controlli (U=10; p < 0,001), i quali hanno punteggi superiori rispetto a tutti gli altri (AD: U= 139,5; p < 0,001; PCA: U=44; p=0,001; FTD: U=123; p < 0,001; LBD: U=6; p < 0,001).

Denominazione ecologica segnali M: I soggetti con SD hanno punteggi inferiori ai pazienti con AD (U=235; p < 0,001), LBD (U=55,5; p=0,004) e ai controlli (U=3; p < 0,001), i quali hanno punteggi superiori rispetto a tutti gli altri (AD: U= 53,5; p < 0,001; PCA: U=5; p < 0,001; FTD: U=113,5; p < 0,001; LBD: U=24; p < 0,001).

Denominazione ecologica segnali R: I soggetti con SD hanno punteggi inferiori ai pazienti con AD (U=193; p < 0,001), LBD (U=61,5; p=0,007) e ai controlli (U=8,5; p < 0,001), i quali hanno punteggi superiori rispetto a tutti gli altri (AD: U= 244,5; p < 0,001; PCA: U=42; p < 0,001; FTD: U=176,5; p < 0,001; LBD: U=57; p < 0,001).

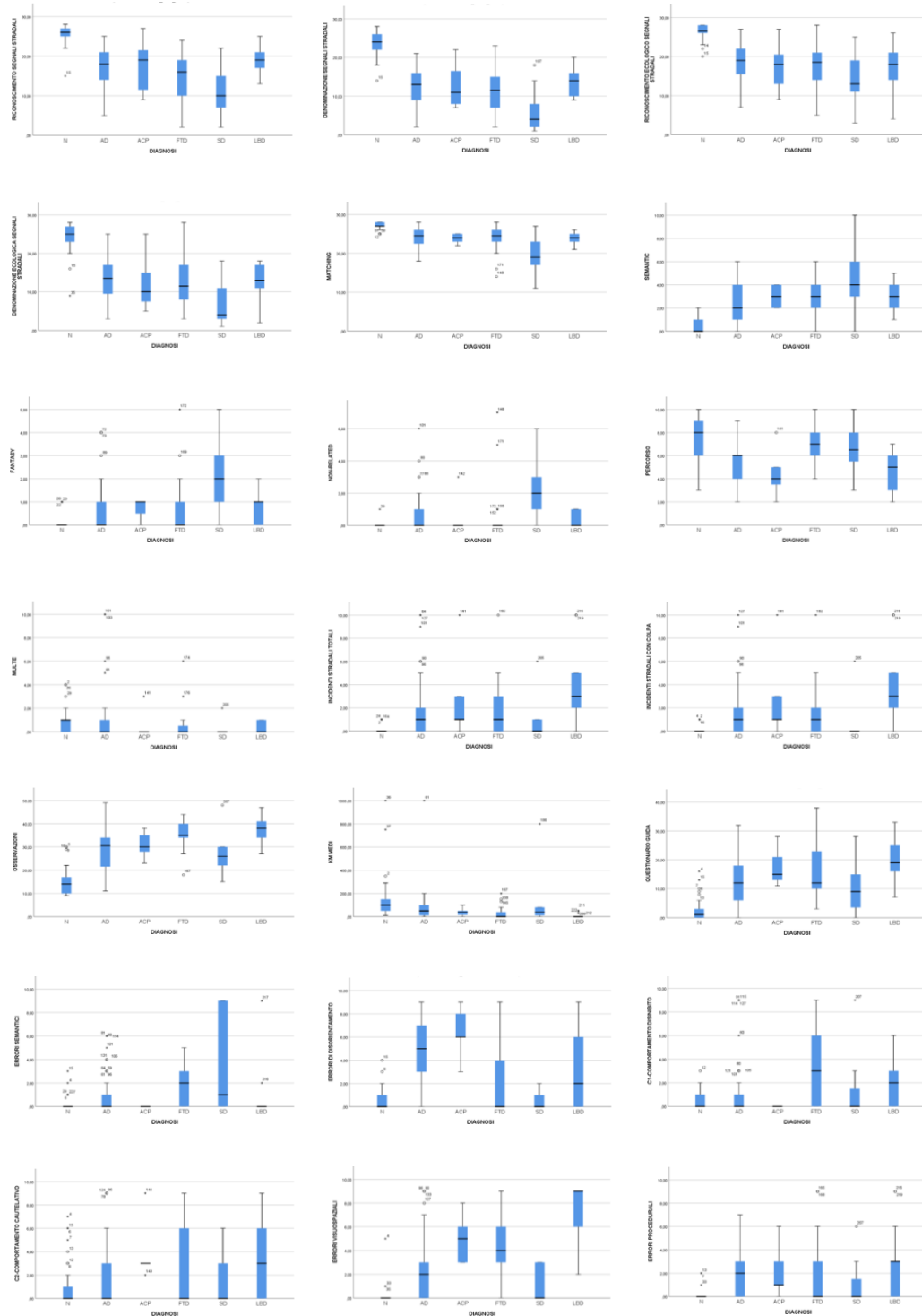


Figura 9. Rappresentazione dei risultati dei comportamenti a confronto tra i gruppi in esame

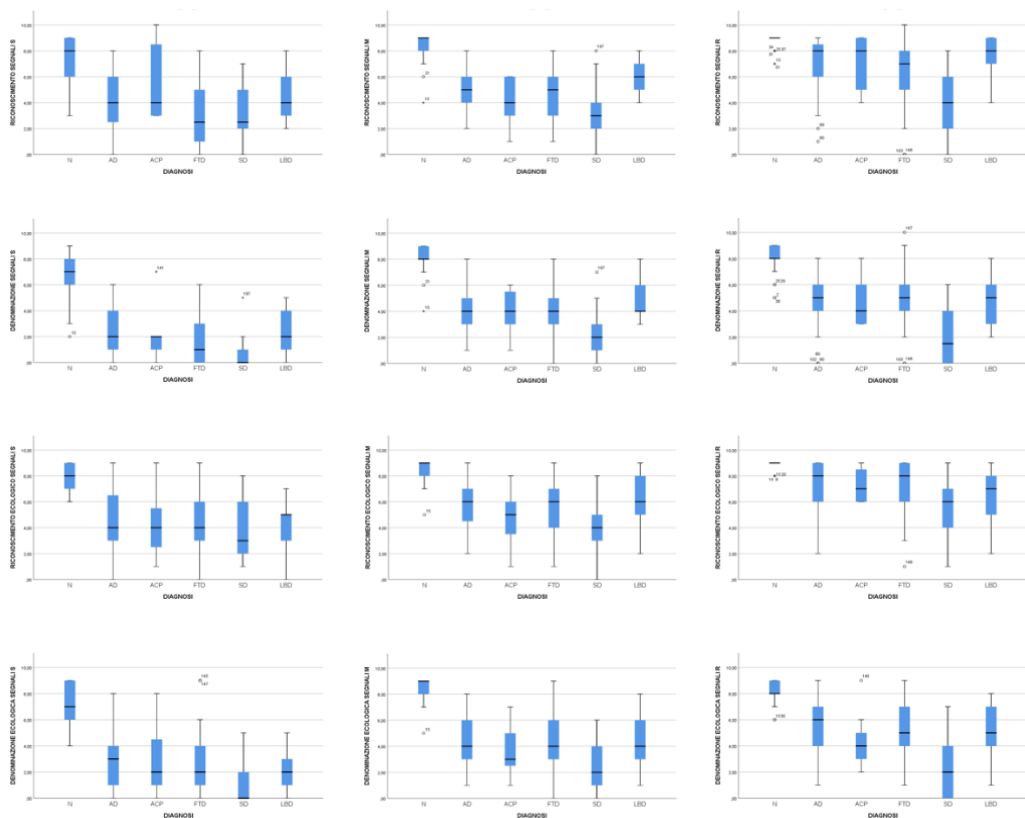


Figura 10. Rappresentazione degli errori commessi dai diversi gruppi in esame

4.4 DISCUSSIONE

La demenza sta diventando uno dei problemi più urgenti nella cura degli anziani, eclissando altre malattie neurologiche, e il numero di persone che ne sono affette nei paesi sviluppati sta aumentando significativamente grazie all'allungamento dell'aspettativa di vita (Wurm & Stögmann, 2021).

D'altra parte, sempre più persone fanno affidamento sulla propria auto per lavoro, attività sociali e indipendenza (Adler & Rottunda, 2006; Taylor & Tripodes, 2001), motivo per cui un'eventuale compromissione della facoltà di guida da parte di un disturbo neurocognitivo (quale la demenza) e una sua conseguente interruzione può avere un forte impatto sulla qualità della vita.

La guida deriva, per l'appunto, dalla combinazione di complesse abilità neurali come attenzione e concentrazione, percezione, elaborazione e integrazione di input visivi e somatosensoriali, generazione di output motori, controllo delle azioni e capacità di reazione (Jeong et al., 2006), che possono essere intaccate da molti fattori, quali cambiamenti legati all'età (per es. nel tempo di reazione, che non costituiscono, però, di norma la ragione principale dei problemi di sicurezza alla guida) o a condizioni morbose (per es. demenze, che possono determinare una scarsa capacità di giudizio, una riduzione della memoria e un rallentamento dei tempi di reazione, rendendo la guida più rischiosa già a partire dalle sue fasi iniziali³⁰). In generale le funzioni neurocognitive, siano esse normali o aberranti, risultano dall'interazione dinamica tra circuiti neurali su larga scala e la natura di tale interazione è importante per prevedere l'evoluzione delle malattie neurodegenerative (Van Popering et al., 2021), determinando quadri clinici differenti.

Una varietà di errori di guida è stata segnalata in pazienti con AD, ma non è chiaro quali tipi di errori di guida si verificano più frequentemente. Inoltre, i pazienti con altri disturbi neurodegenerativi rispetto all'AD presentano tipicamente sintomi e deficit diversi, per cui si possono congetturare diversi errori di guida (tabella 4) (Fuermaier et al., 2019).

³⁰ Lo stesso processo degenerativo dell'AD (come delle altre forme di demenza) produce un continuum di successivi deficit cognitivi associati al coinvolgimento di aree cerebrali specifiche che si manifesta con un gradi vari ma progressivi di disabilità alla guida nel tempo (Ott & Daiello, 2010).

Demenza	Manifestazioni all'esordio	Possibili difficoltà al volante
AD (PCA)	Compromissione della memoria episodica (Difficoltà visiva)	Percezione della segnaletica, rispetto del codice della strada, orientamento spaziale (Percezione visiva)
VaD	Variabile	Variabile, percezione e reazione agli altri utenti della strada
FTD (SD)	Cambiamento comportamentale (Difficoltà di comprensione del linguaggio)	Giudizio (Lettura cartografica, conoscenza della segnaletica stradale)
LBD	Allucinazioni visive, attenzione e cognizione fluttuanti	Percezione visiva, guida di un'auto

Tabella 4. Confronto nella presentazione clinica all'esordio e nel coinvolgimento selettivo tra le facoltà impiegate alla guida tra demenze primarie

Dunque, nella valutazione dell'idoneità di guida nei pazienti con demenza, appare necessario, a causa delle grandi differenze nei sintomi precoci e nelle prognosi delle diverse eziologie della demenza, sviluppare batterie di test su misura per diversi gruppi di pazienti (Piersma et al., 2015), che risulterebbero utili per l'applicazione clinica, data la mancanza di uno strumento di screening clinico standardizzato o una regola decisionale per i medici a tal riguardo (Omer et al., 2013). Per prevedere, ad esempio, l'idoneità alla guida dei pazienti con AD (ovvero la prima causa di demenza e, di conseguenza, la più studiata) di grado lieve in un contesto clinico, sono necessarie valutazioni complete (Piersma et al., 2016) e un punteggio MMSE/T individuale elevato non dovrebbe essere utilizzato come unico indicatore di idoneità (Piersma et al., 2018).

Ad oggi, però, contrariamente che per l'AD, non vi sono molti studi sulla guida dei pazienti con forme di demenza non AD.

Inoltre, nonostante le diversità esistenti tra le demenze e negli effetti che queste provocano, non è stato mai indagato in maniera approfondita il profilo differenziale alla guida, che risulta invece fondamentale, tenendo presente che l' idoneità alla guida deve essere sempre calibrata sul singolo paziente e sul suo specifico stato.

Per questi motivi, con il presente studio si sono esplorati alcuni profili di compromissione della facoltà di guida indicativi dei diversi quadri neurodegenerativi presi in considerazione, attraverso una valutazione neuropsicologica effettuata direttamente sul paziente e tramite il caregiver.

4.4.1 BATTERIA SOMMINISTRATA AI PAZIENTI

Si faccia riferimento ai grafici rappresentati nelle figure 11 e 12.

4.4.1.1 Malattia di Alzheimer

Dai risultati si è visto che i pazienti con AD non hanno particolari difficoltà nel riconoscimento e nella denominazione dei segnali stradali presentati su foglio bianco, dove i punteggi della denominazione sono stati leggermente inferiori di quelli del riconoscimento, ma in misura compatibile con le condizioni patologiche esaminate, mentre gli errori ivi riscontrati sono soprattutto semantici. Inoltre, i pazienti affetti da AD non hanno mostrato alterazioni della comprensione semantica dei segnali posti in un diverso contesto, come si evince dal fatto che nel riconoscimento e nella denominazione ecologica non sono state riscontrate differenze importanti. Non si sono osservate discrepanze rispetto ai soggetti sani neanche nella batteria del matching, in cui gli errori commessi sono stati in primis semantici.

I pazienti con AD hanno, però, mostrato difficoltà nell'apprendimento di un percorso stradale, al pari dei soggetti con LBD, sebbene non abbiano avuto la performance peggiore.

4.4.1.2 Atrofia corticale posteriore

Il quadro emerso dai risultati ottenuti dai pazienti con PCA è simile a quello osservato nei pazienti con AD: questi soggetti non hanno esibito particolari impedimenti nel riconoscimento e nella denominazione dei segnali stradali su foglio bianco, con punteggi lievemente più bassi nella denominazione che nel riconoscimento ed errori per lo più di natura semantica; non hanno presentato differenze importanti (se non delle difficoltà leggermente maggiori) nel riconoscimento e nella denominazione ecologica; non si sono discostati dai controlli sani neanche per i punteggi ottenuti nel matching, dove gli errori sono stati soprattutto di origine semantica.

Per quanto concerne la capacità di apprendimento di un percorso stradale, sono stati tra i pazienti con punteggio peggiore, a dimostrazione del fatto che una delle prime compromissioni si verifica proprio a livello visuo-spaziale.

4.4.1.3 Demenza fronto-temporale

I soggetti affetti da FTD hanno avuto maggiori difficoltà dei due gruppi precedenti nel riconoscimento e nella denominazione dei segnali stradali su foglio bianco (anche se i loro punteggi sono stati i peggiori, ricevendone nella denominazione di poco inferiori che nel riconoscimento). Sono emersi errori per la maggior parte di tipo semantico.

Non si sono evidenziate difformità nel riconoscimento e nella denominazione ecologica dei segnali stradali, che sono stati riconosciuti e denominati con meno problemi in base al contesto in cui erano inseriti.

Non vi sono state particolari difficoltà neanche al matching, al pari di AD e PCA, con errori di natura per lo più semantica.

Per quanto riguarda l'apprendimento del percorso stradale, hanno i punteggi migliori dopo quelli realizzati dai soggetti sani.

4.4.1.4 Demenza semantica

I soggetti colpiti da SD hanno registrato i punteggi peggiori nel riconoscimento e denominazione dei segnali stradali su sfondo bianco, senza, però, il riscontro di problemi maggiori nella denominazione, come è avvenuto nelle altre condizioni patologiche, e con errori innanzitutto di tipo semantico, ma anche di tipo R.

Nel riconoscimento e nella denominazione ecologica dei segnali stradali, hanno presentato difficoltà leggermente minori; non sono emerse discrepanze rilevanti. Nel matching i loro punteggi sono risultati i peggiori con errori soprattutto di natura semantica.

Come per i pazienti affetti da FTD si sono riscontrati buoni punteggi nell'apprendimento del percorso stradale.

4.4.1.5 Demenza a corpi di Lewy

I soggetti affetti da LBD non hanno mostrato particolari impedimenti nel riconoscimento e nella denominazione dei segnali stradali su foglio bianco e, come nelle altre condizioni patologiche, la denominazione ha registrato punteggi di poco inferiori mentre gli errori, in contrasto con gli altri quadri, sono stati in primis di tipo R.

Le difficoltà nel riconoscimento e la denominazione dei segnali in relazione al contesto in cui sono stati posti sono state lievemente maggiori, ma senza discrepanze degne di nota, e non ve ne sono rilevate neanche al matching alla

stessa maniera di AD, PCA e FTD, con errori di origine sempre per lo più semantica.

Al pari dei pazienti con AD, hanno avuto particolari problemi nell'apprendimento del percorso stradale.

4.4.2 BATTERIA SOMMINISTRATA AI CAREGIVERS

Si osservi a tal proposito la figura 13.

4.4.2.1 Malattia di Alzheimer

I Km percorsi mediamente nell'arco di una settimana dai pazienti con AD sono quasi pari a quelli realizzati dai controlli sani e in questi se, da un lato, subiscono lo stesso numero multe dei soggetti sani, dall'altro, provocano un numero maggiore di incidenti stradali, soprattutto con colpa.

Per quanto concerne le osservazioni, tendono ad avere punteggi alti, al pari dei pazienti con PCA, come anche nel questionario di guida, al pari dei soggetti con FTD. Il comportamento disinibito non è, però, tipico di questa condizione, così come neanche gli errori visuo-spaziali, mentre caratteristici sono gli errori di disorientamento, gli errori semantici, un comportamento di tipo cautelativo e gli errori procedurali.

4.4.2.2 Atrofia corticale posteriore

I pazienti con PCA percorrono mediamente nell'arco di una settimana un chilometraggio quasi pari a quello dei pazienti colpiti da AD, in cui le multe che ricevono sono rare, ma incidenti stradali che causano sono frequenti (e lo sono in misura maggiore di quelli provocati dai soggetti con AD) e, in primis, con colpa.

Relativamente alle osservazioni, tendono ad avere punteggi alti, anche di poco superiori ai pazienti con AD, come pure nel questionario di guida, dove sono secondi infatti solo agli individui con LBD.

In contrasto con l'AD, questo quadro non è caratterizzato da nessun tipo di alterazione comportamentale, né cautelativo né disinibito, e neanche da errori semantici. Sono invece propri di questa condizione errori di disorientamento, errori visuo-spaziali ed errori procedurali.

4.4.2.3 Demenza fronto-temporale

Dai risultati è emerso che il percorso effettuato da pazienti con FTD è più breve dei gruppi precedenti. Eppure, se è pur vero che il tasso di multe durante questo percorso risulta inferiore rispetto a quello del gruppo di controllo, il numero di incidenti stradali, per lo più con colpa, è elevato.

Tendono ad avere punteggi alti nella batteria delle osservazioni (sono secondi solo ai soggetti affetti da LBD) e relativamente alti nel questionario di guida. Gli errori di disorientamento sono impropri di questa patologia, mentre gli errori di tipo semantico, un'alterazione del comportamento (in alcuni casi disinibito, in altri cautelativo), gli errori visuo-spaziali e gli errori procedurali la contraddistinguono.

4.4.2.4 Demenza semantica

I pazienti con guidano per un tragitto mediamente pari a quelli dei soggetti con AD e PCA, subendovi molto raramente multe, e provocandovi incidenti stradali meno frequentemente dei soggetti con AD e PCA, molto di rado con colpa.

I punteggi riscontrati nella batteria relativa alle osservazioni sono simili a quelli dei controlli sani; quelli ottenuti nel questionario di guida risultano invece più bassi rispetto a quelli avuti dai soggetti con AD.

Sono poco rappresentati gli errori visuo-spaziali, gli errori procedurali e gli errori di disorientamento, a differenza degli errori di tipo semantico, che sono molto frequenti, assieme alle alterazioni del comportamento, in primo luogo di tipo cautelativo.

4.4.2.5 Demenza a corpi di Lewy

I soggetti con LBD tendono a mettersi al volante molto raramente. A dispetto di ciò, il tasso di multe è equivalente a quello dei soggetti sani e quello di incidenti stradali, la maggior parte dei quali con colpa, è il più alto, la maggior parte dei quali con colpa.

Sono il gruppo che tende ad avere i punteggi maggiori sia nell'ambito delle osservazioni sia nel questionario guida.

Non presentano generalmente errori di tipo semantico, ma errori di disorientamento, errori visuo-spaziali, alterazioni del comportamento (prevalentemente di tipo cautelativo) ed errori procedurali.

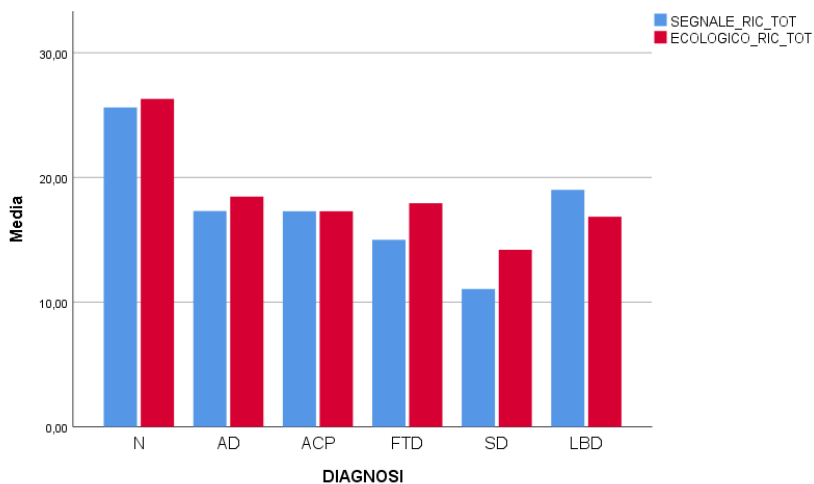


Figura 11. Confronto in ciascuna demenza tra la capacità di riconoscere un segnale stradale su stimolo visivo e su base ecologica. Non vi sono particolari differenze, tranne che nella FTD, nella SD e nella LBD; i primi due gruppi di pazienti hanno punteggi migliori nel riconoscimento su base ecologica, il terzo su stimolo visivo.

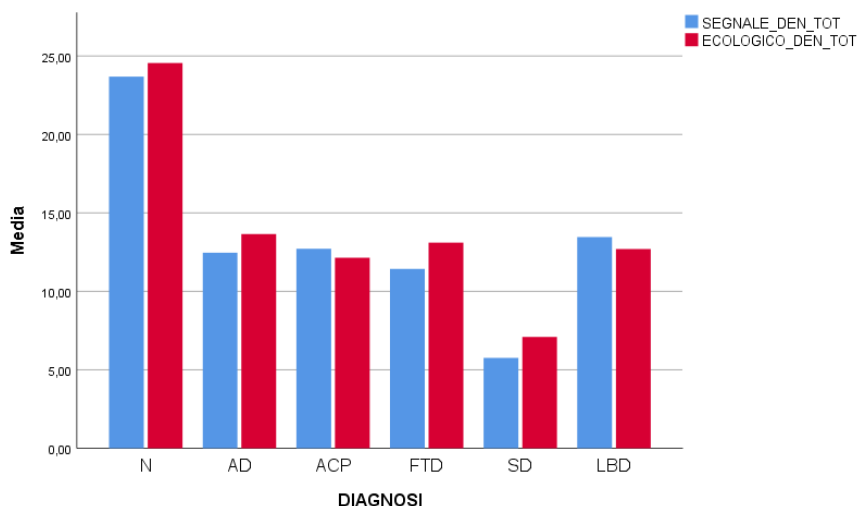


Figura 12. Confronto in ciascuna demenza tra la capacità di denominare un segnale stradale su stimolo visivo e su base ecologica. I gruppi N, AD, FTD e SD sono più agevolati nella denominazione su base ecologica, in particolare nella FTD e nella SD. Invece, nella PCA e nella LBD le prestazioni sono migliori nella denominazione su stimolo visivo.

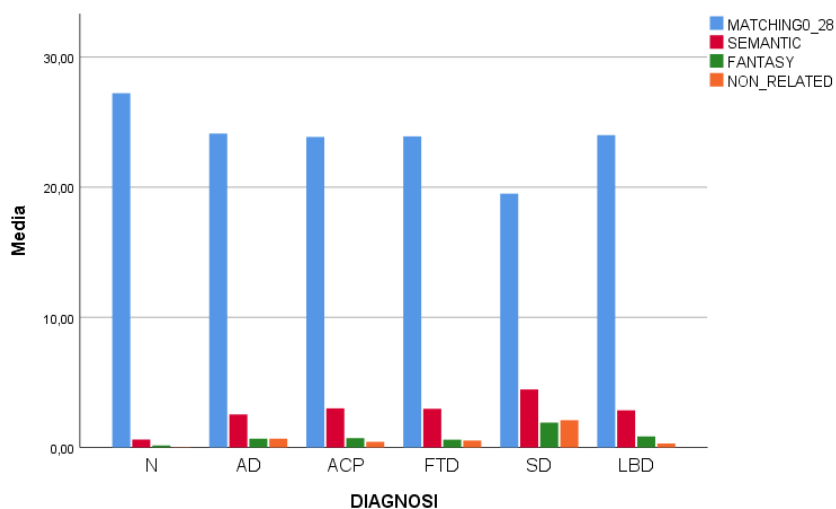


Figura 13. Dal confronto nel matching e nella tipologia di errori svolti, si osserva i punteggi peggiori si hanno nella SD e gli errori effettuati sono per lo più di natura semantica.

4.5 CONCLUSIONI

Si può, quindi, riassumere sottolineando come i diversi tipi di errori analizzati possano contraddistinguere le forme di demenza prese in esame (figura 14), costituendo importanti criteri differenziali nella valutazione delle prestazioni al volante dei pazienti affetti da tali patologie.

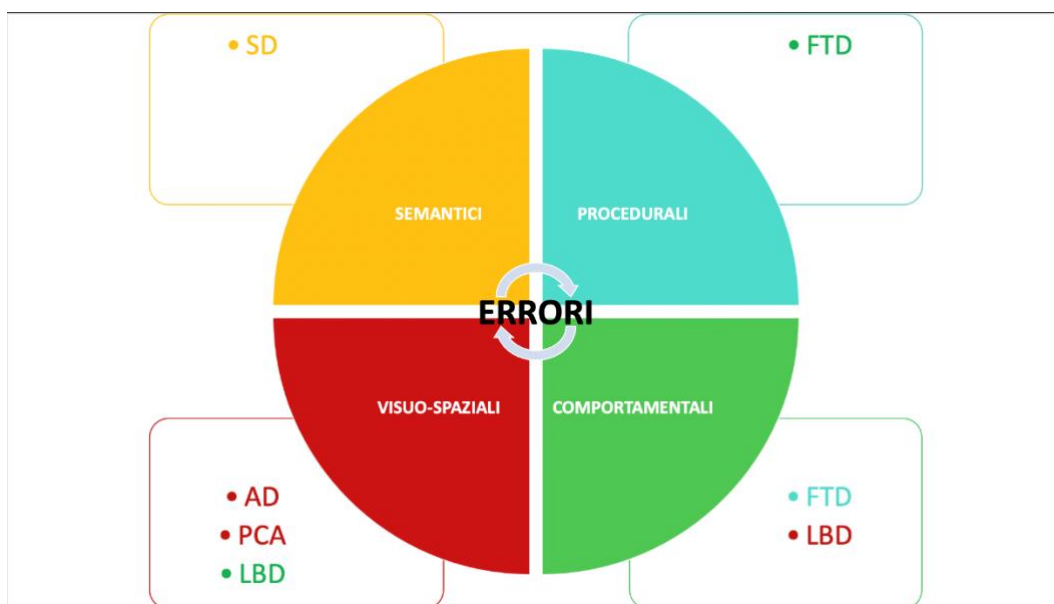


Figura 14. Raffigurazione schematica dei principali tipi di errore nelle diverse forme di demenza neurodegenerativa emersi dallo studio

Il punto di forza di questo studio è rappresentato, pertanto, dal fatto che l'oggetto della trattazione e della ricerca è stata proprio questa indagine comparativa della capacità di guida in differenti quadri di demenza neurodegenerativa, di cui attualmente non esistono nella letteratura altri esempi, per cui non risulta neppure possibile definire in maniera univoca e sicura i criteri di idoneità o meno alla guida per ogni tipologia di paziente. Tuttavia, va considerato che sono presenti diversi limiti, di cui il principale è indubbiamente la diseguale ampiezza del campione di popolazione considerato per le varie demenze.

Si spera, però, che tale limite venga superato in futuro tramite uno studio più ampio, che raccolga un maggior numero di dati, in modo da sondare il valore della batteria sperimentale proposta ed, eventualmente, applicarla nella pratica clinica come strumento standardizzato per saggiare l' idoneità alla guida dei pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di demenza.

A tal proposito va ricordato che ogni forma di demenza è a sé e, oltre a ciò, va calata nel contesto di ciascun individuo, che presenta fattori favorenti o contrastanti peculiari, in grado di influenzare in modo specifico la presentazione clinica e l'evoluzione della patologia.

Per questo motivo, un'analisi differenziale e quanto più dettagliata dei possibili quadri sindromici acquista tanto rilievo, soprattutto nell'ambito di una funzione complessa e, allo stesso tempo, di rilievo per la vita del singolo come la guida, al fine di poter garantire il giusto supporto in caso di una patologia per nessuna delle cui cause, ad oggi, esiste una cura, ma la cui incidenza e prevalenza con l'allungamento della vita continueranno ad aumentare (Emmady & Tadi, 2022), in quanto opportune modifiche dello stile di vita e aiuti appropriati potrebbero aiutare a mantenere la qualità di vita dei soggetti che ne sono affetti più a lungo (Porsteinsson et al., 2021).

BIBLIOGRAFIA

- Alzheimer's Society (2022). Alzheimer's Society's view on demography. [Internet] Disponibile su: Alzheimer's Society: <https://www.alzheimers.org.uk/about-us/policy-and-influencing/what-we-think/demography>
- Adler CH, Beach TG, Zhang N, Shill HA, Driver-Dunckley E, Caviness JN, Mehta SH, Sabbagh MN, Serrano GE, Sue LI, Belden CM, Powell J, Jacobson SA, Zamrini E, Shprecher D, Davis KJ, Dugger BN, Hentz JG. Unified Staging System for Lewy Body Disorders: Clinicopathologic Correlations and Comparison to Braak Staging. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2019 Oct 1;78(10):891-899. doi: 10.1093/jnen/nlz080. PMID: 31504679; PMCID: PMC6751070.
- Adler, G, & Rottunda, S. (2006). Older adults' perspectives on driving cessation. *Journal of Aging studies*, 20(3), 227-235.
- Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Vernooij MW. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):934-43. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1017. PMID: 27271785; PMCID: PMC5966721.
- Anstey KJ, Wood J, Lord S, Walker JG. Cognitive, sensory and physical factors enabling driving safety in older adults. *Clin Psychol Rev*. 2005 Jan;25(1):45-65. doi: 10.1016/j.cpr.2004.07.008. PMID: 15596080.
- Anstey KJ, Wood J. Chronological age and age-related cognitive deficits are associated with an increase in multiple types of driving errors in late life. *Neuropsychology*. 2011 Sep;25(5):613-21. doi: 10.1037/a0023835. PMID: 21574713.
- Atri A. Current and Future Treatments in Alzheimer's Disease. *Semin Neurol*. 2019 Apr; 39(2):227-240. doi: 10.1055/s-0039-1678581. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30925615.
- Babulal, GM, Johnson, A, Fagan, AM, Morris, JC; & Roe, CM (2021). Identifying preclinical Alzheimer's disease using everyday driving behavior: proof of concept. *Journal of Alzheimer's Disease*, 79(3), 1009-1014.
- Bahrampouri S, Khankeh HR, Hosseini SA, Mehmandar M, Ebadi A. Components of driving competency measurement in the elderly: A scoping review. *Med J Islam Repub Iran*. 2021 Jan 5;35:2. doi: 10.47176/mjiri.35.2. PMID: 33996653; PMCID: PMC8111623.

- Barco, PP, Baum, CM, Ott, BR, Ice, S, Johnson, A, Wallendorf, M, & Carr, DB (2015). Driving errors in persons with dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(7), 1373-1380.
- Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327-35. PMID: 18044183; PMCID: PMC2685259.
- Bennett JM, Chekaluk E, Batchelor J. Cognitive Tests and Determining Fitness to Drive in Dementia: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Sep;64(9):1904-17. doi: 10.1111/jgs.14180. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27253511.
- Bharti AK, Yadav SK, Jaswal S. Feature Binding of Sequentially Presented Stimuli in Visual Working Memory. *Front Psychol*. 2020 Feb 5;11:33. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00033. PMID: 32116892; PMCID: PMC7012789.
- Bhogal P, Mahoney C, Graeme-Baker S, Roy A, Shah S, Fraioli F, Cowley P, Jäger HR. The common dementias: a pictorial review. *Eur Radiol*. 2013 Dec;23(12):3405-17. doi: 10.1007/s00330-013-3005-9. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24081643.
- Bird TD, Miller B (2010). Alzheimer's Disease and Other Dementias. In Hauser SL, *Neurology in Clinical Medicine II* edizione (ISBN: 978-0-07-174123-1) (p. 298-319). McGraw-Hill.
- Bonifacio G, Zamboni G. Brain imaging in dementia. *Postgrad Med J*. 2016 Jun;92(1088):333-40. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133759. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26933232.
- Botvinick, MM, & Cohen, JD (2014). The computational and neural basis of cognitive control: charted territory and new frontiers. *Cognitive science*, 38(6), 1249-1285.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-59. doi: 10.1007/BF00308809. PMID: 1759558.
- Brandtner, A, Liebherr, M, Schweig, S, Maas, N, Schramm, D, & Brand, M (2019). Subjectively estimated vs. objectively measured adaptation to driving simulators—Effects of age, driving experience, and previous simulator adaptation. *Transportation research part F: traffic psychology and behaviour*, 64, 440-446.
- Breton A, Casey D, Arnaoutoglou NA. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 Feb;34(2):233-242. doi: 10.1002/gps.5016. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30370616.

- Callan, AM, Osu, R, Yamagishi, Y, Callan, DE, & Inoue, N (2009). Neural correlates of resolving uncertainty in driver's decision making. *Human brain mapping*, 30(9), 2804-2812.
- Carr DB, Barco PP, Wallendorf MJ, Snellgrove CA, Ott BR. Predicting road test performance in drivers with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Nov;59(11):2112-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03657.x. Epub 2011 Oct 12. PMID: 22092029; PMCID: PMC3228409.
- Carter K, Monaghan S, O'Brien J, Teodorczuk A, Mosimann U, Taylor JP. Driving and dementia: a clinical decision pathway. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Feb;30(2):210-6. doi: 10.1002/gps.4132. Epub 2014 May 27. PMID: 24865643; PMCID: PMC4305213.
- Chapko D, McCormack R, Black C, Staff R, Murray A. Life-course determinants of cognitive reserve (CR) in cognitive aging and dementia - a systematic literature review. *Aging Ment Health*. 2018 Aug;22(8):915-926. doi: 10.1080/13607863.2017.1348471. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28703027.
- Chun MM. Visual working memory as visual attention sustained internally over time. *Neuropsychologia*. 2011 May;49(6):1407-9. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.029. Epub 2011 Feb 2. PMID: 21295047.
- Croston, J, Meuser, TM, Berg-Weger, M, Grant, EA, & Carr, DB (2009). Driving retirement in older adults with dementia. *Topics in Geriatric Rehabilitation*, 25(2), 154.
- Davis JD, Papandonatos GD, Miller LA, Hewitt SD, Festa EK, Heindel WC, Ott BR. Road test and naturalistic driving performance in healthy and cognitively impaired older adults: does environment matter? *J Am Geriatr Soc*. 2012 Nov;60(11):2056-62. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04206.x. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23110378; PMCID: PMC3498523.
- Dawson JD, Anderson SW, Uc EY, Dastrup E, Rizzo M. Predictors of driving safety in early Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 Feb 10;72(6):521-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000341931.35870.49. PMID: 19204261; PMCID: PMC2677513.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, Ghazali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Di Menza C. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999 Apr 12;52(6):1158-65. doi: 10.1212/wnl.52.6.1158. PMID: 10214737.
- Demenz. (2022). [Internet] Disponibile su: AMBOSS: <https://www.amboss.com/de/wissen/demenz>
- Devos H, Tant M, Akinwuntan AE. On-road driving impairments and associated cognitive deficits after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(3):226-32. doi: 10.1159/000368219. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25359174.

- Donorfio LK, D'Ambrosio LA, Coughlin JF, Mohyde M. To drive or not to drive, that isn't the question—the meaning of self-regulation among older drivers. *J Safety Res.* 2009;40(3):221-6. doi: 10.1016/j.jsr.2009.04.002. Epub 2009 May 14. PMID: 19527817.
- Driving & Dementia Working Group (2018). Driving with dementia or mild cognitive impairment: Consensus guidelines for clinicians. United Kingdom. Available: <https://research.ncl.ac.uk/drivinganddementia/consensusguidelinesforclinicians/>
- Eby DW, Silverstein NM, Molnar LJ, LeBlanc D, Adler G. Driving behaviors in early stage dementia: a study using in-vehicle technology. *Accid Anal Prev.* 2012 Nov;49:330-7. doi: 10.1016/j.aap.2011.11.021. Epub 2011 Dec 20. PMID: 23036413.
- Emmady PD, Tadi P. Dementia. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32491376.
- Engström, J, Markkula, G, Victor, T, & Merat, N (2017). Effects of cognitive load on driving performance: The cognitive control hypothesis. *Human factors*, 59(5), 734-764.
- Festa, EK, Insler, RZ, Salmon, DP, Paxton, J, Hamilton, JM, & Heindel, WC (2005). Neocortical disconnectivity disrupts sensory integration in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 19(6), 728.
- Fitten LJ, Perryman KM, Wilkinson CJ, Little RJ, Burns MM, Pachana N, Mervis JR, Malmgren R, Siembieda DW, Ganzell S. Alzheimer and vascular dementias and driving. A prospective road and laboratory study. *JAMA.* 1995 May 3;273(17):1360-5. PMID: 7715061.
- Frederiksen KS. [Vascular dementia]. *Ugeskr Laeger.* 2017 Mar 20;179(12):V10160701. Danish. PMID: 28330543.
- Frittelli C, Borghetti D, Iudice G, Bonanni E, Maestri M, Tognoni G, Pasquali L, Iudice A. Effects of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment on driving ability: a controlled clinical study by simulated driving test. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009 Mar;24(3):232-8. doi: 10.1002/gps.2095. PMID: 18615781.
- Fuermaier ABM, Piersma D, de Waard D, Davidse RJ, de Groot J, Doumen MJA, Bredewoud RA, Claesen R, Lemstra AW, Scheltens P, Vermeeren A, Ponds R, Verhey F, De Deyn PP, Brouwer WH, Tucha O. Driving Difficulties Among Patients with Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. *J Alzheimers Dis.* 2019;69(4):1019-1030. doi: 10.3233/JAD-181095. PMID: 31045516.
- Fuermaier, AB, Piersma, D, de Waard, D, Davidse, RJ, de Groot, J, Doumen, MJ, ... & Tucha, O (2017). Assessing fitness to drive—a validation study on patients with mild cognitive impairment. *Traffic injury prevention*, 18(2), 145-149.

- Fujito R, Kamimura N, Ikeda M, Koyama A, Shimodera S, Morinobu S, Inoue S. Comparing the driving behaviours of individuals with frontotemporal lobar degeneration and those with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2016 Jan;16(1):27-33. doi: 10.1111/psyg.12115. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25735319.
- Galasko D. The diagnostic evaluation of a patient with dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013 Apr;19(2 Dementia):397-410. doi: 10.1212/01.CON.0000429176.37224.58. PMID: 23558485.
- Geldmacher DS. Differential diagnosis of dementia syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2004 Feb;20(1):27-43. doi: 10.1016/j.cger.2003.10.006. PMID: 15062485.
- Grace J, Amick MM, D'Abreu A, Festa EK, Heindel WC, Ott BR. Neuropsychological deficits associated with driving performance in Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005 Oct;11(6):766-75. doi: 10.1017/S1355617705050848. PMID: 16248912; PMCID: PMC3292203.
- Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Feb;25(1):147-164. doi: 10.1212/CON.0000000000000684. PMID: 30707191; PMCID: PMC6548535.
- Gustafson L. What is dementia? *Acta Neurol Scand Suppl*. 1996;168:22-4. doi: 10.1111/j.1600-0404.1996.tb00367.x. PMID: 8997414.
- Hachinski V, & Sposato LA. Dementia: from muddled diagnoses to treatable mechanisms, *Brain*, Volume 136, Issue 9, September 2013, Pages 2652–2654, <https://doi.org/10.1093/brain/awt230>
- Hallvig, D, Anund, A, Fors, C, Kecklund, G, Karlsson, JG, Wahde, M, & Åkerstedt, T (2013). Sleepy driving on the real road and in the simulator—A comparison. *Accident Analysis & Prevention*, 50, 44-50.
- Harvey PD. Domains of cognition and their assessment^[F]. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019 Sep;21(3):227-237. doi: 10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey. PMID: 31749647; PMCID: PMC6829170.
- Hird, MA, Vesely, KA, Fischer, CE, Graham, SJ, Naglie, G, & Schweizer, TA (2017). Investigating simulated driving errors in amnesic single- and multiple-domain mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease*, 56(2), 447-452.
- Hof, PR, Bouras, C, & Morrison, JH (1999). Cortical neuropathology in aging and dementing disorders. In *Cerebral cortex* (pp. 175-311). Springer, Boston, MA.
- Holden, SK, Bettcher, BM, & Pelak, VS (2020). Update on posterior cortical atrophy. *Current opinion in neurology*, 33(1), 68.
- Horberry T, Anderson J, Regan MA, Triggs TJ, Brown J. Driver distraction: the effects of concurrent in-vehicle tasks, road environment complexity and age on

- driving performance. *Accid Anal Prev.* 2006 Jan;38(1):185-91. doi: 10.1016/j.aap.2005.09.007. Epub 2005 Oct 12. PMID: 16226211.
- Horikawa, E, Okamura, N, Tashiro, M, Sakurada, Y, Maruyama, M, Arai, H, ... & Itoh, M (2005). The neural correlates of driving performance identified using positron emission tomography. *Brain and cognition*, 58(2), 166-171.
- Horrey, WJ, & Wickens, CD (2007). In-Vehicle Glance Duration: Distributions, Tails, and Model of Crash Risk. *Transportation Research Record*, 2018(1), 22–28. <https://doi.org/10.3141/2018-04>
- Hunt, L, Morris, JC, Edwards, D, & Wilson, BS (1993). Driving performance in persons with mild senile dementia of the Alzheimer type. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41(7), 747-753.
- Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013 Nov 20;80(4):844-66. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008. PMID: 24267647; PMCID: PMC3842016.
- Jacobs M, Hart EP, Roos RAC. Driving with a neurodegenerative disorder: an overview of the current literature. *J Neurol.* 2017 Aug;264(8):1678-1696. doi: 10.1007/s00415-017-8489-9. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28424901; PMCID: PMC5533843.
- Jeong, M, Tashiro, M, Singh, LN, Yamaguchi, K, Horikawa, E, Miyake, M, ... & Itoh, M (2006). Functional brain mapping of actual car-driving using [18F] FDG-PET. *Annals of nuclear medicine*, 20(9), 623-628.
- Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2018 Dec;33(8):500-507. doi: 10.1177/1533317518791401. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30068225.
- Karthaus M, Falkenstein M. Functional Changes and Driving Performance in Older Drivers: Assessment and Interventions. *Geriatrics (Basel).* 2016 May 20;1(2):12. doi: 10.3390/geriatrics1020012. PMID: 31022806; PMCID: PMC6371115.
- Katayama, K, Takahashi, N, Ogawara, K, & Hattori, T (1999). Pure topographical disorientation due to right posterior cingulate lesion. *Cortex*, 35(2), 279-282.
- Kawato, M (1999). Internal models for motor control and trajectory planning. *Current opinion in neurobiology*, 9(6), 718-727.
- Keay L, Munoz B, Turano KA, Hassan SE, Munro CA, Duncan DD, Baldwin K, Jasti S, Gower EW, West SK. Visual and cognitive deficits predict stopping or restricting driving: the Salisbury Eye Evaluation Driving Study (SEEDS). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jan;50(1):107-13. doi: 10.1167/iops.08-2367. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18719088; PMCID: PMC2633220.

- Khan I, De Jesus O. Frontotemporal Lobe Dementia. 2022 Apr 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644712.
- Kim WS, Kågedal K, Halliday GM. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimers Res Ther.* 2014 Oct 27;6(5):73. doi: 10.1186/s13195-014-0073-2. PMID: 25580161; PMCID: PMC4288216.
- Kowalski K, Love J, Tuokko H, MacDonald S, Hultsch D, Strauss E. The influence of cognitive impairment with no dementia on driving restriction and cessation in older adults. *Accid Anal Prev.* 2012 Nov;49:308-15. doi: 10.1016/j.aap.2011.11.011. Epub 2011 Dec 20. PMID: 23036411.
- Larner AJ. Diagnosis of Dementia and Cognitive Impairment. *Diagnostics (Basel).* 2019 Nov 7;9(4):180. doi: 10.3390/diagnostics9040180. PMID: 31703445; PMCID: PMC6963275.
- Larue, GS, Rakotonirainy, A, & Pettitt, AN (2011). Driving performance impairments due to hypovigilance on monotonous roads. *Accident Analysis & Prevention, 43(6), 2037-2046.*
- Lee, JD, Young, KL, & Regan, MA (2008). Defining driver distraction. *Driver distraction: Theory, effects, and mitigation, 13(4), 31-40.*
- Levy JA, Chelune GJ. Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: beyond Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007 Dec;20(4):227-38. doi: 10.1177/0891988707308806. PMID: 18004009.
- Liebherr, M, Antons, S, Schweig, S, Maas, N, Schramm, D, & Brand, M (2019). Driving performance and specific attentional domains. *Transportation research interdisciplinary perspectives, 3, 100077.*
- Lin, CT, Chuang, CH, Kerick, S, Mullen, T, Jung, TP, Ko, LW, ... & McDowell, K (2016). Mind-wandering tends to occur under low perceptual demands during driving. *Scientific reports, 6(1), 1-11.*
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020 Aug 8;396(10248):413-446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738937; PMCID: PMC7392084.
- Luo, X, Li, K, Zeng, Q, Huang, P, Jiaerken, Y, Qiu, T, ... & Zhang, M (2018). Decreased bilateral FDG-PET uptake and inter-hemispheric connectivity in multi-domain amnesic mild cognitive impairment patients: a preliminary study. *Frontiers in aging neuroscience, 10, 161.*

- Martin AJ, Marottoli R, O'Neill D. Driving assessment for maintaining mobility and safety in drivers with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD006222. doi: 10.1002/14651858.CD006222.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD006222. PMID: 23728659.
- Michon, JA (1985). A critical view of driver behavior models: what do we know, what should we do?. In *Human behavior and traffic safety* (pp. 485-524). Springer, Boston, MA.
- Morgan E. Driving Dilemmas: A Guide to Driving Assessment in Primary Care. *Clin Geriatr Med*. 2018 Feb;34(1):107-115. doi: 10.1016/j.cger.2017.09.006. PMID: 29129210.
- Morra LF, Donovan PJ. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Jun;29(6):569-76. doi: 10.1002/gps.4039. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24150834.
- Navarro, J, Reynaud, E, & Osiurak, F (2018). Neuroergonomics of car driving: A critical meta-analysis of neuroimaging data on the human brain behind the wheel. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 95, 464-479.
- Ohata, R, Ogawa, K, & Imamizu, H (2021). Neural basis for adaptive motor behavior during car driving. *bioRxiv*.
- Ohata, R., Ogawa, K, & Imamizu, H (2022). Neuroimaging examination of driving mode switching corresponding to changes in the driving environment. *Frontiers in human neuroscience*, 16.
- Oldan JD, Jewells VL, Pieper B, Wong TZ. Complete Evaluation of Dementia: PET and MRI Correlation and Diagnosis for the Neuroradiologist. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021 Jun;42(6):998-1007. doi: 10.3174/ajnr.A7079. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33926896; PMCID: PMC8191669.
- Omer S, Dolan C, Dimitrov BD, Langan C, McCarthy G. General practitioners' opinions and attitudes towards medical assessment of fitness to drive of older adults in Ireland. *Australas J Ageing*. 2014 Sep;33(3):E33-6. doi: 10.1111/ajag.12045. Epub 2013 May 30. PMID: 24521398.
- Ott, BR, & Daiello, LA (2010). How does dementia affect driving in older patients?. *Aging health*, 6(1), 77-85.
- Ott, BR, Heindel, WC, Papandonatos, GD, Festa, EK, Davis, JD, Daiello, LA, & Morris, JC (2008). A longitudinal study of drivers with Alzheimer disease. *Neurology*, 70(14), 1171-1178.
- Ott, BR, Heindel, WC, Whelihan, WM, Caron, MD, Piatt, AL, & Noto, RB (2000). A single-photon emission computed tomography imaging study of driving impairment in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 11(3), 153-160.

- Ott, BR, Jones, RN, Noto, RB, Yoo, DC, Snyder, PJ, Bernier, JN, ... & Roe, CM (2017). Brain amyloid in preclinical Alzheimer's disease is associated with increased driving risk. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 6, 136-142.
- Palmiero, M, Piccardi, L, Boccia, M, Baralla, F, Cordellieri, P, Sgalla, R, ... & Giannini, AM (2019). Neural correlates of simulated driving while performing a secondary task: a review. *Frontiers in Psychology*, 10, 1045.
- Petersen, RC (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183-194.
- Piersma D, de Waard D, Davidse R, Tucha O, Brouwer W. Car drivers with dementia: Different complications due to different etiologies? *Traffic Inj Prev*. 2016;17(1):9-23. doi: 10.1080/15389588.2015.1038786. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25874501.
- Piersma D, Fuermaier AB, de Waard D, Davidse RJ, de Groot J, Doumen MJ, Bredewoud RA, Claesen R, Lemstra AW, Vermeeren A, Ponds R, Verhey F, Brouwer WH, Tucha O. Prediction of Fitness to Drive in Patients with Alzheimer's Dementia. *PLoS One*. 2016 Feb 24;11(2):e0149566. doi: 10.1371/journal.pone.0149566. PMID: 26910535; PMCID: PMC4766198.
- Piersma D, Fuermaier ABM, de Waard D, De Deyn PP, Davidse RJ, de Groot J, Doumen MJA, Bredewoud RA, Claesen R, Lemstra AW, Vermeeren A, Ponds R, Verhey F, Brouwer WH, Tucha O. The MMSE should not be the sole indicator of fitness to drive in mild Alzheimer's dementia. *Acta Neurol Belg*. 2018 Dec;118(4):637-642. doi: 10.1007/s13760-018-1036-3. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30390211; PMCID: PMC6244746.
- Piersma, D, Fuermaier, A, De Waard, D, Davidse, RJ, De Groot, J, Doumen, M, Bredewoud, RA, Claesen, R, Lemstra, AW, Scheltens, P, Vermeeren, A, Ponds, R, Verhey, F, De Deyn, PP, Brouwer, WH, & Tucha, O (2018). Assessing Fitness to Drive in Patients With Different Types of Dementia. *Alzheimer disease and associated disorders*, 32(1), 70–75. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000221>
- Pievani M, de Haan W, Wu T, Seeley WW, Frisoni GB. Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):829-43. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70158-2. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21778116; PMCID: PMC3219874.
- Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(3):371-386. doi: 10.14283/jpad.2021.23. PMID: 34101796.
- Rapoport MJ, Chee JN, Carr DB, Molnar F, Naglie G, Dow J, Marottoli R, Mitchell S, Tant M, Herrmann N, Lanctôt KL, Taylor JP, Donaghy PC, Classen S, O'Neill D. An International Approach to Enhancing a National Guideline on

- Driving and Dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 2018 Mar 12;20(3):16. doi: 10.1007/s11920-018-0879-x. PMID: 29527643.
- Reger MA, Welsh RK, Watson GS, Cholerton B, Baker LD, Craft S. The relationship between neuropsychological functioning and driving ability in dementia: a meta-analysis. *Neuropsychology.* 2004 Jan;18(1):85-93. doi: 10.1037/0894-4105.18.1.85. PMID: 14744191.
- Robles Bayón A. Degenerative dementias: A question of syndrome or disease? *Neurologia (Engl Ed).* 2019 Jul 19;S0213-4853(19)30081-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2019.03.016. Epub ahead of print. PMID: 31331676.
- Roe CM, Babulal GM, Mishra S, Gordon BA, Stout SH, Ott BR, Carr DB, Ances BM, Morris JC, Benzinger TLS. Tau and Amyloid Positron Emission Tomography Imaging Predict Driving Performance Among Older Adults with and without Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(2):509-513. doi: 10.3233/JAD-170521. PMID: 29171997; PMCID: PMC5784441.
- Roenker DL, Cissell GM, Ball KK, Wadley VG, Edwards JD. Speed-of-processing and driving simulator training result in improved driving performance. *Hum Factors.* 2003 Summer;45(2):218-33. doi: 10.1518/hfes.45.2.218.27241. PMID: 14529195.
- Rudman DL, Friedland J, Chipman M, Sciortino P. Holding on and letting go: the perspectives of pre-seniors and seniors on driving self-regulation in later life. *Can J Aging.* 2006 Spring;25(1):65-76. doi: 10.1353/cja.2006.0031. PMID: 16770749.
- Santacruz KS, Swagerty D. Early diagnosis of dementia. *Am Fam Physician.* 2001 Feb 15;63(4):703-13, 717-8. PMID: 11237085.
- Schweizer, TA, Kan, K, Hung, Y, Tam, F, Naglie, G, & Graham, S (2013). Brain activity during driving with distraction: an immersive fMRI study. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 53.
- Seltman RE, Matthews BR. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management. *CNS Drugs.* 2012 Oct 1;26(10):841-70. doi: 10.2165/11640070-000000000-00000. PMID: 22950490.
- Shen, H, Li, Z, Qin, J, Liu, Q, Wang, L, Zeng, LL, ... & Hu, D (2016). Changes in functional connectivity dynamics associated with vigilance network in taxi drivers. *Neuroimage*, 124, 367-378.
- Sheppard O, Coleman M. Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. In: Huang X, editor. *Alzheimer's Disease: Drug Discovery* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2020 Dec 18. Chapter 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566126/doi:10.36255/exonpublications.alzheimersdisease.2020.ch1>
- Spiers, HJ, & Maguire, EA (2007). Neural substrates of driving behaviour. *Neuroimage*, 36(1), 245-255.

- Staffaroni AM, Elahi FM, McDermott D, Marton K, Karageorgiou E, Sacco S, Paoletti M, Caverzasi E, Hess CP, Rosen HJ, Geschwind MD. Neuroimaging in Dementia. *Semin Neurol*. 2017 Oct;37(5):510-537. doi: 10.1055/s-0037-1608808. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29207412; PMCID: PMC5823524.
- Stamatelos P, Economou A, Stefanis L, Yannis G, Papageorgiou SG. Driving and Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review of the existing guidelines emphasizing on the neurologist's role. *Neurol Sci*. 2021 Dec;42(12):4953-4963. doi: 10.1007/s10072-021-05610-7. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34581880.
- Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Jul-Sep;20(3 Suppl 2):S69-74. doi: 10.1097/00002093-200607001-00010. PMID: 16917199.
- Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease. *Cortex*. 2008 Feb;44(2):185-95. doi: 10.1016/j.cortex.2005.11.002. Epub 2007 Nov 17. PMID: 18387548.
- Strogatz D, Mielenz TJ, Johnson AK, Baker IR, Robinson M, Mebust SP, Andrews HF, Betz ME, Eby DW, Johnson RM, Jones VC, Leu CS, Molnar LJ, Rebok GW, Li G. Importance of Driving and Potential Impact of Driving Cessation for Rural and Urban Older Adults. *J Rural Health*. 2020 Jan;36(1):88-93. doi: 10.1111/jrh.12369. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31022317.
- Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science*. 2002 Jun 14;296(5575):1991-5. doi: 10.1126/science.1067122. PMID: 12065827.
- Taylor, BD, & Tripodes, S. (2001). The effects of driving cessation on the elderly with dementia and their caregivers. *Accident Analysis & Prevention*, 33(4), 519-528.
- Toepper M, Falkenstein M. Driving Fitness in Different Forms of Dementia: An Update. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Oct;67(10):2186-2192. doi: 10.1111/jgs.16077. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31386780.
- Uchiyama, Y, Ebe, K, Kozato, A, Okada, T, & Sadato, N (2003). The neural substrates of driving at a safe distance: a functional MRI study. *Neuroscience letters*, 352(3), 199-202.
- Van Oostveen WM, De Lange ECM. Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 20;22(4):2110. doi: 10.3390/ijms22042110. PMID: 33672696; PMCID: PMC7924338.
- Van Popering, L, Tahmassebi, A, Meyer-Baese, U, Dryba, M, Munilla, J, Ortiz, A, & Meyer-Baese, A (2021, February). Identifying the diffusion source of dementia spreading in structural brain networks. In *Medical Imaging 2021: Biomedical*

Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging(Vol. 11600, p. 116000A). International Society for Optics and Photonics.

- Velicer WF, Norman GJ, Fava JL, Prochaska JO. Testing 40 predictions from the transtheoretical model. *Addict Behav.* 1999 Jul-Aug;24(4):455-69. doi: 10.1016/s0306-4603(98)00100-2. PMID: 10466842.
- Venkatesan, UM, Festa, EK, Ott, BR, & Heindel, WC (2018). Differential contributions of selective attention and sensory integration to driving performance in healthy aging and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 24*(5), 486-497.
- Vos, SJ, Xiong, C, Visser, PJ, Jasielec, MS, Hassenstab, J, Grant, EA, ... & Fagan, AM (2013). Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *The Lancet Neurology, 12*(10), 957-965.
- Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet.* 2015 Oct 24;386(10004):1683-97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00462-6. PMID: 26595642; PMCID: PMC5792067.
- Wetherell JL, Jeste DV. Diagnostic decision tree in dementia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003 Mar;5(1):44-7. doi: 10.31887/DCNS.2003.5.1/jloebachwetherell. PMID: 22033852; PMCID: PMC3181713.
- Whelihan WM, DiCarlo MA, Paul RH. The relationship of neuropsychological functioning to driving competence in older persons with early cognitive decline. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005 Mar;20(2):217-28. doi: 10.1016/j.acn.2004.07.002. PMID: 15770793.
- Wiltfang, J (2008). Demenzerkrankungen. In Grehl, H, Reinhardt, F, *Checkliste Neurologie IV* edizione (ISBN 978-3131262745) (pp. 450-456). Stuttgart: Thieme.
- Wolfe PL, Lehockey KA. Neuropsychological Assessment of Driving Capacity. *Arch Clin Neuropsychol.* 2016 Sep;31(6):517-29. doi: 10.1093/arclin/acw050. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27474026.
- Wolfe, PL, & Clark, JA (2012). Driving capacity. *Civil capacities in Clinical Neuropsychology: Research Findings and Practical Applications.* Oxford University Press, New York, 121-138.
- World Health Organisation (2021). Dementia. [Internet] Disponibile su: WHO | World Health Organisation: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Wurm, R, & Stögmann, E (2021). Epidemiology of dementia—the epidemic we saw coming. *Wiener Medizinische Wochenschrift, 171*(11), 247-248.

- Yamasaki, T, & Tobimatsu, S (2018). Driving ability in Alzheimer disease spectrum: neural basis, assessment, and potential use of optic flow event-related potentials. *Frontiers in neurology*, 750
- Yamin S, Stinchcombe A, Gagnon S. Comparing Cognitive Profiles of Licensed Drivers with Mild Alzheimer's Disease and Mild Dementia with Lewy Bodies. *Int J Alzheimers Dis*. 2016;2016:6542962. doi: 10.1155/2016/6542962. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27774333; PMCID: PMC5059558.
- Yamin S, Stinchcombe A, Gagnon S. Driving Competence in Mild Dementia with Lewy Bodies: In Search of Cognitive Predictors Using Driving Simulation. *Int J Alzheimers Dis*. 2015;2015:806024. doi: 10.1155/2015/806024. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26713169; PMCID: PMC4680081.
- Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Jan;8(1):33-48. doi: 10.1177/2045125317739818. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29344342; PMCID: PMC5761910.
- Young, K & Regan, M (2007). Driver distraction: A review of the literature. In: I.J. Faulks, M. Regan, M. Stevenson, J. Brown, A. Porter & J.D. Irwin (Eds.). *Distracted driving*. Sydney, NSW: Australasian College of Road Safety. Pages 379-405.
- Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi PE, Politis M. Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol*. 2019 Jan;266(1):1-26. doi: 10.1007/s00415-018-8892-x. Epub 2018 May 14. PMID: 29761296; PMCID: PMC6342883.